

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ASPAVELI 1 080 mg šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs 20 ml flakons satur 1 080 mg pegcetakoplāna (*pegcetacoplan*).
Katrs ml satur 54 mg pegcetakoplāna.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml satur 41 mg sorbīta.

Katrs flakons satur 820 mg sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

Dzidrs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens ūdens šķīdums ar pH 5,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ASPAVELI ir paredzēts lietošanai monoterapijas veidā pieaugušu pacientu ar paroksismālu nakts hemoglobīnūriju (PNH), kuriem ir hemolītiska anēmija, ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk veselības aprūpes speciālista, kuram ir pieredze hematoloģisko traucējumu ārstēšanā, uzraudzībā. Pacientiem, kuri labi panes ārstēšanu specializētos ārstēšanas centros, var apsvērt iespēju pašam ievadīt zāles un veikt infūziju mājas apstākļos. Lēmums par iespēju pašam ievadīt zāles un veikt infūziju mājas apstākļos jāpieņem pēc ārstējošā ārsta izvērtējuma un ieteikumiem.

Devas

Pegcetakoplānu var ievadīt veselības aprūpes speciālists vai pats pacients, vai arī aprūpētājs pēc atbilstošas apmācības.

Pegcetakoplānu ievada divas reizes nedēļā 1 080 mg subkutānas infūzijas veidā ar tirdzniecībā pieejamu šļirces sistēmas infūzijas sūkni, kas var ievadīt līdz 20 ml lielas devas. Divas reizes nedēļā lietojamā deva jāievada katras ārstēšanas nedēļas 1. dienā un 4. dienā.

PNH ir hroniska slimība un ārstēšanu ar ASPAVELI ieteicams turpināt visu pacienta dzīvi, ja vien klīniski nav indicēta šo zāļu lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti, kuri uzsāk ASPAVELI lietošanu pēc C5 inhibitora lietošanas

Pirmās 4 nedēļas pegcetakoplānu ievada divas reizes nedēļā, lietojot 1 080 mg subkutānu devu papildus pacienta tā brīža C5 inhibitora devai, lai līdz minimumam samazinātu hemolīzes risku, pēkšņi pārtraucot ārstēšanu. Pēc 4 nedēļām pacientam jāpārtrauc C5 inhibitora lietošana, pirms tiek turpināta monoterapija ar ASPAVELI.

Lietošanas uzsākšana pēc citu komplementa inhibitoru, izņemot ekulizumaba, lietošanas nav pētīta. Citu komplementa inhibitoru lietošanas pārtraukšana pirms pegcetakoplāna līdzsvara koncentrācijas sasniegšanas jāveic piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Devas pielāgošana

Devas lietošanas shēmu var mainīt, ievadot 1 080 mg katru trešo dienu (piem., 1. dienā, 4. dienā, 7. dienā, 10. dienā, 13. dienā utt.), ja pacienta laktātdehidrogenāzes (LDH) koncentrācija vairāk nekā 2 x pārsniedz normas augšējo robežu (*upper limit of normal* - ULN). Ja tiek palielināta deva, LDH jākontrolē divas reizes nedēļā vismaz 4 nedēļas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas izlaišana

Ja tiek izlaista pegcetakoplāna deva, tā jāievada pēc iespējas ātrāk, pēc tam jāatsāk lietošana atbilstoši standarta shēmai.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Lai gan klīniskajos pētījumos nenovēroja ar vecumu saistītas acīmredzamas atšķirības, 65 gadus vecu un vecāku pacientu skaits nebija pietiekams, lai novērtētu vecāku pacientu atbildes reakcijas atšķirības salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem. Nav pierādījumu, kas liecinātu par īpašu piesardzības pasākumu nepieciešamību, ārstējot gados vecākus cilvēkus.

Nieru darbības traucējumi

Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss <30 ml/min) neietekmēja pegcetakoplāna farmakokinētiku (FK), tāpēc pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pegcetakoplāna devas pielāgošana nav nepieciešama. Dati par pegcetakoplāna lietošanu pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS), kuriem nepieciešama hemodialīze, nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pegcetakoplāna drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta, tomēr devas pielāgošana nav ieteicama, jo nav sagaidāms, ka aknu darbības traucējumi ietekmēs pegcetakoplāna klīrensu.

Pediatriskā populācija

ASPAVELI drošums un efektivitāte, lietojot bērniem ar PNH vecumā no 0 līdz <18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, jo šajā vecuma grupā nav pieejami neklīniskie dati par drošumu.

Lietošanas veids

ASPAVELI drīkst ievadīt tikai subkutāni, izmantojot tirdzniecībā pieejamu šļirces sistēmas infūzijas sūkni. Šīs zāles var ievadīt pats pacients. Pacientam pašam uzsākot ievadīšanu, kvalificēts veselības aprūpes speciālists apmācīs pacientu par infūzijas metodēm, šļirces sistēmas infūzijas sūkņa lietošanu, veikto infūziju reģistrēšanu, iespējamo nevēlamo blakusparādību atpazīšanu un rīcību to gadījumā.

ASPAVELI infūzija jāievada vēderā, augšstilbos, gūžās vai augšdelmos. Infūzijas vietām jāatrodas vismaz 7,5 cm attālumā vienai no otras. Infūzijas vietas katrā ievadīšanas reizē jāmaina. Jāizvairās no infūzijas ievadīšanas ādā, kas ir sāpīga, ar zilumiem, apsārtusi vai sabiezējusi. Jāizvairās no infūzijas ievadīšanas tetovējumos, rētās vai strijās. Parasti infūzijas ilgums ir aptuveni 30 minūtes (ja izmanto divas vietas) vai aptuveni 60 minūtes (ja izmanto vienu vietu). Infūzija jāuzsāk uzreiz pēc šo zāļu ievilkšanas šļircē. Ievadīšana jāpabeidz 2 stundu laikā pēc šļirces sagatavošanas. Norādījumus par zāļu sagatavošanu un infūziju skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret pegcetakoplānu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Ārstēšanu ar pegcetakoplānu nedrīkst uzsākt pacientiem:

- kuriem nav izārstēta infekcija, ko izraisa iekapsulētās baktērijas, tai skaitā *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* un *Haemophilus influenzae* (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- kuri šobrīd nav vakcināti pret *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* un *Haemophilus influenzae*, ja vien viņi nesaņem profilaktisku ārstēšanu ar atbilstošām antibiotikām līdz 2 nedēļām pēc vakcinācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nopietnas infekcijas, ko izraisa iekapsulētās baktērijas

Pegcetakoplāna lietošana var veicināt nopietnu infekciju veidošanos, ko izraisa iekapsulētās baktērijas, tai skaitā *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* un *Haemophilus influenzae*. Lai samazinātu šo infekciju risku, visiem pacientiem jābūt vakcinātiem pret šīm baktērijām atbilstoši attiecīgajām vietējām vadlīnijām vismaz 2 nedēļas pirms pegcetakoplāna lietošanas uzsākšanas, ja vien risks, kas saistīts ar terapijas aizkavēšanos, nepārsniedz infekcijas attīstības risku.

Pacienti ar zināmu vakcināciju anamnēzē

Pirms pegcetakoplāna ārstēšanas saņemšanas pacientiem ar zināmu vakcināciju anamnēzē ir jāpārliedzinās, ka pacients ir saņēmis vakcīnas pret iekapsulētām baktērijām, tai skaitā *Streptococcus pneumoniae*, A, C, W, Y un B tipa *Neisseria meningitidis* un B tipa *Haemophilus influenzae*, 2 gadu laikā pirms pegcetakoplāna lietošanas uzsākšanas.

Pacienti bez zināmas vakcinācijas anamnēzē

Pacientiem bez zināmas vakcinācijas anamnēzē nepieciešamās vakcīnas jāievada vismaz 2 nedēļas pirms pirmās pegcetakoplāna devas saņemšanas. Ja ir indicēta neatliekama ārstēšana, nepieciešamā vakcīna jāievada pēc iespējas ātrāk un pacients jāārstē ar atbilstošām antibiotikām līdz 2 nedēļām pēc vakcinācijas.

Pacientu ar nopietnām infekcijām kontrole

Vakcinācija var nebūt pietiekami efektīva, lai novērstu nopietnu infekciju. Jāievēro oficiālās vadlīnijas par atbilstošu antibakteriālo līdzekļu lietošanu. Visi pacienti jākontrolē, vai viņiem neparādās iekapsulēto baktēriju, tai skaitā *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* un *Haemophilus influenzae*, izraisītu infekciju agrīnas pazīmes, un, ja pastāv aizdomas par infekciju, viņi nekavējoties jāizmeklē, kā arī nepieciešamības gadījumā jāuzsāk ārstēšana ar atbilstošām antibiotikām. Pacienti jāinformē par šīm pazīmēm un simptomiem, kā arī to, kā jārīkojas, lai nekavējoties saņemtu medicīnisko palīdzību. Ārstiem ar pacientiem jāpārrunā pegcetakoplāna terapijas ieguvumi un riski.

Paaugstināta jutība

Ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām. Ja rodas smaga paaugstinātas jutības reakcija (tai skaitā anafilakse), pegcetakoplāna infūzija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Reakcijas injekcijas vietā

Pēc subkutānas pegcetakoplāna lietošanas ziņots par reakcijām injekcijas vietā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti atbilstoši jāapmāca, kā tehniski pareizi veikt injekciju.

PNH laboratoriskā kontrole

Pacienti ar PNH, kuri saņem pegcetakoplānu, regulāri jākontrolē, vai viņiem neveidojas hemolīzes simptomi, tai skaitā jānosaka LDH koncentrācija, un viņiem var būt nepieciešama devas pielāgošana ieteicamās dozēšanas shēmas ietvaros (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ietekme uz laboratoriskajām analīzēm

Pegcetakoplāns var mijiedarboties ar silīcija dioksīda reaģentiem koagulācijas paneļos, mākslīgi pagarinot aktivētā parciālā tromboplastīna laiku (*activated partial thromboplastin time* – aPTT), tāpēc jāizvairās no silīcija dioksīda reaģentu lietošanas koagulācijas paneļos.

PNH ārstēšanas pārtraukšana

Ja pacienti ar PNH pārtrauc ārstēšanu ar pegcetakoplānu, viņi rūpīgi jākontrolē, vai neparādās nopietnas intravazālas hemolīzes pazīmes un simptomi. Par nopietnu intravazālu hemolīzi liecina paaugstināta LDH koncentrācija kopā ar pēkšņu PNH klona vai hemoglobīna daudzuma samazināšanos vai tādu simptomu, kā nogurums, hemoglobīnūrija, sāpes vēderā, aizdusa, lieli nevēlamie vaskulārie notikumi (tai skaitā tromboze), disfāģija vai erektilā disfunkcija, parādīšanās. Ja ir nepieciešama šo zāļu lietošanas pārtraukšana, jāapsver alternatīva terapija. Ja pēc lietošanas pārtraukšanas rodas nopietna hemolīze, jāapsver šādu procedūru/terapiju lietošana: asins transfūzija (eritrocītu masa), apmaiņas transfūzija, antikoagulācija un kortikosteroīdu lietošana. Pacienti rūpīgi jākontrolē vismaz 8 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas, kas atbilst vairāk nekā 5 šo zāļu eliminācijas pusperiodiem, lai ļautu zālēm izdalīties (skatīt 5.2. apakšpunktu) un lai atklātu nopietnu hemolīzi un citas reakcijas. Turklāt jāapsver pakāpeniska ārstēšanas atcelšana.

Kontracepcija sievietēm reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar pegcetakoplānu un vismaz 8 nedēļas pēc pegcetakoplāna pēdējās devas lietošanas ieteicams lietot efektīvas kontracepcijas metodes, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Polietilēnglikola (PEG) uzkrāšanās

ASPAVELI ir PEGilētas zāles. PEG uzkrāšanās iespējamā ilgtermiņa ietekme nierēs, smadzeņu *plexus chorioideus* un citos orgānos nav zināma (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ieteicama regulāra nieru darbības laboratoriska pārbaude.

Izglītojošie materiāli

Visiem ārstiem, kas plāno izrakstīt ASPAVELI, jāpārlicinās, ka tie ir saņēmuši un pārzina izglītojošo materiālu ārstiem. Ārstiem ir jāizskaidro un jāpārrunā ar pacientu ASPAVELI terapijas ieguvumi un riski, un jāizsniedz viņiem pacienta informācijas komplekts un pacienta kartīte. Pacientam jānorāda, ka viņam nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja viņam ASPAVELI terapijas laikā parādās jebkādas nopietnas infekcijas vai paaugstinātas jutības pazīme vai simptoms, it īpaši, ja tas liecina par infekciju, ko izraisa iekapsulētās baktērijas.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Sorbīta saturs

ASPAVELI 1 080 mg satur 820 mg sorbīta katrā flakonā.

Pacienti/-iem ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot/ievadīt šīs zāles.

Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Pamatojoties uz *in vitro* datiem, pegcetakoplāna spēja izraisīt klīnisku zāļu savstarpēju mijiedarbību ir neliela.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar pegcetakoplānu un vismaz 8 nedēļas pēc pēdējās pegcetakoplāna devas lietošanas ieteicams izmantot efektīvas kontracepcijas metodes, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos. Sievietēm, kuras plāno grūtniecību, pegcetakoplāna lietošanu var apsvērt pēc risku un ieguvumu izvērtēšanas (skatīt „Grūtniecība”).

Grūtniecība

Dati par pegcetakoplāna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pegcetakoplānu grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pegcetakoplāns izdalās cilvēka pienā. Uzsūkšanās apjoms un kaitējums ar krūti barotam bērnam nav zināms. Dati dzīvniekiem liecina par nelielu (mazāku par 1%, farmakoloģiski nebūtisku) pegcetakoplāna izdalīšanos pērtiķu pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Maz ticams, ka ar krūti barotam zīdainim tas varētu izraisīt klīniski nozīmīgu iedarbību.

Pegcetakoplāna terapijas laikā krūts barošanu ieteicams pārtraukt.

Fertilitāte

Dati par pegcetakoplāna ietekmi uz dzīvnieku vai cilvēku fertilitāti nav pieejami. Toksicitātes pētījumos nebija mikroskopisku izmaiņu pērtiķu tēviņu vai mātišu reproduktīvās sistēmas orgānos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ASPAVELI neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri ārstēti ar pegcetakoplānu, bija reakcijas injekcijas vietā: eritēma injekcijas vietā, nieze injekcijas vietā, pietūkums injekcijas vietā, sāpes injekcijas vietā, zilums injekcijas vietā. Citas nevēlamās blakusparādības, par kurām klīnisko pētījumu laikā ziņots vairāk nekā 10% pacientu, bija augšējo elpceļu infekcija, caureja, hemolīze, sāpes vēderā, galvassāpes, nogurums, drudzis, klepus, urīnceļu infekcija, vakcinācijas komplikācija, sāpes ekstremitātē, reibonis, artralģija un sāpes mugurā. Visbiežāk ziņotā nopietnā nevēlamā blakusparādība bija hemolīze un sepe.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pegcetakoplāna klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā pacientiem ar PNH. Nevēlamās blakusparādības sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$) vai reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos¹ un pēcreģistrācijas periodā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcija Urīnceļu infekcija
	Bieži	Sepse ² COVID-19 Kuņģa-zarnu trakta infekcija Sēnīšu infekcija Ādas infekcija Mutes dobuma infekcija Ausu infekcija Infekcija Elpceļu infekcija Vīrusu infekcija Bakteriālā infekcija Vagināla infekcija Acs infekcija
	Retāk	Cervicīts Cirkšņa infekcija Pneimonija Deguna abscess Tuberkuloze Barības vada kandidoze COVID-19 pneimonija Anālās atveres abscess
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hemolīze
	Bieži	Trombocitopēnija Neitropēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Hipokaliēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes Reibonis
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Klepus
	Bieži	Aizdusa Deguna asiņošana Orofaringeālās sāpes Aizlikts deguns
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā Caureja
	Bieži	Slikta dūša
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Eritēma Izsitumi
	Retāk	Nātrene ³
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Artralģija Sāpes mugurā Sāpes ekstremitātē
	Bieži	Mialģija Muskuļu spazmas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Akūts nieru bojājums Hromatūrija

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	Eritēma injekcijas vietā Nieze injekcijas vietā Injekcijas vietas pietūkums Zilums injekcijas vietā Nogurums Drudzis Sāpes injekcijas vietā
	Bieži	Reakcija injekcijas vietā Indurācija injekcijas vietā
Izmeklējumi	Bieži	Alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ļoti bieži	Vakcinācijas komplikācija ⁴

¹Pētījums APL2-308, APL2-302, APL2-202, APL2-CP-PHN-204 un APL-CP0514 PHN pacientiem.

Medicīniski līdzīgi termini vajadzības gadījumā ir sagrupēti, pamatojoties uz līdzīgu medicīnisko koncepciju.

²Sepse ietver vienu septiskā šoka gadījumu.

³Novērots pēcreģistrācijas periodā.

⁴Vakcinācijas komplikācijas bija saistītas ar obligātajām vakcinācijām.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Pamatojoties uz darbības mehānismu, pegcetakoplāna lietošana var paaugstināt infekciju risku, it īpaši tādu infekciju risku, ko izraisa iekapsulētās baktērijas, tai skaitā *Streptococcus pneumoniae*, A, C, W, Y un B tipa *Neisseria meningitidis* un *Haemophilus influenzae* (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētījuma APL2-302 laikā netika ziņots par iekapsulēto baktēriju izraisītām nopietnām infekcijām.

Četrdesmit astoņiem pacientiem pētījuma laikā bija infekcija. Pacientiem, kuri ārstēti ar pegcetakoplānu, pētījuma APL2-302 laikā visbiežāk ziņoja par augšējo elpceļu infekcijām (28 gadījumi, 35%). Vairums infekciju, par kurām ziņoja pētījuma APL2-302 laikā, nebija nopietnas un pārsvarā bija vieglas. Desmit pacientiem attīstījās infekcijas, kuras tika ziņotas kā nopietnas, tai skaitā viens pacients nomira COVID-19 dēļ. Visbiežākā no nopietnajām infekcijām bija sepse (3 gadījumi) (tās dēļ vienam pacientam bija pegcetakoplāna lietošana jāpārtrauc) un gastroenterīts (3 gadījumi); visas infekcijas tika izārstētas. Vienpadsmit pacientiem pētījuma APL2-308 laikā bija infekcija. Visi infekciju gadījumi, izņemot vienu, bija viegli vai vidēji smagi. Vienam pacientam ar infekciju radās septiskais šoks un viņš nomira.

Hemolīze

Pētījumā APL2-302 ar pegcetakoplānu ārstētiem pacientiem deviņpadsmit pacienti ziņoja par hemolīzes gadījumiem. Septiņi gadījumi bija nopietni un 5 gadījumos pegcetakoplāna lietošana bija jāpārtrauc; pegcetakoplāna deva tika palielināta 10 pacientiem. Pētījuma APL2-308 laikā hemolīze radās 3 pacientiem, kurus ārstēja ar pegcetakoplānu. Nevienš no šiem gadījumiem nebija nopietns un neizraisīja pegcetakoplāna lietošanas pārtraukšanu. Pegcetakoplāna deva tika palielināta visiem 3 pacientiem.

Imūngenitāte

Antivielu pret zālēm (*anti-drug antibody* – ADA) sastopamība (ADA serokonversija vai iepriekš esošu ADA līmeņa paaugstināšanās) bija neliela, un tās būtiski neietekmēja pegcetakoplāna FK/FD, efektivitāti vai drošuma profilu. Pētījumu APL2-302 un APL2-308 laikā 3 no 126 pacientiem, kuri lietoja pegcetakoplānu, tika apstiprinātas pozitīvas antivielas pret pegcetakoplāna peptīdu. Visiem 3 pacientiem bija arī pozitīvs neitralizējošo antivielu (*neutralizing antibody* – NAb) tests. NAb atbildes reakcijai nebija acīmredzamas ietekmes uz FK vai klīnisko efektivitāti. Astonpadsmit no 126 pacientiem izveidojās antivielas pret PEG – 9 pacientiem pēc serokonversijas un 9 ārstēšana izraisīja iepriekš esošu antivielu līmeņa paaugstināšanos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Līdz šim nav saņemti ziņojumi par pārdozēšanu. Pārdozēšanas gadījumā pacientu ieteicams kontrolēt, vai neparādās nevēlamo blakusparādību simptomi, un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, komplementa inhibitori, ATK kods: L04AJ03

Darbības mehānisms

Pegcetakoplāns ir simetriska molekula, ko veido divi identiski pentadekapeptīdi, kas kovalenti piesaistīti lineāras 40 kDa PEG molekulas galiem. Peptīda daļas piesaistās komplementam C3 un nodrošina plašu komplementa kaskādes inhibīciju. 40 kDa PEG daļa uzlabo šķīdību un nodrošina ilgāku uzturēšanās laiku organismā pēc zāļu lietošanas.

Pegcetakoplāns ar augstu afinitāti piesaistās komplementa proteīnam C3 un tā aktivācijas fragmentam C3b, tādējādi regulējot C3 atšķelšanos un turpmāko komplementa aktivācijas kaskādes elementu veidošanos. PNH gadījumā ekstravazālo hemolīzi (EVH) veicina C3b opsonizācija, bet intravazālo hemolīzi (IVH) regulē membrānu bojājošais komplekss (*membrane attack complex* – MAC). Tā kā pegcetakoplāns darbojoties proksimāli gan no C3b, gan MAC veidošanās, tas izteikti ietekmē komplementa kaskādi, tādējādi kontrolējot mehānismus, kas izraisa EVH un IVH.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pētījumā APL2-302 vidējā C3 koncentrācija pegcetakoplāna grupā palielinājās no 0,94 g/l sākuma stāvoklī līdz 3,83 g/l 16. nedēļā un saglabājās līdz 48. nedēļai. Pētījumā APL2-308 vidējā C3 koncentrācija palielinājās no 0,95 g/l sākuma stāvoklī līdz 3,56 g/l 26. nedēļā.

Pētījumā APL2-302 PNH II tipa + III tipa eritrocītu vidējais procentuālais īpatsvars palielinājās no 66,80% sākuma stāvoklī līdz 93,85% 16. nedēļā un saglabājās līdz 48. nedēļai. Pētījumā APL2-308 vidējais PNH II tipa + III tipa eritrocītu procentuālais īpatsvars palielinājās no 42,4% sākuma stāvoklī līdz 90,0% 26. nedēļā.

Pētījumā APL2-302 PNH II tipa + III tipa eritrocītu ar C3 depozītiem vidējais procentuālais īpatsvars samazinājās no 17,73% sākuma stāvoklī līdz 0,20% 16. nedēļā un saglabājās līdz 48. nedēļai. Pētījumā APL2-308 PNH II tipa + III tipa eritrocītu ar C3 depozītiem vidējais procentuālais īpatsvars samazinājās no 2,85% sākuma stāvoklī līdz 0,09% 26. nedēļā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pegcetakoplāna efektivitāti un drošumu pacientiem ar PNH novērtēja divos atklātos, randomizētos, kontrolētos 3. fāzes pētījumos: pacientiem, kuri bija lietojuši komplementa inhibitoru, pētījumā APL2-302 un pacientiem, kuri nebija lietojuši komplementa inhibitoru, pētījumā APL2-308. Abos pētījumos pegcetakoplāna deva bija 1 080 mg divas reizes nedēļā. Ja nepieciešams, devu varēja pielāgot līdz 1 080 mg ik pēc 3 dienām.

Pētījums pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš bija lietojuši komplementa inhibitoru (APL2-302)

Pētījums APL2-302 bija atklāts, randomizēts pētījums ar aktīvi kontrolētu 16 nedēļu ilgu periodu, kuram sekoja 32 nedēļu ilgs atklātas ārstēšanas periods (*open label period* – OLP). Šajā pētījumā iekļāva pacientus ar PNH, kuri vismaz 3 iepriekšējos mēnešus bija ārstēti ar stabilu ekulizumaba devu un kuriem hemoglobīna koncentrācija bija <10,5 g/dl. Piemērotus pacientus iekļāva 4 nedēļu ilgā uzsākšanas periodā, kura laikā viņi saņēma pegcetakoplānu 1 080 mg subkutāni divas reizes nedēļā papildus tā brīža ekulizumaba devai. Pēc tam pacientus randomizēja attiecībā 1:1, lai 16 nedēļu ilga randomizētā kontroles periodā (*randomised controlled period* – RCP) laikā saņemtu pegcetakoplānu 1080 mg divas reizes nedēļā vai turpinātu lietot tā brīža ekulizumaba devu. Randomizācija tika stratificēta, pamatojoties uz eritrocītu masas (ErM) transfūziju skaitu 12 mēnešu laikā pirms - 28. dienas (<4; ≥4) un trombocītu skaitu skrīninga brīdī (<100 000/mm³; ≥100 000/mm³). Pacienti, kuri pabeidza RCP, tika iekļauti OLP, kura laikā visi pacienti saņēma pegcetakoplānu līdz 32 nedēļām (pacienti, kuri RCP laikā saņēma ekulizumabu, pirms pārejas uz pegcetakoplāna monoterapiju uzsāka 4 nedēļu uzsākšanas periodu).

Primārais un sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs tika novērtēts 16. nedēļā. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija hemoglobīna koncentrācijas izmaiņas līdz 16. nedēļai (RCP laikā) salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Pirms pegcetakoplāna pirmās devas veikto mērījumu vidējā vērtība (uzsākšanas perioda sākumā) tika definēta kā sākuma stāvoklis. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija izvairīšanās no transfūzijas, kas definēta kā to pacientu īpatsvars, kurai nebija nepieciešamas transfūzijas RCP laikā, kā arī absolūtā retikulocītu skaita (*absolute reticulocyte count* – ARC), LDH koncentrācijas un pēc FACIT skalas aprēķinātā noguruma punktu skaita izmaiņas līdz 16. nedēļai salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

Kopumā uzsākšanas periodā dalību sāka 80 pacienti. Uzsākšanas perioda beigās visi 80 pacienti tika randomizēti: 41 pacients – pegcetakoplāna grupā un 39 pacienti – ekulizumaba grupā. Demogrāfiskie rādītāji un slimību raksturojošie rādītāji sākuma stāvoklī kopumā bija līdzvērtīgi sadalīti starp abām ārstēšanas grupām (2. tabula). Kopumā 38 pacienti pegcetakoplāna grupā un 39 pacienti ekulizumaba grupā pabeidza 16 nedēļu RCP un turpināja dalību 32 nedēļu ilgajā atklātajā periodā. Kopumā 12 no 80 (15%) pacientiem, kuri saņēma pegcetakoplānu, pārtrauca dalību nevēlamo blakusparādību dēļ. Divpadsmit pacientiem tika novērtēts ieguvums, un 8 no 12 pacientiem bija ieguvums no devas pielāgošanas.

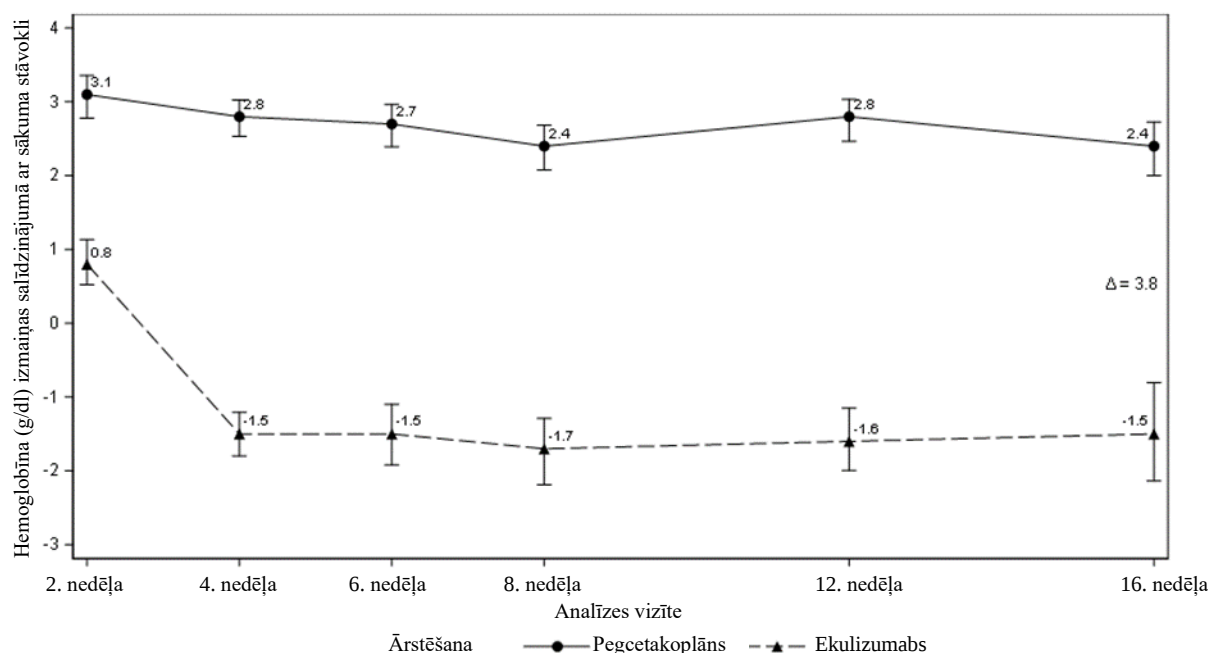
2. tabula. Pacienta demogrāfiskie dati un raksturojums APL2-302 pētījuma sākuma stāvoklī

Rādītājs	Statistiskie rādītāji	Pegcetakoplāns (N=41)	Ekulizumabs (N=39)
Vecums (gadi)	Vidējais (SN)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18-64 gadi	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥65 gadi	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Ekulizumaba deva sākuma stāvoklī			
ik pēc 2 nedēļām 900 mg i.v.	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
ik pēc 11 dienām 900 mg i.v.	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
ik pēc 2 nedēļām 1 200 mg i.v.	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
ik pēc 2 nedēļām 1 500 mg i.v.	n (%)	2 (4,9)	0
Sievietes	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Laiks kopš PNH diagnozes noteikšanas (gadi) līdz -28. dienai	Vidējais (SN)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Hemoglobīna koncentrācija (g/dl)	Vidējais (SN)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Retikuloцитu skaits ($10^9/l$)	Vidējais (SN)	218 (75,0)	216 (69,1)
LDH koncentrācija (V/l)	Vidējais (SN)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
Kopējais punktu skaits pēc FACIT skalas-nogurums*	Vidējais (SN)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Transfūziju skaits pēdējo 12 mēnešu periodā pirms -28. dienas	Vidējais (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)
Trombocītu skaits atlasses laikā ($10^9/l$)	Vidējais (SN)	167 (98,3)	147 (68,8)
Trombocītu skaits atlasses laikā $<100\ 000/mm^3$	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Trombocītu skaits atlasses laikā $\geq 100\ 000/mm^3$	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Aplastiskā anēmija anamnēzē	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Mielodisplastiskais sindroms anamnēzē	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)

*punktu skaits pēc FACIT skalas-nogurums tiek mērīts skalā no 0-52, lielāks rādītājs liecina par mazāku nogurumu.

Pegcetakoplāns bija pārāks par ekulizumabu, novērtējot primāro mērķa kritēriju – hemoglobīna izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli ($P<0,0001$).

1. attēls. Koriģētās vidējās hemoglobīna (g/dl) izmaiņas līdz 16. nedēļai salīdzinājumā ar sākuma stāvokli pētījumā APL2-302



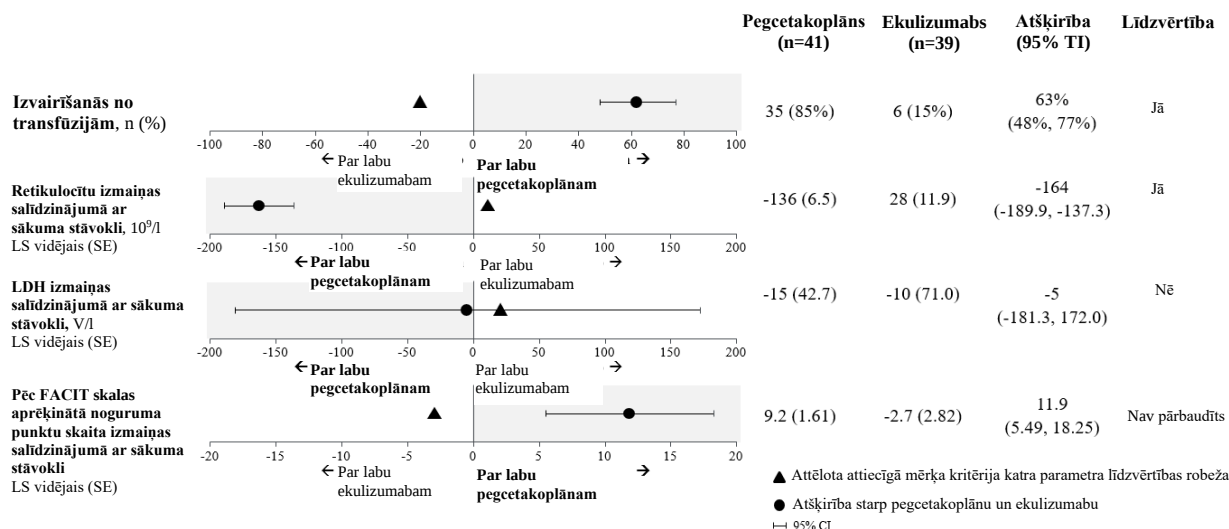
Līdzvērtība tika pierādīta galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem – izvairīšanās no transfūzijas un ARC izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

Līdzvērtība netika pierādīta LDH izmaiņām salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

Testēšanas hierarhijas dēļ netika veikta statistiskā testēšana pēc FACIT skalas noteiktajam noguruma punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

Galveno sekundāro kritēriju koriģētās vidējās vērtības, ārstēšanu atšķirība, ticamības intervāli un veiktās statistiskās analīzes ir norādītas 2. tabulā.

2. attēls. Galveno sekundāro mērķa kritēriju analīze pētījumā APL2-302



Rezultāti bija konsekventi arī visās primāro un galveno sekundāro mērķa kritēriju papildanalīzēs, tai skaitā visu novērojumu datus, kuros iekļauti pēctransfūzijas dati.

Hemoglobīna rādītājs 16. nedēļā normalizējās 34% pacientu pegcetakoplāna grupā salīdzinājumā ar 0% pacientu ekulizumaba grupā. LDH koncentrācija normalizējās 71% pacientu pegcetakoplāna grupā salīdzinājumā ar 15% pacientu ekulizumaba grupā.

Kopumā 77 pacienti iesaistījās 32 nedēļu OLP, kura laikā visi pacienti saņēma pegcetakoplānu, un rezultātā kopējā iedarbība bija līdz 48 nedēļām. Rezultāti 48. nedēļā kopumā atbilda 16. nedēļas rezultātiem un apstiprināja ilgstošu efektivitāti.

Pētījums pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši komplementa inhibitoru (APL2-308)

Pētījums APL2-308 bija atklāts, randomizēts, kontrolēts pētījums, kurā iekļāva pacientus ar PNH, kuri 3 iepriekšējo mēnešu laikā nebija saņēmuši jebkādu komplementa inhibitoru un kuriem hemoglobīna koncentrācija bija mazāka par normas apakšējo robežu (NAR). Piemērotos pacientus randomizēja attiecībā 2:1, lai 26 nedēļas ilga ārstēšanas perioda laikā saņemtu pegcetakoplānu vai atbalsta terapiju (piemēram, transfūzijas, kortikosteroīdus, tādus uztura bagātinātājus kā dzelzi, folātus un B12 vitamīnu) – šī grupa tālāk saukta par kontroles grupu.

Randomizācija tika stratificēta, pamatojoties uz eritrocītu masas (ErM) transfūziju skaitu 12 mēnešu laikā pirms -28. dienas (<4; ≥4). Ja jebkurā pētījuma brīdī kontroles grupā iekļautam pacientam hemoglobīna koncentrācija samazinājās par ≥2 g/dl salīdzinājumā ar sākuma stāvokli vai radās ar PNH saistīts trombembolisks notikums, viņu saskaņā ar protokolu varēja pārcelt uz pegcetakoplāna grupu līdz pētījuma beigām.

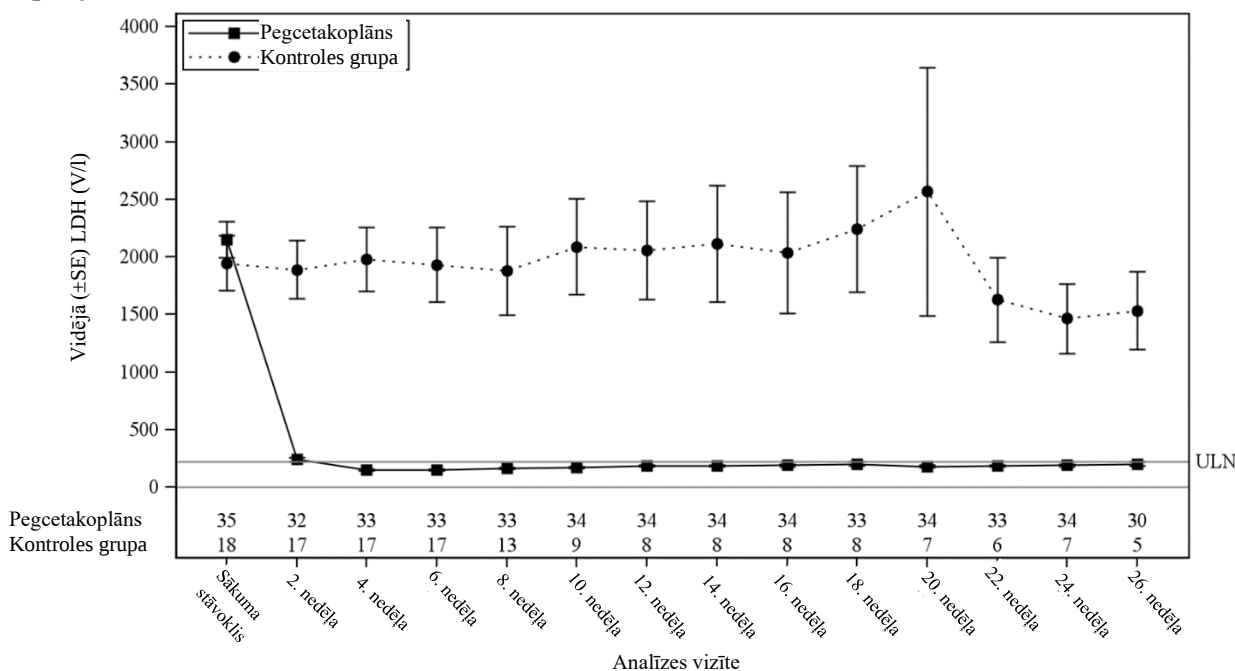
Kopumā tika randomizēti 53 pacienti: 35 pacienti – pegcetakoplāna grupā un 18 pacienti – kontroles grupā. Demogrāfiskie rādītāji un slimību raksturojošie rādītāji sākuma stāvoklī kopumā bija līdzvērtīgi sadalīti starp abām ārstēšanas grupām. Vidējais vecums pegcetakoplāna grupā bija 42,2 gadi un kontroles grupā – 49,1 gads. Vidējais ErM transfūziju skaits 12 mēnešu laikā pirms skrīninga bija 3,9 pegcetakoplāna grupā un 5,1 kontroles grupā. Pieciem pacientiem katrā grupā (14,3% pegcetakoplāna grupā un 27,8% kontroles grupā) anamnēzē bija aplastiskā anēmija. Citi rādītāji sākuma stāvoklī bija šādi: vidējā hemoglobīna koncentrācija (9,4 g/dl pegcetakoplāna grupā salīdzinājumā ar 8,7 g/dl kontroles grupā), ARC ($230,2 \times 10^9/l$ pegcetakoplāna grupā salīdzinājumā ar $180,3 \times 10^9/l$ kontroles grupā), LDH ($2151,0$ V/l pegcetakoplāna grupā salīdzinājumā ar $1945,9$ V/l kontroles grupā) un trombocītu skaits ($191,4 \times 10^9/l$ pegcetakoplāna grupā salīdzinājumā ar $125,5 \times 10^9/l$ kontroles grupā). Vienpadsmit no 18 pacientiem, kuri tika randomizēti kontroles grupā, tika pārcelti uz pegcetakoplāna grupu, jo viņu hemoglobīna koncentrācija samazinājās par ≥ 2 g/dl salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. 52 (97,8%) no 53 randomizētajiem pacientiem saņēma profilaktisku antibiotiku terapiju atbilstoši vietējām vadlīnijām.

Primārais un sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs tika novērtēts 26. nedēļā. Divi papildu primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija hemoglobīna stabilizācija, kas definēta kā izvairīšanās no hemoglobīna koncentrācijas samazināšanās par >1 g/dl salīdzinājumā ar sākuma stāvokli bez transfūzijām, un LDH koncentrācijas izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

30 no 35 pacientiem (85,7%) pegcetakoplāna grupā tika konstatēta hemoglobīna stabilizācija salīdzinājumā ar 0 pacientiem kontroles grupā. Koriģētā atšķirība starp pegcetakoplāna grupu un kontroles grupu bija 73,1% (95% TI: no 57,2% līdz 89,0%; $p<0,0001$).

LDH koncentrācijas mazāko kvadrātu (LS) vidējās (SE) izmaiņas 26. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli bija -1870 V/l pegcetakoplāna grupā salīdzinājumā ar -400 V/l kontroles grupā ($p<0,0001$). Atšķirība starp pegcetakoplāna grupu un kontroles grupu bija -1470 (95% TI: no -2113 līdz -827). Ārstēšanas atšķirības starp pegcetakoplāna grupu un kontroles grupu bija acīmredzamas 2. nedēļā un saglabājās līdz 26. nedēļai (3. attēls). LDH koncentrācija kontroles grupā saglabājās paaugstināta.

3. attēls. Vidējā ($\pm$ SE) LDH koncentrācija (V/l) laika gaitā atbilstoši ārstēšanas grupai pētījumā APL2-308



Novērtējot atlasītos galvenos sekundāros efektivitātes mērķa kritērijus – hemoglobīna atbildes reakciju bez transfūzijām, izmaiņas hemoglobīna līmenī un ARC izmaiņas, pegcetakoplāna grupā konstatēja ticamu ārstēšanas atšķirību salīdzinājumā ar kontroles grupu (3. tabula).

3. tabula. Galveno sekundāro mērķa kritēriju analīze pētījumā APL2-308

Rādītājs	Pegcetakoplāns (N=35)	Kontroles grupa (N=18)	Atšķirība (95% TI) p vērtība
Hemoglobīna atbildes reakcija bez transfūzijām^a n (%)	25 (71%)	1 (6%)	54% (34%; 74%) p < 0,0001
Hemoglobīna līmeņa izmaiņas 26. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (g/dl) LS vidējais (SE)	2,9 (0,38)	0,3 (0,76)	2,7 (1,0; 4,4)
ARC izmaiņas 26. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (10⁹/l) LS vidējais (SE)	-123 (9,2)	-19 (25,2)	-104 (-159; -49)

^a Hemoglobīna atbildes reakcija tika definēta kā hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās par ≥ 1 g/dl salīdzinājumā ar sākuma stāvokli 26. nedēļā.

ARC = absolūtais retikulocītu skaits, TI = ticamības intervāls, LS = mazākie kvadrāti (*least square*),

SE = standarta kļūda (*standard error*)

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ASPAVELI vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās paroksismālas nakts hemoglobīnūrijas gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pegcetakoplānu ievada subkutānas infūzijas veidā, un veseliem brīvprātīgajiem pēc vienas subkutānas devas ievadīšanas tas pakāpeniski uzsūcas sistēmiskajā cirkulācijā ar T_{max} mediānu diapazonā no 108 līdz 144 stundām (no 4,5 līdz 6,0 dienām). Pacientiem ar PNH, kas 16 nedēļas saņēma ārstēšanu, līdzsvara koncentrācija serumā pēc 1 080 mg devas ievadīšanas divas reizes nedēļā tika sasniegta aptuveni no 4 līdz 6 nedēļām pēc pirmās devas ievadīšanas. Pacientiem, kuri bija lietojuši komplementa inhibitoru (pētījums APL2-302), ģeometriskā vidējā (%CV) līdzsvara koncentrācija serumā bija diapazonā no 655 (18,6%) un 706 (15,1%) $\mu\text{g/ml}$. Līdzsvara koncentrācija pacientiem (n=22), kuri turpināja saņemt pegcetakoplānu līdz 48. nedēļai, bija 623 $\mu\text{g/ml}$ (39,7%), kas norāda uz ilgtspējīgu pegcetakoplāna terapeitisko koncentrāciju līdz 48. nedēļai. Pacientiem, kuri nebija lietojuši komplementa inhibitoru (pētījums APL2-308), ģeometriskā vidējā (%CV) līdzsvara koncentrācija serumā 26. nedēļā bija 744 $\mu\text{g/ml}$ (25,5%), lietojot zāles divas reizes nedēļā. Aprēķinātā pegcetakoplāna subkutānās devas biopieejamība ir 76%, pamatojoties uz populācijas FK analīzi.

Izkliede

Pegcetakoplāna vidējais (%CV) izkļedes tilpums pacientiem ar PNH ir aptuveni 3,98 l (32%), pamatojoties uz populācijas FK analīzi.

Metabolisms/eliminācija

Ņemot vērā PEGilētā peptīda struktūru, sagaidāms, ka pegcetakoplāns metabolizēsies, iesaistoties katabolisma ceļos, un noārdīsies līdz maziem peptīdiem, aminoskābēm un PEG. Radioloģi iezīmētu zāļu pētījumā ar *Macaca fascicularis* pērtiķiem iegūtie rezultāti liecina, ka iezīmētās peptīda daļas primārais eliminācijas ceļš ir izdalīšanās ar urīnu. Lai gan PEG eliminācija nav pētīta, ir zināms, ka tas izdalās caur nierēm.

Pegcetakoplānam nav inhibējošas vai inducējošas iedarbības uz testētajām CYP enzīmu izoformām *in vitro* pētījumos. Pegcetakoplāns nedarbojas kā cilvēka ieplūdes vai izplūdes transportolbaltumvielu substrāts vai inhibitors.

Pēc vairāku subkutānu pegcetakoplāna devu lietošanas pacientiem ar PNH vidējais (%CV) klīrenss ir 0,015 l/h (30%) un efektīvā eliminācijas pusperioda ($t_{1/2}$) mediāna ir 8,6 dienas atbilstoši populācijas FK analīzes aprēķiniem.

Linearitāte/nelinearitāte

Pegcetakoplāna iedarbība palielinās proporcionāli devai devu diapazonā no 45 līdz 1 440 mg.

Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, pegcetakoplāna farmakokinētiku neietekmē vecums (19-81 gads), rase vai dzimums.

Salīdzinājumā ar atsauces pacientu ar ķermeņa masu 70 kg prognozēts, ka pacientiem ar ķermeņa masu 50 kg vidējā līdzsvara koncentrācija būs par aptuveni 20% lielāka. Pacientiem ar ķermeņa masu 40 kg prognozēts, ka vidējā koncentrācija būs par 45% lielāka. Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, pieejami minimāli dati par pegcetakoplāna drošuma profilu.

Gados vecāki cilvēki

Lai gan šajos klīniskajos pētījumos nenovēroja ar vecumu saistītas acīmredzamas atšķirības, 65 gadus vecu un vecāku pacientu skaits nebija pietiekams, lai novērtētu vecāku pacientu atbildes reakcijas atšķirības salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem. Skatīt 4.2. apakšpunktu.

Nieru darbības traucējumi

Pētījumā 8 pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kas definēti kā kreatinīna klīrenss (CrCl) mazāks par 30 ml/min pēc *Cockcroft-Gault* formulas (4 pacientiem vērtības bija mazākas par 20 ml/min), nieru darbības traucējumi neietekmēja pegcetakoplāna farmakokinētiku. Par PNH pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kuri lietoja klīnisko devu 1 080 mg divas reizes nedēļā, ir pieejams minimāli dati. Dati par pegcetakoplāna lietošanu pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem nepieciešama hemodialīze, nav pieejami. Skatīt 4.2. apakšpunktu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

In vitro un *in vivo* iegūtie toksikoloģijas dati neliecina par īpašu toksicitāti cilvēkam. Dzīvniekiem novērotā ietekme, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgās devas un iedarbības ilgumu, ir aprakstīta turpmāk. Šī ietekme netika novērota klīniskajos pētījumos.

Dzīvnieku reproduktīvā funkcija

Grūsnu *Macaca fascicularis* pērtiķu mātišu ārstēšana ar pegcetakoplānu, ievadot subkutānu devu 28 mg/kg/dienā (2,9 reizes pārsniedz C_{max} līdzsvara koncentrācijā cilvēkam) sākot no gestācijas perioda līdz dzimšanas brīdim, izraisīja statistiski ticamu abortu vai nedzīvi dzimušo mazuļu skaita palielināšanos. Teratogēna iedarbība laikā dzimušiem mazuļiem vai toksicitāte mātītei netika novērota. Turklāt laika periodā līdz 6 mēnešiem pēc dzimšanas mazuļiem nenovēroja ietekmi uz attīstību. Pērtiķu augļiem, kuru mātes sākot no organoģenēzes perioda līdz otrajam trimestrim ārstēja ar devu 28 mg/kg/dienā, tika konstatēta pegcetakoplāna sistēmiskā iedarbība, bet iedarbība bija minimāla (mazāk nekā 1%, farmakoloģiski nenožīmīga).

Kanceroģenēze

Ilgtermiņa pegcetakoplāna kancerogenitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti.

Genotoksicitāte

Pegcetakoplāns nebija mutagēns *in vitro* baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testos un nebija genotoksisks *in vitro* cilvēka TK6 šūnu testā vai *in vivo* peļu mikro kodolu testā.

Toksiska ietekme uz dzīvniekiem

Atkārtotu devu pētījumi ir veikti ar trušiem un *Macaca fascicularis* pērtiķiem, lietojot katru dienu subkutānas pegcetakoplāna devas, kas līdz 7 reizēm pārsniedza devu cilvēkam (1 080 mg divas reizes nedēļā). Histoloģiskā atrade abām sugām ietvēra no devas atkarīgu epitēlija vakuolizāciju un vakuolizētu makrofāgu infiltrāciju dažādos audos. Šī atrade ir saistīta ar lielām kumulatīvām garo ķēžu PEG devām citās tirgū esošās PEGilētās zālēs, un tai nebija klīnisku seku, kā arī tā netiek uzskatīta par nevēlamu iedarbību. Pegcetakoplāna pētījumos ar dzīvniekiem atgriezeniskums netika pierādīts pēc

viena mēneša un ilgāk netika izvērtēts. Zinātniskās literatūras dati liecina par PEG vakuolu atgriezeniskumu.

Abām sugām mikroskopiski novēroja nieru kanāliņu deģenerāciju, tādas iedarbības ($C_{\max}$ un AUC) gadījumā, kas līdzīga vai mazāka par iedarbību, lietojot cilvēkam paredzēto devu, un tā bija minimāla un neprogresēja laika periodā no 4 nedēļām līdz 9 mēnešiem pēc pegcetakoplāna lietošanas katru dienu. Lai gan dzīvniekiem nenovēroja acīmredzamas nieru darbības traucējumu pazīmes, šīs atrades klīniskā nozīme un funkcionālās sekas nav zināmas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Sorbīts (E 420)
Ledus etiķskābe
Nātrija acetāta trihidrāts
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).
Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases stikla flakons ar aizbāzni (hlorbutils vai brombutils) un aizdari (alumīnijs) ar paceļamu vāciņu (polipropilēns), kas satur 54 mg/ml sterila šķiduma.

Katrs atsevišķais iepakojums satur 1 flakonu.

Vairāku kastīšu iepakojums satur 8 flakonus (8 iepakojumi, katrā 1 gb.)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

ASPAVELI tiek piegādāts kā lietošanai gatavs šķīdums vienreizējas lietošanas flakonos. Tā kā šķīdums nesatur konservantus, šo zāļu infūzija jāievada tūlīt pēc šļirces sagatavošanas.

ASPAVELI ir dzidrs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens ūdens šķīdums. To nedrīkst lietot, ja šķidrums izskatās duļķains, satur daļiņas vai ir tumši dzeltenā krāsā.

Aptuveni 30 minūtes pirms lietošanas paturiet flakonu istabas temperatūrā.

Noņemiet no flakona paceļamo aizsargvāciņu, tādējādi atsedzot flakona pelēkā gumijas aizbāžņa centrālo daļu. Notīriet aizbāzni ar jaunu spirta salveti un ļaujiet tam nožūt. Nelietojiet, ja ir pazudis vai bojāts paceļamais aizsargvāciņš.

1. variants: ja izmantojat bezadatas pārneses ierīci (piemēram, flakona adapteri), ievērojiet ierīces ražotāja sniegtos norādījumus.

2. variants: ja zāļu pārvešanai izmantojat pārneses adatu un šļirci, ievērojiet turpmākos norādījumus.

- Pievienojiet sterilu pārneses adatu sterilai šļircei.
- Atvelciet atpakaļ virzuli, lai piepildītu šļirci ar gaisu – aptuveni 20 ml.
- Pārliecinieties, ka flakons ir vērsts ar augšpusi uz augšu. Neapgrieziet flakonu otrādi.
- Iespiediet ar gaisu piepildīto šļirci, kurai pievienota pārneses adata, flakona aizbāžņa centrā.
- Pārneses adatas gals nedrīkst atrasties šķīdumā, lai izvairītos no burbuļu veidošanās.
- Uzmanīgi izspiediet gaisu no šļirces flakonā. Tādējādi gaiss no šļirces tiek injicēts flakonā.
- Apgrieziet flakonu otrādi.
- Pārneses adatas galam atrodies šķīdumā, lēnām velciet virzuli, lai piepildītu šļirci ar visu šķīdumu.
- Izvelciet piepildīto šļirci un pārneses adatu no flakona.
- Nelieciet pārneses adatu atpakaļ vāciņā. Atskrūvējiet adatu un izmetiet to asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē.

Ievērojiet ierīces ražotāja norādījumus, lai sagatavotu infūzijas sūkni un sistēmu.

Iespējamās infūzijas vietas ir vēders, augšstilbi, gūžas vai augšdelmi. Katrā infūzijas reizē mainiet infūzijas vietu. Ja ir vairākas infūzijas vietas, tām jāatrodas vismaz 7,5 cm attālumā viena no otras.

Parasti infūzijas ilgums ir aptuveni 30 minūtes (ja izmanto divas vietas) vai aptuveni 60 minūtes (ja izmanto vienu vietu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 13. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms ASPAVELI laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par izglītošanas un kontrolētas izplatīšanas programmas saturu un formātu, tai skaitā komunikācijas veidiem, izplatīšanas veidiem un jebkādiem citiem programmas aspektiem,.

Izglītošanas un kontrolētas izplatīšanas programmai ir šādi mērķi:

- nodrošināt, ka ASPAVELI tiek izsniegts tikai pēc tam, kad ir notikusi pacientu vakcinācija pret *N. meningitidis*, *S. pneumonia* un *H. influenza*, vismaz 2 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas ar ASPAVELI;
- nodrošināt, ka pacienti, kuri nevar gaidīt 2 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas ar ASPAVELI, saņem plaša spektra antibiotikas līdz 2 nedēļām pēc vakcīnu saņemšanas;

- nodrošināt, ka ASPAVELI tiek izsniegts tikai pēc tam, kad ir saņemts rakstisks apliecinājums par pacienta vakcināciju pret *N. meningitidis*, *S. pneumonia* un *H. influenza* un/vai pacients profilaktiski saņem plaša spektra antibiotikas atbilstoši nacionālajām vadlīnijām;
- nodrošināt, ka zāļu izrakstītāji vai farmaceiti saņem regulāru ikgadēju atgādinājumu par obligātām revakcinācijām saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām (tai skaitā par *N. meningitidis*, *S. pneumonia*, un *H. influenza*);
- veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem sniegt informāciju par nopietnu infekciju pazīmēm un simptomiem;
- nodrošināt, ka zāļu izrakstītāji izsniedz pacientiem lietošanas instrukciju un pacienta kartīti un izskaidro ASPAVELI galvenos riskus, izmantojot šos materiālus;
- nodrošināt, ka pacienti, kuriem rodas nopietnu infekciju simptomi, vēršas pēc neatliekamās medicīniskās palīdzības un uzrāda savu pacienta kartīti neatliekamās palīdzības sniedzējam;
- izglītot zāļu izrakstītājus un pacientus par IVH risku pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un zāļu lietošanas atlikšanas un par nepieciešamību saglabāt ārstēšanu ar efektīvu komplementa inhibitoru;
- izglītot zāļu parakstītājus par iespējamās PEG uzkrāšanās ilgtermiņa ietekmes risku un ieteikt uzraudzību atbilstoši klīniskajām indikācijām, tai skaitā veicot laboratorijas testus.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā ASPAVELI tiek tirgots, visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu izrakstīt ASPAVELI, un visiem pacientiem/aprūpētājiem, kuri varētu lietot ASPAVELI, ir piekļuve/tiek izsniegts šāds izglītojošo materiālu komplekts:

- Izglītojošais materiāls ārstiem;
- Pacienta informācijas komplekts.

Izglītojošais materiāls ārstiem:

- ZA;
- norādījumi veselības aprūpes speciālistiem;
- pacienta kartīte.

Norādījumi veselības aprūpes speciālistiem:

- ārstēšana ar ASPAVELI var paaugstināt nopietnu infekciju risku, ko izraisa iekapsulētās baktērijas;
- nepieciešamība pacientus vakcinēt pret *N. meningitidis*, *S. Pneumoniae* un *H. influenzae* un/vai profilaktiski saņemt antibiotiku terapiju;
- ikgadējs atgādinājums par obligātu revakcināciju (atbilstoši spēkā esošajām nacionālajām vakcinācijas vadlīnijām);
- IVH risks pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un lietošanas atlikšanas, tā kritēriji, nepieciešamā uzraudzība pēc ārstēšanas un tās ieteicamā ārstēšana;
- iespējamās PEG uzkrāšanās ilgtermiņa seku risks un ieteikums uzraudzīt atbilstoši klīniskajām indikācijām, tai skaitā veicot laboratorijas testus.
- nepieciešamība izglītot pacientus/aprūpētājus par:
 - ASPAVELI terapijas riskiem;
 - nopietnu infekciju, paaugstinātas jutības reakciju pazīmēm un simptomiem un rīcību šādā gadījumā;
 - norādījumiem pacientam/aprūpētājam un to saturu;
 - nepieciešamību nēsāt līdz pacienta kartīti un visu veselības aprūpes speciālistu informēšanu par ASPAVELI lietošanu;
 - vakcinācijas/profilaktiskas antibiotiku lietošanas nepieciešamību;
 - iekļaušanu PASS;
- norādījumus par rīcību iespējama nevēlama notikuma gadījumā;
- informāciju par PASS un šāda pētījuma nozīmīgumu, un kā iekļaut pacientus;
- norādes par to, cik svarīgi ir ziņot par specifiskām nevēlamām blakusparādībām, t.i., nopietnām infekcijām, nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām, kā arī IVH risku pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

- **Pacienta kartīte:**

- brīdinājums veselības aprūpes speciālistiem, kuri ārstē pacientu jebkurā laikā, tai skaitā neatliekamās situācijās, ka pacients lieto ASPAVELI;
- nopietnu infekciju pazīmes un simptomi un brīdinājums nekavējoties meklēt veselības aprūpes speciālista palīdzību to gadījumā;
- ASPAVELI izrakstītāja kontaktinformācija.

Pacienta informācijas komplekts:

- Lietošanas instrukcija pacientam;
- Norādījumi pacientam/aprūpētājam.

- **Norādījumi pacientam/aprūpētājam:**

- ārstēšana ar ASPAVELI var paaugstināt nopietnu infekciju risku, ko izraisa iekapsulētās baktērijas, nopietnu paaugstinātas jutības reakciju risku un IVH risku pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas;
- nopietnu infekciju, paaugstinātas jutības reakciju, IVH pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas pazīmju un simptomu apraksts un nepieciešamība nekavējoties meklēt palīdzību tuvākajā slimnīcā;
- vakcinācijas pirms ārstēšanas ar ASPAVELI un/vai profilaktiskas antibiotiku lietošanas nozīmīgums;
- ikgadējs atgādinājums par obligātu revakcināciju (atbilstoši spēkā esošajām nacionālajām vakcinācijas vadlīnijām);
- sīks ASPAVELI ievadīšanas veidu apraksts, ko izmanto pats pacients zāļu ievadīšanai;
- ieteikums izmantot efektīvu kontracepciju sievietēm reproduktīvā vecumā;
- norādes par to, cik svarīgi ir ziņot par specifiskām nevēlamām blakusparādībām, t.i., nopietnām infekcijām, nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām, kā arī IVH risku pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas;
- norādījumi, kā noskatīties video par to, kā pacientam pašam ievadīt zāles, izmantojot jebkādu ierīci ar interneta savienojumu;
- iekļaušana PASS.

Ikgadējs atgādinājums par obligātu revakcināciju

Reģistrācijas apliecības īpašniekam reizi gadā jānosūta zāļu izrakstītājiem vai farmaceitiem, kuri izraksta/izsniedz ASPAVELI, atgādinājums par nepieciešamību zāļu izrakstītājam/farmaceitam pārbaudīt, vai pacientiem, kuri lieto ASPAVELI, ir nepieciešama revakcinācija pret *N. meningitidis*, *S. pneumonia* un *H. influenzae* atbilstoši spēkā esošajām nacionālajām vakcinācijas vadlīnijām.

Kontrolētas izplatīšanas sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā ASPAVELI tiek tirgots, ir ieviesta sistēma, kas kontrolē izplatīšanu stingrāk par standarta riska mazināšanas pasākumiem. Pirms zāļu izsniegšanas jāizpilda šāda prasība:

- jāiesniedz rakstisks apstiprinājums vai šāda apstiprinājuma ekvivalents atbilstoši valsts likumdošanai par pacienta vakcināciju pret *N. meningitidis*, *S. pneumonia* un *H. influenzae* un/vai profilaktisku antibiotiku lietošanu atbilstoši nacionālajām vakcinācijas vadlīnijām.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR 1 FLAKONU****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ASPAVELI 1 080 mg šķīdums infūzijām
pegcetacoplan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 20 ml flakons satur 1 080 mg pegcetakoplāna (54 mg/ml)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sorbīts, ledus etiķskābe, nātrijs acetāta trihidrāts, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1595/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ASPAVELI 1 080 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR 8 FLAKONIEM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ASPAVELI 1 080 mg šķīdums infūzijām
pegcetacoplan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 20 ml flakons satur 1 080 mg pegcetakoplāna (54 mg/ml)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: sorbīts, ledus etiķskābe, nātrijs acetāta trihidrāts, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
8 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1595/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ASPAVELI 1 080 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ IEKŠĒJĀ IEPAKOJUMA
IEKŠĒJĀ KASTĪTE AR 1 FLAKONU

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ASPAVELI 1 080 mg šķīdums infūzijām
pegcetacoplan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 20 ml flakons satur 1 080 mg pegcetakoplāna (54 mg/ml)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
1 flakons. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Subkutānai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1595/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ASPAVELI 1 080 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ASPAVELI 1 080 mg šķīdums infūzijām
pegcetacoplan
Subkutānai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

20 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija informācija lietotājam

ASPAVELI 1 080 mg šķīdums infūzijām *pegcetacoplan*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam, vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir ASPAVELI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ASPAVELI lietošanas
3. Kā lietot ASPAVELI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ASPAVELI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ASPAVELI un kādam nolūkam to lieto

Kas ir ASPAVELI

ASPAVELI ir zāles, kas satur aktīvo vielu pegcetakoplānu. Pegcetakoplāns ir izstrādāts tā, lai piesaistītos C3 komplementa olbaltumvielai, kas ir daļa no organisma aizsargsistēmas, ko sauc par „komplementa sistēmu”. Pegcetakoplāns neļauj Jūsu organisma imūnai sistēmai iznīcināt sarkanās asins šūnas.

Kādam nolūkam ASPAVELI lieto

ASPAVELI lieto, lai ārstētu pieaugušus pacientus, kuri slimo ar slimību, ko sauc par paroksismālo nakts hemoglobīnūriju (PNH), un kuriem šīs slimības dēļ ir izveidojusies anēmija.

Pacientiem ar PNH „komplementa sistēma” ir pārāk aktīva un tā „uzbrūk” paša pacienta sarkanajām asins šūnām, kas var izraisīt sarkano asins šūnu skaita samazināšanos (anēmija), nogurumu, apgrūtinātu funkcionēšanu, sāpes, sāpes vēderā, tumšas krāsas urīnu, elpas trūkumu, apgrūtinātu rīšanu, erektilo disfunkciju un asins recekļu veidošanos. Piesaistoties pie C3 olbaltumvielas un to bloķējot, šīs zāles var pārtraukt komplementa sistēmas “uzbrukumus” sarkanajām asins šūnām un tādējādi kontrolēt slimības simptomus. Pierādīts, ka šīs zāles palielina sarkano asins šūnu skaitu (samazina anēmiju), kas var mazināt šos simptomus.

2. Kas Jums jāzina pirms ASPAVELI lietošanas

Nelietojiet ASPAVELI šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret pegcetakoplānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir tā sauktās iekapsulētās baktērijas izraisīta infekcija;
- ja neesat vakcinēts pret *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* un *Haemophilus influenzae*.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ASPAVELI lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Infekciju simptomi

Pirms ASPAVELI lietošanas uzsākšanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda infekcija.

Tā kā šīs zāles iedarbojas uz komplementa sistēmu, kas pieder organisma aizsargsistēmai cīņā pret infekcijām, šo zāļu lietošana paaugstina infekciju risku, tai skaitā tā saukto iekapsulēto baktēriju *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* un *Haemophilus influenzae* izraisītu infekciju risku. Tās ir smagas infekcijas, kas skar degunu, rīkli un plaušas vai galvas smadzeņu apvalkus un var izplatīties asinīs un organismā.

Pirms ASPAVELI lietošanas uzsākšanas konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu vakcināciju pret *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* un *Haemophilus influenzae*, ja neesat šīs vakcīnas saņēmis iepriekš. Ja esat šīs vakcīnas saņēmis iepriekš, Jums joprojām var būt nepieciešama papildu vakcinācija pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas. Šīs vakcīnas jāievada vismaz 2 nedēļas pirms ārstēšanas ar šīm zālēm uzsākšanas. Ja Jūs nevarat vakcinēties 2 nedēļas pirms ārstēšanas, ārsts nozīmēs Jums antibiotikas, kas būs jālieto 2 nedēļas pēc vakcinācijas, lai samazinātu infekciju risku. Pēc vakcinācijas ārsts var Jūs rūpīgāk uzraudzīt, vai Jums neparādās infekcijas simptomi.

Infekcijas simptomi

Ja Jums parādās kāds no turpmāk minētajiem simptomiem, Jums nekavējoties jāinformē ārsts:

- galvassāpes un drudzis;
- drudzis un izsitumi;
- drudzis ar drebuļiem vai bez tiem;
- elpas trūkums;
- ātra sirdsdarbība;
- vēsa un mitra āda;
- galvassāpes ar kakla stīvumu vai muguras stīvumu;
- galvassāpes ar sliktu dūšu (nelabumu) vai vemšanu;
- pret gaismu jutīgas acis;
- muskuļu sāpes ar gripai līdzīgiem simptomiem;
- apjukums;
- izteiktas sāpes vai diskomforts.

Pārliecinieties, lai vakcinācija tiktu veikta savlaicīgi. Jums jāzina arī tas, ka vakcīnas samazina nopietnu infekciju risku, bet nenovērš visas nopietnās infekcijas. Atbilstoši valsts izstrādātajiem ieteikumiem ārsts var izlemēt, ka Jums nepieciešami papildu pasākumi, piemēram, antibiotiku lietošana, infekciju profilaksei.

Alerģiskas reakcijas

Dažiem pacientiem var parādīties alerģiskas reakcijas. Smagas alerģiskas reakcijas gadījumā pārtrauciet ASPAVELI infūziju un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības. Smaga alerģiska reakcija var izpausties kā apgrūtināta elpošana, sāpes krūškurvī vai saspriecinājums krūškurvī un/vai reibonis/ģībonis, smaga ādas nieze vai pacelti izsitumi uz ādas, sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtinātu rīšanu, vai kolapss.

Reakcijas injekcijas vietā

Lietojot ASPAVELI, novērotas reakcijas injekcijas vietā. Pirms Jūs pats ievadāt sev zāles, Jums jāsaņem atbilstoša apmācība par pareizu injicēšanas veidu.

Laboratoriskā kontrole

Ārstēšanas laikā ar ASPAVELI ārsts veiks regulāras pārbaudes, tai skaitā asins analīzes laktāta dehidrogenāzes (LDH) līmeņa noteikšanai un nieru darbības testus, un vajadzības gadījumā var pielāgot Jūsu devu.

Ietekme uz laboratoriskajām analizēm

Jāizvairās no silīcija dioksīda reaģentu izmantošanas koagulācijas testos, jo tas var mākslīgi pagarināt aktivētā parciālā tromboplastīna laiku (aPTT).

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo dati par drošumu un efektivitāti šajā vecuma grupā nav pieejami.

Citas zāles un ASPAVELI

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Sievietes reproduktīvā vecumā

Zāļu ietekme uz nedzimušu bērnu nav zināma. Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un līdz 8 nedēļām pēc ārstēšanas beigām ieteicams lietot efektīvas kontracepcijas metodes. Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība/barošana ar krūti

ASPAVELI nav ieteicams lietot grūtniecības un barošanas ar krūti laikā. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

ASPAVELI satur sorbītu

Sorbīts ir fruktozes avots. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, vai Jums ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, kuras gadījumā organismā nesadalās fruktoze, pirms lietojat vai saņemat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

ASPAVELI satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot ASPAVELI

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Vismaz 2 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas ar šīm zālēm ārsts izskatīs Jūsu medicīnisko dokumentāciju un var nozīmēt Jums vienu vai vairākas vakcinācijas. Ja Jūs nevar vakcinēt vismaz 2 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas ar ASPAVELI, ārsts Jums nozīmēs antibiotikas, kas jālieto 2 nedēļas pēc vakcinācijas, lai samazinātu infekciju risku.

Deva

Ieteicamā sākuma deva pieaugušajiem ar PNH ir 1080 mg divas reizes nedēļā. Divas reizes nedēļā lietojamā deva Jums jālieto katras ārstēšanas nedēļas 1. dienā un 4. dienā.

Ja pārejat uz ASPAVELI lietošanu pēc cita veida PNH zāļu lietošanas, ko sauc par C5 inhibitoru, Jums 4 nedēļas ASPAVELI jālieto papildus pašreizējai izrakstītajai C5 inhibitora devai. Pēc 4 nedēļām Jums jāpārtrauc lietot C5 inhibitoru.

Devu vai intervālu starp devas lietošanas reizēm nedrīkst mainīt bez konsultācijas ar ārstu. Ārsts var pielāgot devu, nozīmējot 1 080 mg katru trešo dienu (piem., 1. dienā, 4. dienā, 7. dienā, 10. dienā, 13. dienā utt.). Ja Jums šķiet, ka esat izlaidis devu, pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar ārstu.

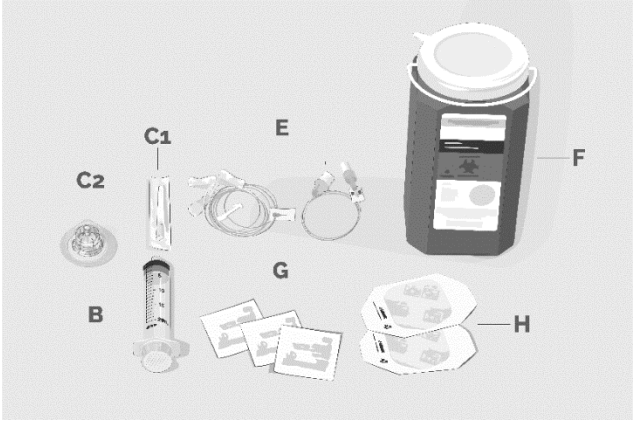
Lietošanas un ievadišanas veids

ASPAVELI ir paredzēts ievadīt infūzijas (pilienu) veidā zem ādas, izmantojot infūzijas sūkni. Zāļu pirmās devas Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists klīnikā vai ārstēšanas centrā. Ja ārstēšana noritēs labi, ārsts var ar Jums pārrunāt iespēju, ka Jūs pats ievadāt sev zāles mājās. Ja tas būs Jums piemēroti, veselības aprūpes speciālists apmācīs Jūs un aprūpētāju, kā ievadīt infūziju.

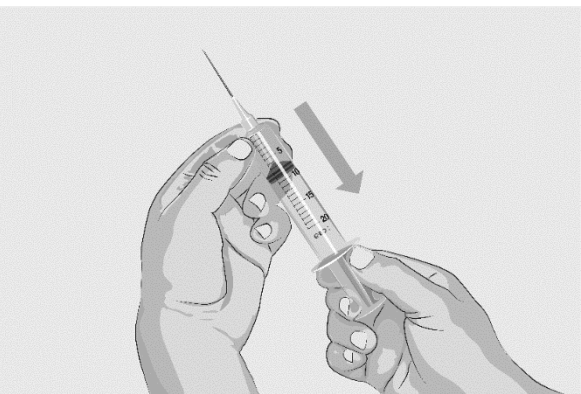
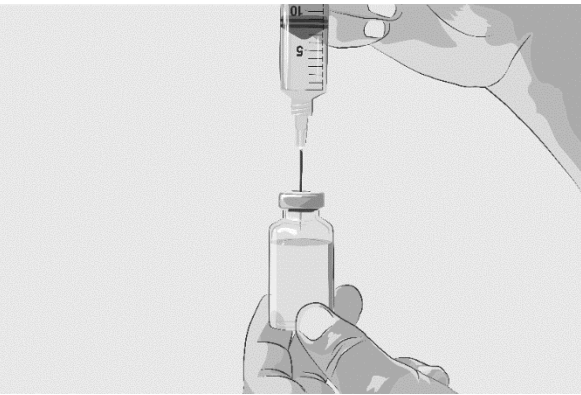
Infūzijas ātrums

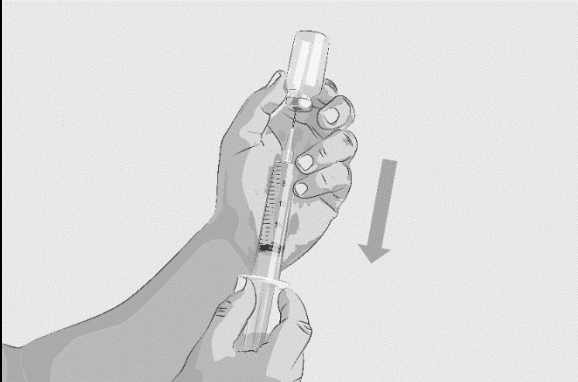
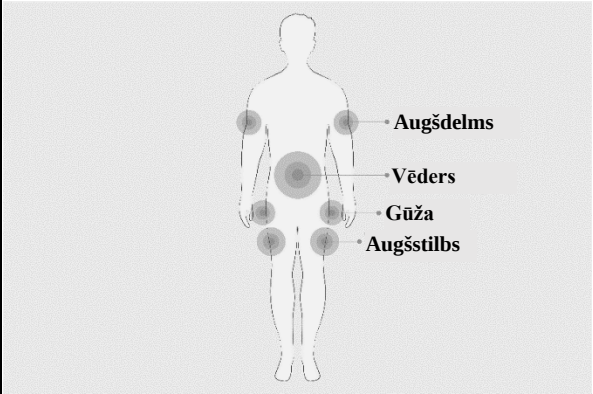
Parasti infūzijas ilgums ir aptuveni 30 minūtes, ja izmantojat 2 infūzijas vietas, vai aptuveni 60 minūtes, ja izmantojat 1 vietu. Infūzija jāuzsāk nekavējoties (un jāpabeidz 2 stundu laikā pēc šļirces sagatavošanas) pēc šo zāļu ievilkšanas šļircē.

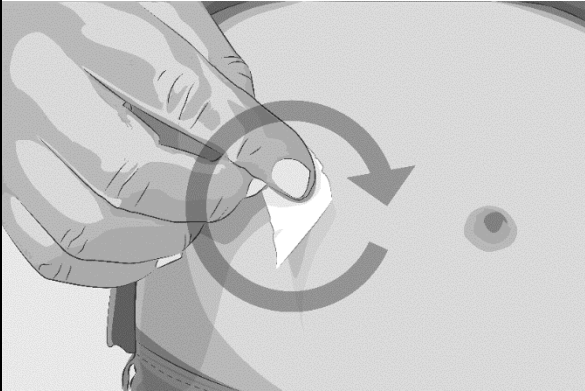
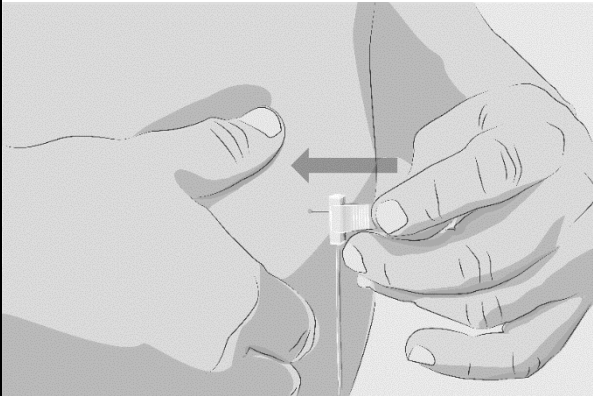
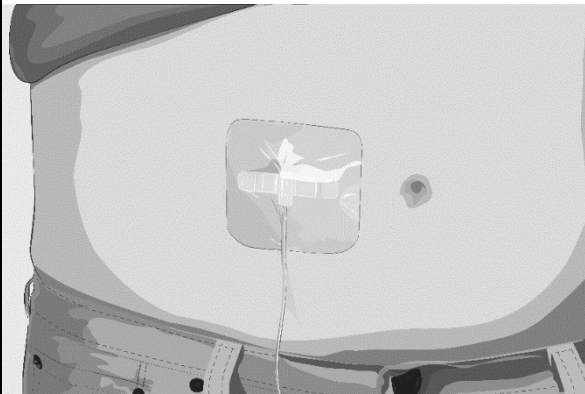
Norādījumi par lietošanu

1. darbība	Sagatavojieties infūzijai Pirms uzsākšanas: 1. Izņemiet no ledusskapja kastīti ar vienu flakonu. Novietojiet kastīti ar flakonu istabas temperatūrā un aptuveni 30 minūtes ļaujiet tam sasilt. a. nemēģiniet paātrināt sasilšanas procesu, izmantojot mikroviļņu krāsni vai jebkuru citu siltuma avotu; 2. Atrodiet labi apgaismotu, līdzenu darba virsmu, piemēram, galdu. 3. Sameklējiet piederumus (1. attēls): A. šļirces sistēmas infūzijas sūkni un ražotāja norādījumus (nav attēlots); B. saderīgu šļirci; - C1. pārneses adatu VAI - C2. bezadatas pārneses ierīci zāļu ievilkšanai no flakona; D. infūzijas komplektu (nav attēlots; atšķiras atkarībā no ražotāja norādījumiem); E. infūzijas sistēmu un Y veida savienotāju (ja nepieciešams); F. asiem priekšmetiem paredzētu tvertni; G. spirta salvetes; H. marli un līmlenti vai caurspīdīgu pārsēju. Rūpīgi notīriet darba virsmu, izmantojot spirta salveti. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni. Nosusiniet rokas.	1. attēls. Piederumu piemērs 
-------------------	--	--

2. darbība	Pārbaudiet flakonu un šķidrumu Izņemiet flakonu no kastītes. Rūpīgi apskatiet flakonā esošo šķidrumu. ASPAVELI ir dzidrs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķidrums. Pārbaudiet, vai nav redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas (2. attēls). Nelietojiet flakonu, ja: • šķidrums izskatās duļķains, satur daļiņas vai ir tumši dzeltenā krāsā; • ir pazudis vai bojāts paceļamais aizsargvāciņš; • ir beidzies uz marķējuma norādītais derīguma termiņš (EXP).	2. attēls 
--------------------------	---	--

3. darbība	Sagatavojiet un uzpildiet šļirci Noņemiet no flakona paceļamo aizsargvāciņu, tādējādi atsedzot flakona pelēkā gumijas aizbāžņa centrālo daļu (3. attēls). Izmetiet vāciņu. Notīriet aizbāzni ar jaunu spirta salveti un ļaujiet tam nožūt. 1. variants: ja izmantojat bezadatas pārneses ierīci (piemēram, flakona adapteri), ievērojiet ierīces ražotāja sniegtos norādījumus. VAI 2. variants: ja zāļu pārņemšanai izmantojat pārneses adatu un šļirci, ievērojiet turpmākos norādījumus: - pievienojiet sterilu pārneses adatu sterilai šļircei; - atvelciet atpakaļ virzuli, lai piepildītu šļirci ar gaisu – aptuveni 20 ml (4.attēls); - pārliecinieties, ka flakons ir vērsts ar augšpusi uz augšu. NEAPGRIEZIET flakonu otrādi. Iespiediet ar gaisu piepildīto šļirci, kurai pievienota pārneses adata, flakona aizbāžņa centrā; - pārneses adatas gals nedrīkst atrasties šķīdumā, lai izvairītos no burbuļu veidošanās (5. attēls); - uzmanīgi izspiediet gaisu no šļirces flakonā. Tādējādi gaiss no šļirces tiek injicēts flakonā; - apgrieziet flakonu ar apakšpusi uz augšu (6. attēls);	3. attēls  4. attēls  5. attēls  6. attēls 
--------------------------	--	--

	G. pārneses adatas galam atrodoties šķīdumā, lēnām velciet virzuli, lai piepildītu šļirci ar visu šķīdumu (7. attēls); H. izvelciet piepildīto šļirci un pārneses adatu no flakona; I. nelieciet pārneses adатаi atpakaļ vāciņu. Atskrūvējiet adatu un izmetiet to asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē.	7. attēls 
4. darbība	Sagatavojiet šļirces sistēmas infūzijas sūkni un sistēmu Sameklējiet infūzijas sūkņa piederumus un ievērojiet ierīces ražotāja norādījumus, lai sagatavotu infūzijas sūkni un sistēmu.	
5. darbība	Infūzijas vietas(-u) sagatavošana A. Izvēlieties infūzijas vietu(-as) vēdera (izņemot piecu centimetru laukumu ap nabu), augšstilbu, gūžu vai augšdelmu rajonā (8. attēls). B. Izmantojiet citu(-as) vietu(-as), nekā iepriekšējā infūzijā izmantoto(-ās) vietu(-as). Ja ir vairākas infūzijas vietas, tām jāatrodas vismaz 7,5 cm attālumā vienai no otras. Katrā infūzijas reizē mainiet infūzijas vietas (9. attēls). C. Izvairieties no šādām infūzijas vietām: neievadiet infūziju ādā, kas ir sāpīga, ar zilumiem, apsārtusi vai sabiezējusi; izvairieties no vietām ar tetovējumiem, rētām vai strijām.	8. attēls  9. attēls  Attālums vismaz 7,5 cm

	D. Notīriet ādu katrā infūzijas vietā ar jaunu spirta salveti, sākot no centra un ar aplveida kustību virzoties prom no tā (10. attēls) E. Ļaujiet ādai nožūt.	10. attēls 
6. darbība	Ievadiet un nostipriniet infūzijas adatu (-as) A. Ap infūzijas vietu (kur plānojat ievadīt adatu) satveriet ādu ar īkšķi un rādītājpirkstu. Ieduriet adatu ādā (11. attēls). Ievērojiet ierīces ražotāja norādījumus par leņķi, kādā jāiedur adata. B. Nostipriniet adatu(-as), izmantojot sterilu marli un līmklenti vai uz infūzijas vietas(-ām) uzliekot caurspīdīgu pārsēju (12. attēls).	11. attēls  12. attēls 
7. darbība	Uzsāciet infūziju Ievērojiet ierīces ražotāja norādījumus par infūzijas uzsākšanu. Uzsāciet infūziju nekavējoties pēc šķīduma ievilkšanas šļircē.	
8. darbība	Pabeidziet infūziju Ievērojiet ierīces ražotāja norādījumus par infūzijas pabeigšanu.	
9. darbība	Pierakstiet infūziju Pierakstiet veikto ārstēšanu, kā norādījis veselības aprūpes speciālists.	

10. darbība	Sakopšana A. Pēc infūzijas pabeigšanas noņemiet pārsēju un lēnām izņemiet adatu(-as). Uzlieciet infūzijas vietai jaunu pārsēju. B. Atvienojiet infūzijas komplektu no sūkņa un izmetiet asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē (13. attēls). C. Izmetiet visus izlietotos vienreizējās lietošanas piederumus, kā arī neizlietotās zāles un tukšo flakonu, kā ieteicis veselības aprūpes speciālists. D. Notīriet un uzglabāiet šļirces sistēmas infūzijas sūkni atbilstoši ierīces ražotāja norādījumiem.	13. attēls 
--------------------	--	--

Ja esat aizmirsis lietot ASPAVELI

Ja Jūs izlaižat devu, tā jālieto pēc iespējas ātrāk, pēc tam lietojiet nākamo devu parastajā ieplānotajā laikā.

Ja pārtraucat lietot ASPAVELI

PNH ir slimība, kas ilgst visu mūžu, un tāpēc ir sagaidāms, ka šīs zāles Jūs lietosiet ilgstoši. Ja vēlaties pārtraukt zāļu lietošanu, lūdzu, konsultējieties ar ārstu. Ja Jūs pārtrauksiet zāļu lietošanu pēkšņi, pastāv risks, ka pastiprināsies simptomi.

Ja ārsts izlemj pārtraukt ārstēšanu ar šīm zālēm, ievērojiet viņa norādījumus par to, kā pārtraukt lietošanu. Ārsts Jūs rūpīgi kontrolēs vismaz 8 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, vai neparādās sarkano asins šūnu noārdīšanās pazīmes (hemolīze) PNH dēļ. Simptomi un traucējumi, kas iespējami sarkano asins šūnu noārdīšanās dēļ, ietver:

- nogurumu;
- elpas trūkumu;
- asins piejaukumu urīnam;
- sāpes kuņģa (vēdera) apvidū;
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanos;
- asins recekļus (tromboze);
- apgrūtinātu rīšanu;
- erektilo disfunkciju vīriešiem.

Ja Jums ir kāda no šīm pazīmēm un simptomiem, sazinieties ar ārstu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ārsts ar Jums pārrunās iespējamās blakusparādības un izskaidros ASPAVELI lietošanas riskus un ieguvumus pirms ārstēšanas.

Visnopietnākā blakusparādība ir nopietna infekcija.

Ja Jums parādās kāds no infekcijas simptomiem (skatīt 2. punktu „Infekcijas simptomi”), Jums nekavējoties jāinformē ārsts.

Ja neesat pārliecināts, kādas ir turpmāk minētās blakusparādības, palūdziet ārstam Jums tās izskaidrot.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcijas injekcijas vietā – ietver apsārtumu (eritēma), pietūkumu, niezi, zilumus un sāpes. Šīs reakcijas parasti izzūd pāris dienu laikā;
- deguna, rīkles vai elpceļu infekcija (augšējo elpceļu infekcija);
- caureja;
- sarkano asins šūnu noārdīšanās (hemolīze);
- sāpes vēderā;
- galvassāpes;
- nogurums;
- drudzis vai augsta temperatūra (pireksija);
- klepus;
- urīnceļu infekcija;
- komplikācijas, kas saistītas ar obligātajām vakcinācijām;
- sāpes rokās un kājās (sāpes ekstremitātēs);
- reibonis;
- locītavu sāpes (artralģija);
- muguras sāpes.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- reakcija injekcijas vietā, piemēram, apsārtums vai ādas sacietējums;
- infekcija ausī, mutes dobumā vai ādā;
- sāpes rīklē;
- mazāks trombocītu skaits asinīs (trombocitopēnija), kas var izraisīt biežāku nekā parasti asiņošanu vai zilumu veidošanos;
- slikta dūša (nelabums);
- pazemināts kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija);
- deguna asiņošana (epistakse);
- ādas apsārtums (eritēma);
- muskuļu sāpes (mialģija);
- kuņģa un zarnu infekcija, kas var izraisīt tādus simptomus kā viegla līdz smaga slikta dūša, vemšana, krampji, caureja (kuņģa-zarnu trakta infekcija);
- paaugstināti aknu testu rādītāji;
- apgrūtināta elpošana (aizdusa);
- mazāks balto asins šūnu skaits (neitropēnija);
- pavājināta nieru darbība;
- atšķirīga urīna krāsa;
- augsts asinsspiediens;
- muskuļu spazmas;
- aizlikts deguns;
- izsitumi;
- asins infekcija (sepsis);
- vīrusu infekcija;
- sēnīšu infekcija;
- elpceļu infekcija;
- acs infekcija;
- COVID-19;
- bakteriāla infekcija;
- maksts infekcija.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- dzemdes kakla iekaisums;
- cirkšņa iekaisums;
- strutu “kabatas” veidošanās degunā (deguna abscess);
- pneimonija;
- tuberkuloze;
- sēnīšu infekcija barības vadā;
- strutu “kabatas” veidošanās tūplī (anālās atveres abscess);

- nātrene.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ASPAVELI

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C-8°C).
- Uzglabāt flakonu oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ASPAVELI satur

Aktīvā viela ir pegcetakoplāns 1 080 mg (54 mg/ml 20 ml flakonā).

Citas sastāvdaļas ir sorbīts (E 420) (skatīt 2. punktu „ASPAVELI satur sorbītu”), ledus etiķskābe, nātrija acetāta trihidrāts (skatīt 2. punktu „ASPAVELI satur nātriju”), nātrija hidroksīds (skatīt 2. punktu „ASPAVELI satur nātriju”) un ūdens injekcijām.

ASPAVELI ārējais izskats un iepakojums

ASPAVELI ir dzidrs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens šķīdums subkutānām infūzijām (54 mg/ml 20 ml flakonā). Nedrīkst lietot šķīdumu, kas izskatās duļķains, satur daļiņas vai ir mainījis krāsu.

Iepakojuma lielumi

ASPAVELI ir pieejams 1 flakona iepakojumā vai vairāku kastīšu iepakojumā, kas satur 1 x 8 flakonus.

Lūdzu, ņemiet vērā, ka iepakojumā nav iekļautas spirta salvetes, adatas, kā arī citi piederumi vai aprīkojums.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.