

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ASPAVELI 1 080 mg roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 20 mL fiolka zawiera 1 080 mg pegcetakoplanu.
Każdy mL zawiera 54 mg pegcetakoplanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy mL zawiera 41 mg sorbitolu.
Każda fiolka zawiera 820 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtawego roztwór wodny o wartości pH 5,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ASPAVELI jest wskazany w monoterapii do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH), u których występuje niedokrwistość hemolityczna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobami hematologicznymi. U pacjentów, którzy dobrze tolerowali leczenie podawane w doświadczonych ośrodkach medycznych, można rozważyć samodzielne podawanie i wykonywanie infuzji w warunkach domowych. Decyzję o możliwości samodzielnego podawania i wykonywania infuzji w domu pacjenta należy podjąć na podstawie oceny i zalecenia lekarza prowadzącego.

Dawkowanie

Pegcetakoplan może być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego lub przez pacjenta, lub opiekuna po odpowiednim poinstruowaniu.

Pegcetakoplan podaje się dwa razy na tydzień w postaci infuzji podskórnej 1 080 mg za pomocą dostępnej w sprzedaży strzykawkowej pompy infuzyjnej, która może dostarczać dawki do 20 mL. Dawkę dwa razy na tydzień należy podać w dniu 1 i dniu 4 każdego tygodnia leczenia.

PNH jest chorobą przewlekłą i zaleca się, aby leczenie produktem leczniczym ASPAVELI kontynuować przez całe życie pacjenta, chyba że istnieją wskazania kliniczne do przerywania stosowania tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Pacjenci zmieniający leczenie na produkt leczniczy ASPAVELI z inhibitora C5

Przez pierwsze 4 tygodnie pegcetakoplan należy podawać dwa razy na tydzień podskórnie w dawce 1 080 mg dodatkowo do aktualnie przyjmowanej przez pacjenta dawki inhibitora C5 w celu zminimalizowania ryzyka hemolizy po nagłym przerwaniu leczenia. Po 4 tygodniach należy przerwać stosowanie inhibitora C5, a następnie kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego ASPAVELI w monoterapii.

Nie poddano badaniu zmiany leczenia z innych inhibitorów dopełniacza niż ekulizumab. Przerywając stosowanie innych inhibitorów dopełniacza przed osiągnięciem stanu stacjonarnego pegcetakoplanu, należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.2).

Dostosowywanie dawki

Schemat dawkowania można zmienić na 1 080 mg co trzy dni (np. dzień 1, dzień 4, dzień 7, dzień 10, dzień 13 itd.), jeśli u pacjenta występuje stężenie dehydrogenazy mleczanowej (ang. lactate dehydrogenase, LDH) 2 x powyżej górnej granicy normy (GGN; ang. upper limit of normal, ULN). W przypadku zwiększenia dawki należy monitorować stężenie LDH dwa razy na tydzień przez co najmniej 4 tygodnie (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki pegcetakoplanu należy ją podać możliwie jak najszybciej, a następnie powrócić do zwykłego schematu dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Mimo że w badaniach klinicznych nie zaobserwowano żadnych wyraźnych różnic w zależności od wieku, liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie jest wystarczająca, aby móc określić, czy odpowiedź tych pacjentów na leczenie różni się od odpowiedzi na leczenie młodszych pacjentów. Nie ma dowodów wskazujących, że wymagane jest stosowanie jakichkolwiek specjalnych środków ostrożności podczas leczenia osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) nie miały wpływu na farmakokinetykę pegcetakoplanu; dlatego nie jest konieczne dostosowywanie dawki pegcetakoplanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania pegcetakoplanu u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) wymagających hemodializy (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pegcetakoplanu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowanie dawki nie jest jednak zalecane, ponieważ nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na klirens pegcetakoplanu.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ASPAVELI u dzieci z PNH w wieku od 0 do <18 lat. Dane nie są dostępne.

Tego produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci w wieku <12 lat, ponieważ dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania nie są dostępne dla tej grupy wiekowej.

Sposób podawania

Produkt leczniczy ASPAVELI należy podawać wyłącznie podskórnie za pomocą dostępnej w sprzedaży strzykawkowej pompy infuzyjnej. Ten produkt leczniczy może być podawany samodzielnie przez pacjenta. W przypadku rozpoczynania samodzielnego podawania pacjent zostanie poinstruowany przez wykwalifikowaną osobę należącą do personelu medycznego w zakresie technik infuzji, stosowania strzykawkowej pompy infuzyjnej, prowadzenia notatek dotyczących leczenia, rozpoznawania możliwych działań niepożądanych i działań, które w takim przypadku należy podjąć.

Produkt leczniczy ASPAVELI należy podawać w postaci infuzji w brzuch, uda, biodra lub górną część ramion. Miejsca infuzji powinny być oddalone od siebie o co najmniej 7,5 cm. Należy zmieniać miejsca infuzji pomiędzy podaniami. Należy unikać wykonywania infuzji w miejscach, w których skóra jest tkliwa, posiniaczona, zaczerwieniona lub twarda. Należy unikać wykonywania infuzji w tatuaże, blizny lub rozstępy. Czas trwania infuzji wynosi zazwyczaj około 30 minut (w przypadku stosowania dwóch miejsc infuzji) lub około 60 minut (w przypadku stosowania jednego miejsca infuzji). Infuzję należy rozpocząć niezwłocznie po pobraniu tego produktu leczniczego do strzykawki. Produkt leczniczy należy podać w ciągu 2 godzin po przygotowaniu strzykawki. Instrukcja dotycząca przygotowania i infuzji produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na pegcetakoplan lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Leczenia pegcetakoplanem nie wolno rozpoczynać u pacjentów:

- z niewyleczonym zakażeniem wywołanym przez bakterie otoczkowe, w tym *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* (patrz punkt 4.4).
- aktualnie niezaszczepionych przeciwko *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, dopóki nie otrzymują zapobiegawczego leczenia odpowiednimi antybiotykami przez 2 tygodnie po zaszczepieniu (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe

Stosowanie pegcetakoplanu może predysponować niektóre osoby do ciężkich zakażeń wywoływanych przez bakterie otoczkowe, w tym *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia wszyscy pacjenci muszą być zaszczepieni przeciwko tym bakteriom zgodnie z obowiązującymi lokalnymi wytycznymi co najmniej 2 tygodnie przed otrzymaniem pegcetakoplanu, chyba że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia jest poważniejsze niż ryzyko rozwinięcia się zakażenia.

Pacjenci ze znanym statusem szczepień

Przed otrzymaniem leczenia pegcetakoplanem u pacjentów ze znanym statusem szczepień należy upewnić się, że pacjenci otrzymali szczepionki przeciwko bakteriom otoczkowym, w tym *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* typu A, C, W, Y i B oraz *Haemophilus influenzae* typu B w okresie 2 lat przed rozpoczęciem stosowania pegcetakoplanu.

Pacjenci z nieznanym statusem szczepień

W przypadku pacjentów z nieznanym statusem szczepień należy podać wymagane szczepionki co najmniej 2 tygodnie przed otrzymaniem pierwszej dawki pegcetakoplanu. Jeśli wskazane jest natychmiastowe leczenie, należy możliwie jak najszybciej podać wymagane szczepionki i leczyć pacjenta odpowiednimi antybiotykami przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.

Monitorowanie pacjentów w kierunku ciężkich zakażeń

Szczepienie może być niewystarczające, aby zapobiec ciężkiemu zakażeniu. Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. Każdego pacjenta należy monitorować w kierunku wczesnych objawów zakażeń wywoływanych przez bakterie otoczkowe, w tym *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. Jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i w razie konieczności zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o możliwych objawach przedmiotowych i podmiotowych, a także o działaniach, jakie należy podjąć w celu niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania pegcetakoplanu.

Nadwrażliwość

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (w tym anafilaksji) należy natychmiast przerwać infuzję pegcetakoplanu i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W przypadku podawania podskórnego pegcetakoplanu zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy odpowiednio przeszkolić w zakresie odpowiednich technik wstrzykiwania.

Badania laboratoryjne u pacjentów z PNH

Pacjentów z PNH otrzymujących pegcetakoplan należy regularnie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych hemolizy, w tym oznaczać aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Pacjenci mogą wymagać dostosowania dawki w zakresie zalecanego schematu dawkowania (patrz punkt 4.2).

Wpływ na badania laboratoryjne

Pegcetakoplan może wpływać na odczynniki krzemionkowe wykorzystywane podczas badań koagulologicznych, co skutkuje sztucznie wydłużonym czasem częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time, aPTT); z tego powodu należy unikać stosowania odczynników krzemionkowych podczas badań koagulologicznych.

Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH

Jeśli pacjenci z PNH przerwą leczenie pegcetakoplanem, należy uważnie monitorować ich stan pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej. Ciężką hemolizę wewnątrznaczyniową rozpoznaje się na podstawie zwiększenia aktywności LDH w połączeniu z nagłym zmniejszeniem rozmiaru klonu PNH lub stężenia hemoglobiny, bądź ponownego wystąpienia objawów, takich jak zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, ciężkie niepożądane zdarzenie naczyniowe (w tym zakrzepica), zaburzenia połykania lub zaburzenia erekcji. Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia tym produktem leczniczym, należy rozważyć zastosowanie innego leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkiej hemolizy po przerwaniu stosowania należy rozważyć następujące zabiegi/terapię: przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych, transfuzję wymienną krwi, podawanie leków przeciwzakrzepowych i stosowanie kortykosteroidów. Należy dokładnie monitorować pacjentów przez co najmniej 8 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego, co odpowiada ponad 5 okresom półtrwania tego produktu leczniczego w celu wypłukania go z organizmu (patrz punkt 5.2), w celu wykrycia ewentualnej ciężkiej hemolizy i innych reakcji. Ponadto należy rozważyć powolne odstawienie.

Antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym

Zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczne metody antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży podczas leczenia pegcetakoplanem i przez co najmniej 8 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki pegcetakoplanu (patrz punkt 4.6).

Akumulacja polietylenu glikolowego (ang. polyethylene glycol, PEG)

ASPAVELI jest pegylowanym produktem leczniczym. Potencjalny długotrwały wpływ akumulacji PEG na nerki, splot naczyniówkowy mózgu i inne narządy jest nieznany (patrz punkt 5.3). Zaleca się regularne przeprowadzanie badań laboratoryjnych czynności nerek.

Materiały edukacyjne

Każdy lekarz, który zamierza przepisać produkt leczniczy ASPAVELI, musi upewnić się, że otrzymał i zapoznał się z materiałami edukacyjnymi dla lekarzy. Lekarz musi wyjaśnić pacjentowi i przedyskutować z nim korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu leczniczego ASPAVELI oraz dostarczyć mu pakiet informacyjny dla pacjenta oraz kartę pacjenta. Należy pouczyć pacjenta, że w razie wystąpienia jakiegokolwiek objawu przedmiotowego lub podmiotowego ciężkiego zakażenia lub nadwrażliwości podczas leczenia produktem leczniczym ASPAVELI należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną, zwłaszcza jeśli objawy te mogą wskazywać na zakażenie wywołane bakteriami otoczkowymi.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Zawartość sorbitolu

Produkt leczniczy ASPAVELI 1 080 mg zawiera 820 mg sorbitolu w każdej fiolece.

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Na podstawie danych z badań *in vitro* pegcetakoplan ma małą zdolność interakcji klinicznych z lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczne metody antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży podczas leczenia pegcetakoplanem i przez co najmniej 8 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki pegcetakoplanu. U kobiet planujących zajście w ciążę można rozważyć stosowanie pegcetakoplanu po dokonaniu oceny związanych z tym zagrożeń i korzyści (patrz „Ciąża”).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania pegcetakoplanu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Pegcetakoplan nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pegcetakoplan przenika do mleka ludzkiego. Potencjalne wchłanianie i szkodliwy wpływ na dziecko karmione piersią nie są znane. Dane z badań na zwierzętach wskazują na niewielkie przenikanie (mniej niż 1%, farmakologicznie nieistotne) pegcetakoplanu do mleka małą (patrz punkt 5.3). Jest mało prawdopodobne, aby dziecko karmione piersią było narażone w stopniu klinicznie istotnym.

Zaleca się przerwanie karmienia piersią podczas leczenia pegcetakoplanem.

Płodność

Dane dotyczące działania pegcetakoplanu na płodność u zwierząt lub ludzi nie są dostępne. Badania toksyczności nie wykazały żadnych nieprawidłowości mikroskopowych w narządach rozrodczych samców i samic małą (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy ASPAVELI nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych pegcetakoplanem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia: rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, zasinienie w miejscu wstrzyknięcia. Inne działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych u więcej niż 10% pacjentów obejmowały infekcję górnych dróg oddechowych, biegunkę, hemolizę, ból brzucha, ból głowy, zmęczenie, gorączkę, kaszel, zakażenie dróg moczowych, powikłania poszczepienne, ból kończyn, zawroty głowy, ból stawów i ból pleców. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były hemoliza i posocznica.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 podano działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu pegcetakoplanu do obrotu u pacjentów z PNH. Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się stopniem nasilenia.

Tabela 1: Działania niepożądane na podstawie badań klinicznych¹ i doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie dróg moczowych
	Często	Posocznica ² COVID-19 Zakażenie żołądka i jelit Zakażenie grzybicze Zakażenie skóry Zakażenie w obrębie jamy ustnej Zakażenie ucha Zakażenie Zakażenie dróg oddechowych Zakażenie wirusowe Zakażenie bakteryjne Zakażenie pochwy Zakażenie oka
	Niezbyt często	Zapalenie szyjki macicy Zakażenie krocza Zapalenie płuc Ropień jamy nosowej Gruźlica Kandydoza przełyku Zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 Ropień odbytu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Hemoliza
	Często	Małopłytkowość Neutropenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipokaliemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
	Często	Duszność Krwawienie z nosa Ból jamy ustnej i gardła Nieżyt błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha Biegunka
	Często	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Rumień Wysypka
	Niezbyt często	Pokrzywka ³
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów Ból pleców Ból kończyn
	Często	Ból mięśni Kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Ostre uszkodzenie nerek Chromaturia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Rumień w miejscu wstrzyknięcia Świąd w miejscu wstrzyknięcia Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia Zasinienie w miejscu wstrzyknięcia Zmęczenie Gorączka Ból w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie stężenia bilirubiny
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Bardzo często	Powikłania poszczepienne ⁴

¹Badania APL2-308, APL2-302, APL2-202, APL2-CP-PNH-204 i APL-CP0514 przeprowadzone z udziałem pacjentów z PNH.

W odpowiednich przypadkach terminy podobne medycznie pogrupowano w oparciu o podobną koncepcję medyczną.

²Posocznica obejmuje jeden przypadek wstrząsu septycznego.

³Oszacowano na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.

⁴Powikłania poszczepienne były związane z obowiązkowymi szczepieniami.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Biorąc pod uwagę mechanizm działania, stosowanie pegcetakoplanu może potencjalnie zwiększać ryzyko zakażeń, w szczególności zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe, w tym *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* typu A, C, W, Y i B oraz *Haemophilus influenzae* (patrz punkt 4.4). Nie zgłaszano żadnych ciężkich zakażeń wywołanych przez bakterie otoczkowe w trakcie badania APL2-302. W trakcie badania u czterdziestu ośmiu pacjentów wystąpiło zakażenie. Najczęstszymi zakażeniami u pacjentów leczonych pegcetakoplanem w trakcie badania APL2-302

były zakażenie górnych dróg oddechowych (28 przypadków; 35%). Zakażenia zgłaszane u pacjentów leczonych pegcetakoplanem w trakcie badania APL2-302 w większości nie były ciężkie i miały przeważnie łagodne nasilenie. U dziesięciu pacjentów wystąpiły zakażenia, które zgłoszono jako ciężkie, w tym u jednego pacjenta, który zmarł z powodu COVID-19. Najczęstszymi ciężkimi zakażeniami były posocznica (3 przypadki) (prowadząca do przerwania stosowania pegcetakoplanu u jednego pacjenta) oraz zapalenie żołądka i jelit (3 przypadki), przy czym wszystkie z nich ustąpiły. W trakcie badania APL2-308 u jedenastu pacjentów wystąpiło zakażenie. Wszystkie zgłaszane zakażenia z wyjątkiem jednego miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. U jednego pacjenta, u którego wystąpiło zakażenie, doszło do wstrząsu septycznego i pacjent zmarł.

Hemoliza

U dziewiętnastu pacjentów zgłoszono wystąpienie hemolizy podczas badania APL2-302 u pacjentów leczonych pegcetakoplanem. Siedem przypadków zgłoszono jako ciężkie, a 5 przypadków doprowadziło do przerwania stosowania pegcetakoplanu, a u 10 pacjentów dawka pegcetakoplanu została zwiększona. W trakcie badania APL2-308 u pacjentów leczonych pegcetakoplanem wystąpiły 3 przypadki hemolizy. Żaden z tych przypadków nie został zgłoszony jako ciężki ani nie prowadził do przerwania stosowania pegcetakoplanu. U wszystkich 3 pacjentów dawka pegcetakoplanu została zwiększona.

Immunogenność

Częstość występowania przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi (ang. anti-drug antibody, ADA) (serokonwersja ADA lub zwiększenie stężenia istniejących już ADA) była niewielka, a ich obecność nie miała żadnego widocznego wpływu na farmakokinetykę/farmakodynamikę, skuteczność lub profil bezpieczeństwa stosowania pegcetakoplanu. W ciągu trwania badań APL2-302 i APL2-308 u 3 spośród 126 pacjentów narażonych na działanie pegcetakoplanu potwierdzono dodatnie przeciwciała skierowane przeciwko peptydom pegcetakoplanu. U wszystkich 3 pacjentów uzyskano również dodatni wynik testu w kierunku przeciwciał neutralizujących (ang. neutralising antibody, NAb). Odpowiedź NAb nie miała żadnego wyraźnego wpływu na farmakokinetykę ani skuteczność kliniczną. U osiemnastu spośród 126 pacjentów pojawiły się przeciwciała anty-PEG; w 9 przypadkach była to serokonwersja i w 9 przypadkach zwiększenie stężenia przeciwciał w wyniku leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano dotychczas żadnego przypadku przedawkowania. W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta w kierunku wszelkich objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory dopełniacza, kod ATC: L04AJ03

Mechanizm działania

Pegcetakoplan jest symetryczną cząsteczką złożoną z dwóch identycznych pentadekapeptydów związanych kowalentnie z końcami liniowej cząsteczki PEG o masie cząsteczkowej 40 kDa. Fragmenty peptydowe wiążą się ze składową dopełniacza C3 i wywierają silne działanie hamujące na kaskadę dopełniacza. Fragment PEG o masie cząsteczkowej 40 kDa zwiększa rozpuszczalność i wydłuża czas obecności produktu leczniczego w organizmie po jego podaniu.

Pegcetakoplan wiąże się z dużym powinowactwem z białkiem dopełniacza C3 i jego fragmentem aktywowującym C3b, regulując w ten sposób rozkład C3 i tworzenie efektorów na dalszym etapie kaskady aktywacji dopełniacza. U pacjentów z PNH do hemolizy pozanaczyniowej (ang. extravascular haemolysis, EVH) przyczynia się opsonizacja przez C3b, podczas gdy do hemolizy wewnątrznaczyniowej (ang. intravascular haemolysis, IVH) dochodzi z udziałem kompleksu atakującego błonę (ang. membrane attack complex, MAC) znajdującego się na dalszym etapie kaskady aktywacji. Pegcetakoplan wywiera rozległe działanie regulujące kaskadę dopełniacza poprzez działanie na wcześniejszych etapach kaskady aktywacji w stosunku do C3b i formowania MAC, w ten sposób kontrolując mechanizmy, które prowadzą do EVH i IVH.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu APL2-302 średnie stężenie C3 zwiększyło się z 0,94 g/L w punkcie początkowym do 3,83 g/L w 16 tygodniu badania w grupie otrzymującej pegcetakoplan i utrzymywało się do 48 tygodnia badania. W badaniu APL2-308 średnie stężenie C3 zwiększyło się z 0,95 g/L w punkcie początkowym do 3,56 g/L w 26 tygodniu badania.

W badaniu APL2-302 średni odsetek erytrocytów PNH typu II i III zwiększył się z 66,80% w punkcie początkowym do 93,85% w 16 tygodniu badania i utrzymywał się do 48 tygodnia badania. W badaniu APL2-308 średni odsetek erytrocytów PNH typu II i III zwiększył się z 42,4% w punkcie początkowym do 90,0% w 26 tygodniu badania.

W badaniu APL2-302 średni odsetek erytrocytów PNH typu II i III z obecnością depozytów C3 zmniejszył się z 17,73% w punkcie początkowym do 0,20% w 16 tygodniu badania i utrzymywał się do 48 tygodnia badania. W badaniu APL2-308 średni odsetek erytrocytów PNH typu II i III z obecnością depozytów C3 zmniejszył się z 2,85% w punkcie początkowym do 0,09% w 26 tygodniu badania.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pegcetakoplanu u pacjentów z PNH oceniano w dwóch badaniach fazy III prowadzonych metodą otwartej próby, kontrolowanych randomizacją: z udziałem pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem dopełniacza w badaniu APL2-302 i z udziałem pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorem dopełniacza w badaniu APL2-308. W obydwu badaniach dawka pegcetakoplanu wynosiła 1 080 mg dwa razy na tydzień. W razie konieczności dawkę można było dostosować do 1 080 mg co 3 dni.

Badanie z udziałem dorosłych pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem dopełniacza (APL2-302)

Badanie APL2-302 było prowadzone metodą otwartej próby i randomizowane, składające się z okresu kontrolowanego porównawczą substancją czynną, trwającego 16 tygodni, po którym nastąpił trwający 32 tygodnie okres prowadzony metodą otwartej próby (ang. open label period, OLP). Do tego badania włączono pacjentów z PNH, którzy byli leczeni stabilną dawką ekulizumabu przez co najmniej 3 poprzednie miesiące i u których stężenie hemoglobiny wynosiło $<10,5$ g/dL. Kwalifikujący się pacjenci zostali włączeni do trwającego 4 tygodnie okresu wstępnego, podczas którego otrzymywali pegcetakoplan 1 080 mg podskórnie dwa razy na tydzień dodatkowo do swojej aktualnej dawki ekulizumabu. Następnie pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej albo 1 080 mg pegcetakoplanu dwa razy na tydzień, albo do grupy otrzymującej aktualną dawkę ekulizumabu podczas trwającej 16 tygodni fazy z grupą kontrolną i randomizacją (ang. randomized controlled period, RCP) badania. Randomizacja była przeprowadzona na podstawie liczby przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych w ciągu 12 miesięcy przed dniem -28 (<4 ; ≥ 4) i liczby płytek krwi w badaniu przesiewowym ($<100\ 000/\text{mm}^3$; $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$). Pacjenci, którzy ukończyli fazę RCP, zostali włączeni do fazy OLP badania, w której wszyscy pacjenci otrzymywali pegcetakoplan przez okres do 32 tygodni (pacjenci, którzy otrzymywali ekulizumab podczas fazy RCP badania, rozpoczęli 4-tygodniowy okres wstępny przed zmianą leczenia na pegcetakoplan w monoterapii).

Pierwszorzędowy i drugorzędowy punkty końcowe dotyczące skuteczności oceniono w 16 tygodniu. Pierwszorzędom punktem końcowym dotyczącym skuteczności była zmiana od punktu początkowego do 16 tygodnia (podczas fazy RCP badania) w zakresie stężenia hemoglobiny. Punkt początkowy zdefiniowano jako średnia pomiarów wykonanych przed otrzymaniem pierwszej dawki pegcetakoplanu (na początku okresu wstępnego). Kluczowymi drugorzędomi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności było unikanie przetoczeń, zdefiniowane jako odsetek pacjentów, którzy nie wymagali transfuzji podczas fazy RCP badania, oraz zmiana od punktu początkowego do 16 tygodnia w zakresie bezwzględnej liczby retikulocytów (ang. absolute reticulocyte count, ARC), stężenia LDH i wyniku na skali zmęczenia FACIT.

W okresie wstępnym włączono łącznie 80 pacjentów. Na koniec okresu wstępnego wszystkich 80 pacjentów przydzielono losowo do 2 grup: 41 do grupy otrzymującej pegcetakoplan, a 39 do grupy otrzymującej ekulizumab. Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były ogółem podobne w obydwu grupach (patrz tabela 2). 38 pacjentów w grupie leczonej pegcetakoplanem i 39 pacjentów w grupie otrzymującej ekulizumab ukończyło trwającą 16 tygodni fazę RCP badania i wzięło udział w trwającym 32 tygodnie badaniu otwartym. Łącznie 12 spośród 80 (15%) pacjentów otrzymujących pegcetakoplan przerwało jego stosowanie z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Zgodnie z protokołem u 15 pacjentów konieczne było dostosowanie dawki do 1 080 mg podawanej co 3 dni. Dwunastu pacjentów oceniono pod kątem odnoszonych korzyści i 8 spośród 12 pacjentów wykazywało korzyści z dostosowania dawki.

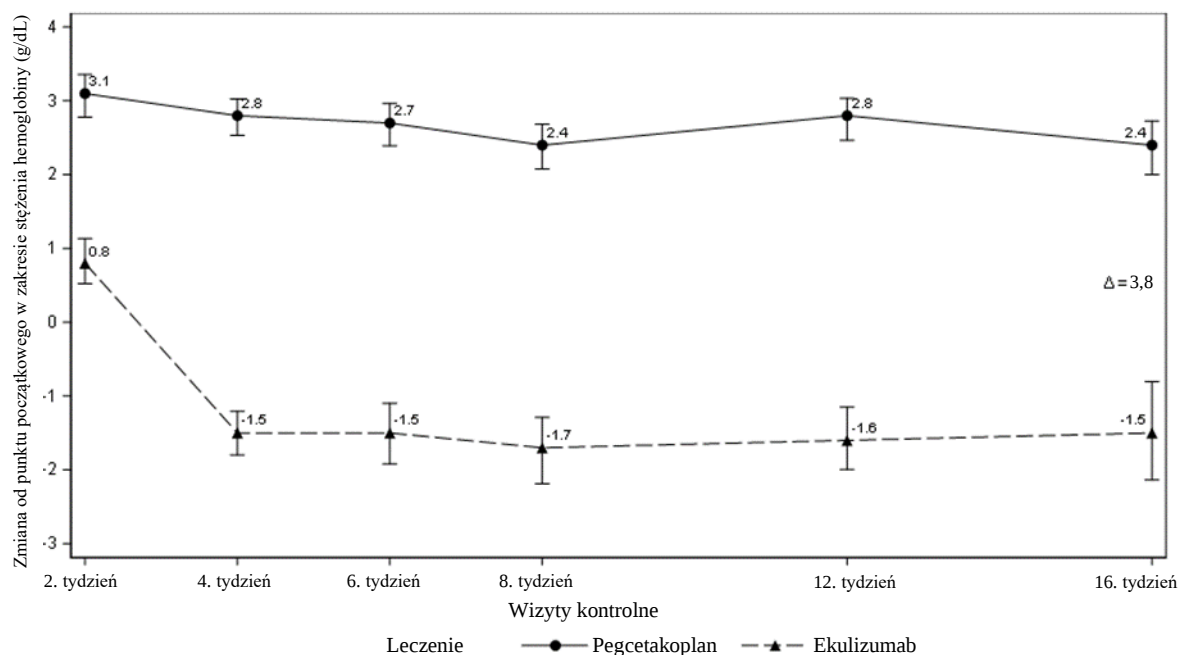
Tabela 2: Początkowe dane demograficzne i charakterystyka pacjentów w badaniu APL2-302

Parametr	Statystyka	Pegcetakoplan (N=41)	Ekulizumab (N=39)
Wiek (lata)	Średnia (SD)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18-64 lat	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥65 lat	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Dawka ekulizumabu w punkcie początkowym			
Co 2 tygodnie iv. 900 mg	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
Co 11 dni iv. 900 mg	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
Co 2 tygodnie iv. 1 200 mg	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Co 2 tygodnie iv. 1 500 mg	n (%)	2 (4,9)	0
Kobiety	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Czas od rozpoznania PNH (lata) do dnia -28	Średnia (SD)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Stężenie hemoglobiny (g/dL)	Średnia (SD)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Liczba retikulocytów (10 ⁹ /L)	Średnia (SD)	218 (75,0)	216 (69,1)
Stężenie LDH (U/L)	Średnia (SD)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
Całkowity wynik na skali zmęczenia FACIT*	Średnia (SD)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Liczba przetoczeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed dniem -28	Średnia (SD)	6,1 (7,3)	6,9 (7,7)
<4	n (%)	20 (48,8)	16 (41,0)
≥4	n (%)	21 (51,2)	23 (59,0)
Liczba płytek krwi w badaniu przesiewowym (10 ⁹ /L)	Średnia (SD)	167 (98,3)	147 (68,8)
Liczba płytek krwi w badaniu przesiewowym <100 000/mm ³	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Liczba płytek krwi w badaniu przesiewowym ≥100 000/mm ³	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Niedokrwistość aplastyczna w wywiadzie	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Zespół mielodysplastyczny w wywiadzie	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)

* Zmęczenie FACIT jest mierzone na skali 0-52, przy czym wyższe wartości oznaczają mniejsze zmęczenie.

Pegcetakoplan wykazywał lepsze działanie niż ekulizumab w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego wyrażonego zmianą stężenia hemoglobiny względem punktu początkowego (p<0,0001).

Rycina 1. Skorygowana średnia zmiana stężenia hemoglobiny (g/dL) od punktu początkowego do 16 tygodnia w badaniu APL2-302



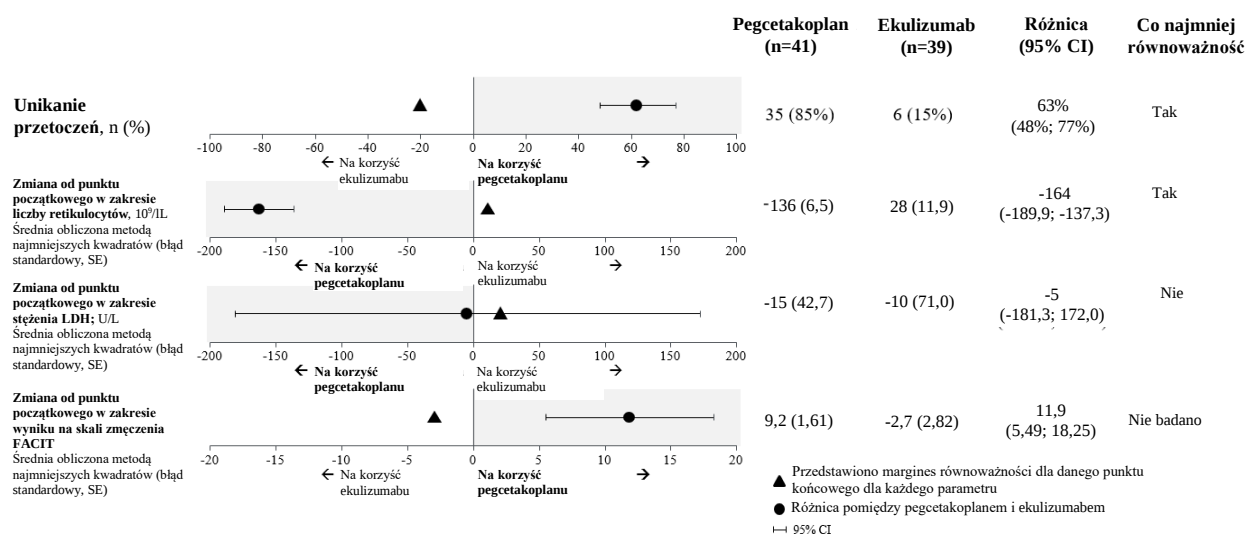
Wykazano co najmniej równoważność w zakresie kluczowych drugorzędowych punktów końcowych uniknięcia przetoczenia krwi i zmiany ARC względem punktu początkowego.

Nie wykazano co najmniej równoważności w zakresie zmiany stężenia LDH względem punktu początkowego.

Ze względu na zastosowaną procedurę testowania według predefiniowanej hierarchii nie przeprowadzono formalnych testów statystycznych dla zmiany wyniku na skali zmęczenia FACIT od punktu początkowego.

Skorygowane średnie, różnica w leczeniu, przedziały ufności i analizy statystyczne przeprowadzone dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych zaprezentowano na rycinie 2.

Rycina 2. Analiza kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w badaniu APL2-302



Wyniki były zgodne we wszystkich dodatkowych analizach pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, w tym wszystkich zaobserwowanych danych, włącznie z danymi z okresu po przetoczeniach.

Normalizację stężenia hemoglobiny uzyskano u 34% pacjentów w grupie otrzymującej pegcetakoplan w porównaniu z 0% w grupie przyjmującej ekulizumab w 16 tygodniu badania. Normalizację stężenia LDH uzyskano u 71% pacjentów w grupie otrzymującej pegcetakoplan w porównaniu z 15% w grupie otrzymującej ekulizumab.

Łącznie 77 pacjentów zostało włączonych do 32-tygodniowej fazy OLP badania, podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali pegcetakoplan, co skutkowało całkowitą ekspozycją przez okres do 48 tygodni. Wyniki w 48 tygodniu były ogółem spójne z wynikami uzyskanymi w 16 tygodniu i potwierdzały utrzymującą się skuteczność.

Badanie z udziałem dorosłych pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorem dopełniacza (APL2-308)

Badanie APL2-308 było prowadzonym metodą otwartej próby, randomizowanym, kontrolowanym badaniem, do którego włączono pacjentów z PNH, którzy w okresie 3 miesięcy przed włączeniem nie byli leczeni żadnym inhibitorem dopełniacza, i ze stężeniem hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy (DGN; ang. lower limit of normal, LLN). Kwalifikujących się pacjentów przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej pegcetakoplan lub leczenie wspomagające (np. przetoczenia, kortykosteroidy, suplementy, takie jak żelazo, kwas foliowy i witamina B12), dalej zwanej grupą kontrolną przez cały 26-tygodniowy okres leczenia.

Randomizacja była przeprowadzona na podstawie liczby przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych w ciągu 12 miesięcy przed dniem -28 (<4 ; ≥ 4). W dowolnej chwili badania u pacjenta przydzielonego do grupy kontrolnej, u którego stężenie hemoglobiny zmniejszyło się o ≥ 2 g/dL poniżej wartości w punkcie początkowym lub u którego wystąpiło zdarzenie zakrzepowo-zatorowe związane z PNH, zgodnie z protokołem można było zmienić leczenie na otrzymywanie pegcetakoplanu przez pozostałą część badania.

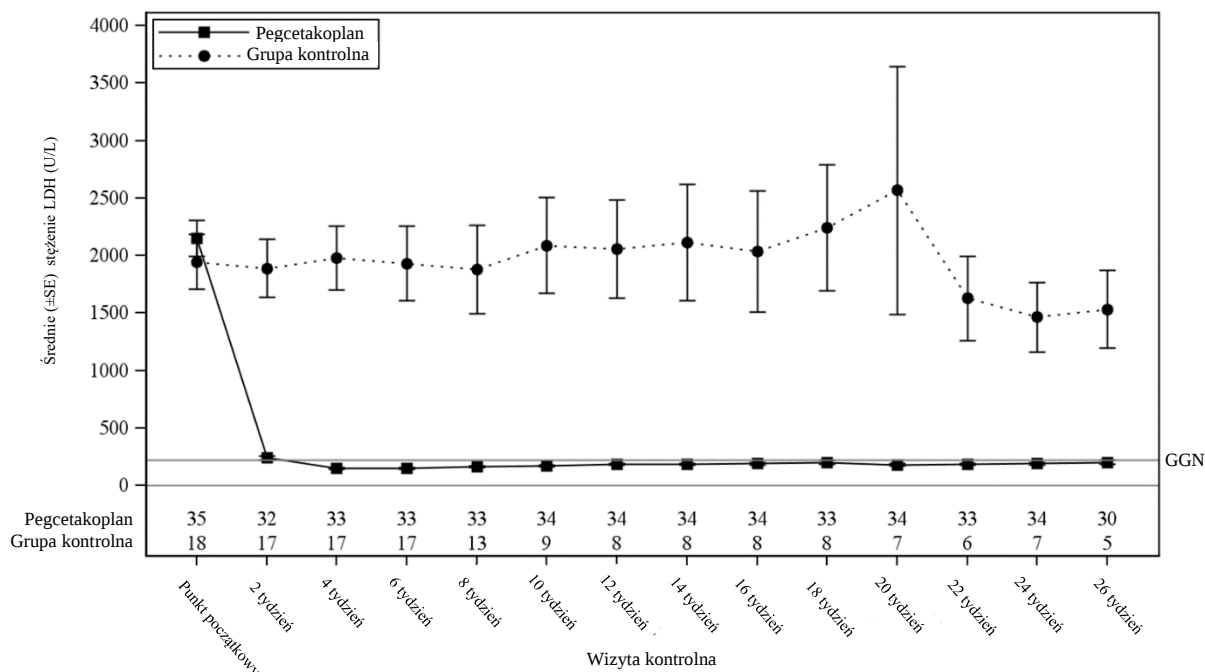
Łącznie 53 pacjentów poddano randomizacji: 35 pacjentów do grupy otrzymującej pegcetakoplan i 18 pacjentów do grupy kontrolnej. Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były ogółem podobne w obydwu grupach terapeutycznych. Średnia wieku wynosiła 42,2 roku w grupie otrzymującej pegcetakoplan i 49,1 roku w grupie kontrolnej. Średnia liczba przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym wyniosła 3,9 w grupie otrzymującej pegcetakoplan i 5,1 w grupie kontrolnej. Pięciu pacjentów w każdej grupie (14,3% w grupie otrzymującej pegcetakoplan i 27,8% w grupie kontrolnej) miało niedokrwistość aplastyczną w wywiadzie. Oznaczono następujące dalsze wartości początkowe: średnie początkowe stężenie hemoglobiny (grupa otrzymująca pegcetakoplan: 9,4 g/dL vs grupa kontrolna: 8,7 g/dL), ARC (grupa otrzymująca pegcetakoplan: $230,2 \times 10^9/L$ vs grupa kontrolna: $180,3 \times 10^9/L$), LDH (grupa otrzymująca pegcetakoplan: 2 151,0 U/L vs grupa kontrolna: 1 945,9 U/L) i liczba płytek krwi (grupa otrzymująca pegcetakoplan: $191,4 \times 10^9/L$ vs grupa kontrolna: $125,5 \times 10^9/L$). Jedenastu z 18 pacjentów przydzielonych losowo do grupy kontrolnej zmieniono leczenie na otrzymywanie pegcetakoplanu, ponieważ ich stężenie hemoglobiny zmniejszyło się o ≥ 2 g/dL poniżej wartości w punkcie początkowym. Spośród 53 randomizowanych pacjentów 52 (97,8%) otrzymało profilaktyczne leczenie antybiotykami zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi przepisywania leków.

Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności oceniono w 26 tygodniu. Obydwa równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały stabilizację stężenia hemoglobiny zdefiniowaną jako uniknięcie spadku stężenia hemoglobiny o >1 g/dL w stosunku do wartości w punkcie początkowym w przypadku braku przetoczeń oraz zmianę stężenia LDH w stosunku do wartości w punkcie początkowym.

W grupie leczonej pegcetakoplanem stabilizację stężenia hemoglobiny osiągnęło 30 z 35 pacjentów (85,7%) w porównaniu do 0 pacjentów w grupie kontrolnej. Skorygowana różnica między grupą otrzymującą pegcetakoplan a grupą kontrolną wynosiła 73,1% (95% CI: 57,2% do 89,0%; $p < 0,0001$).

Średnia (błąd standardowy, ang. *standard error*, SE) obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*, LS) zmiany stężenia LDH w stosunku do wartości w punkcie początkowym w 26 tygodniu wynosiła -1 870 U/L w grupie leczonej pegcetakoplanem w porównaniu do -400 U/L w grupie kontrolnej ($p < 0,0001$). Różnica pomiędzy grupą otrzymującą pegcetakoplan a grupą kontrolną wynosiła -1 470 (95% CI: -2 113 do -827). Różnice w leczeniu pomiędzy grupą otrzymującą pegcetakoplan a grupą kontrolną były widoczne w 2 tygodniu i utrzymywały się do 26 tygodnia (rycina 3). Stężenie LDH w grupie kontrolnej pozostało podwyższone.

Rycina 3. Średnie ($\pm$ SE) stężenie LDH (U/L) z biegiem czasu w zależności od grupy terapeutycznej w badaniu APL2-308



W przypadku wybranych drugorzędowych głównych punktów końcowych skuteczności obejmujących odpowiedź hemoglobiny przy braku przetoczeń, zmianę stężenia hemoglobiny i zmianę w zakresie ARC grupa leczona pegcetakoplanem wykazała istotną różnicę w leczeniu w porównaniu z grupą kontrolną (tabela 3).

Tabela 3: Drugorzędowe główne punkty końcowe w badaniu APL2-308

Parametr	Pegcetakoplan (N=35)	Grupa kontrolna (N=18)	Różnica (95% CI) Wartość p
Odpowiedź hemoglobiny przy braku przetoczeń ^a n (%)	25 (71%)	1 (6%)	54% (34%, 74%) p < 0,0001
Zmiana od punktu początkowego do 26 tygodnia w zakresie stężenia hemoglobiny (g/dl) Średnia LS (SE)	2,9 (0,38)	0,3 (0,76)	2,7 (1,0, 4,4)
Zmiana od punktu początkowego do 26 tygodnia w zakresie ARC (10 ⁹ /l) Średnia LS (SE)	-123 (9,2)	-19 (25,2)	-104 (-159, -49)

^a Odpowiedź hemoglobiny określano jako zwiększenie ≥ 1 g/dl w zakresie stężenia hemoglobiny od punktu początkowego do 26 tygodnia.

ARC = bezwzględna liczba retikulocytów, CI = przedział ufności, LS = obliczona metodą najmniejszych kwadratów, SE = błąd standardowy

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ASPAVELI w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pegcetakoplan jest podawany w infuzji podskórnej i stopniowo wchłaniany do krążenia ogólnoustrojowego, przy czym mediana T_{max} wynosi od 108 do 144 godzin (od 4,5 do 6,0 dni) po podaniu pojedynczej dawki podskórnej zdrowym ochotnikom. Stałe stężenie w surowicy po podawaniu dawki 1 080 mg dwa razy na tydzień u pacjentów z PNH uzyskiwano około 4 do 6 tygodni od podania pierwszej dawki pegcetakoplanu. W przypadku pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem dopełniacza (badanie APL2-302) średnia geometryczna (%CV) stężenia w surowicy w stanie stacjonarnym utrzymywała się w zakresie od 655 (18,6%) do 706 (15,1%) $\mu\text{g/mL}$ u pacjentów leczonych przez 16 tygodni. Stężenie w stanie stacjonarnym u pacjentów ($n=22$), u których kontynuowano stosowanie pegcetakoplanu do 48 tygodnia, wynosiło 623 $\mu\text{g/mL}$ (39,7%), co wskazywało na utrzymywanie się stężenia terapeutycznego pegcetakoplanu do 48 tygodnia. W przypadku pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorem dopełniacza (badanie APL2-308) średnia geometryczna (%CV) stężenia w surowicy w stanie stacjonarnym w 26 tygodniu wynosiła 744 $\mu\text{g/mL}$ (25,5%) przy podawaniu dawki dwa razy na tydzień. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej szacuje się, że biodostępność dawki podskórnej pegcetakoplanu wynosi 76%.

Dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej średnia (%CV) objętość dystrybucji pegcetakoplanu wynosi 3,98 L (32%) u pacjentów z PNH.

Metabolizm/eliminacja

Ze względu na pegylację struktury peptydowej oczekuje się, że metabolizm pegcetakoplanu odbywa się na szlakach katabolicznych i jest rozkładany do małych peptydów, aminokwasów i PEG. Wyniki badania z zastosowaniem znakowanego radioaktywnie leku u małp *Cynomolgus* wskazują na to, że główną drogą eliminacji znakowanego fragmentu peptydowego jest wydalanie z moczem. Mimo że nie badano eliminacji PEG, wiadomo, że ulega wydalaniu przez nerki.

Wyniki badań *in vitro* wykazały, że pegcetakoplan nie wywiera działania hamującego ani indukującego badanych izoform enzymów CYP. Pegcetakoplan nie jest ani substratem, ani inhibitorem ludzkich transporterów wychwyty lub wpływu.

Po wielokrotnym podaniu podskórnym pegcetakoplanu pacjentom z PNH średni (%CV) klirens wynosi 0,015 L/h (30%), a mediana efektywnego okresu półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi 8,6 dnia, zgodnie z wynikami analizy farmakokinetyki populacyjnej.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na pegcetakoplan zwiększa się w sposób proporcjonalny do dawki od 45 do 1 440 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono żadnego wpływu na farmakokinetykę pegcetakoplanu w zależności od wieku (19-81 lat), rasy lub płci.

W porównaniu z pacjentem referencyjnym o masie ciała 70 kg przewiduje się, że u pacjentów o masie ciała 50 kg występuje o ok. 20% większe średnie stężenie w stanie stacjonarnym. U pacjentów o masie ciała 40 kg przewiduje się o 45% większe średnie stężenie. Dostępna jest jedynie niewielka ilość danych dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania pegcetakoplanu u pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg.

Osoby w podeszłym wieku

Mimo że w badaniach nie zaobserwowano żadnych wyraźnych różnic w zależności od wieku, liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie jest wystarczająca, aby móc określić, czy odpowiedź tych pacjentów na leczenie różni się od odpowiedzi na leczenie młodszych pacjentów. Patrz punkt 4.2.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z udziałem 8 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, definiowanymi jako klirens kreatyniny (CrCl) poniżej 30 mL/min według wzoru Cockcrofta-Gaulta (u 4 pacjentów wartości te wynosiły poniżej 20 mL/min), zaburzenia czynności nerek nie miały wpływu na farmakokinetykę pojedynczej dawki 270 mg pegcetakoplanu. Dostępna jest jedynie niewielka ilość danych dotyczących pacjentów z PNH z zaburzeniami czynności nerek, którym podawano dawkę kliniczną 1 080 mg dwa razy na tydzień. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania pegcetakoplanu u pacjentów z ESRD wymagających hemodializy. Patrz punkt 4.2.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane z badań toksyczności *in vitro* i *in vivo* nie ujawniają szczególnego działania toksycznego dla człowieka. Działania obserwowane u zwierząt przy ekspozycji podobnej do ekspozycji klinicznej zostały opisane poniżej. Tych działań nie obserwowano w badaniach klinicznych.

Reprodukcja u zwierząt

Leczenie pegcetakoplanem ciężarnych małp *Cynomolgus* z zastosowaniem dawki podskórnej 28 mg/kg/dobę (2,9-krotność C_{max} w stanie stacjonarnym u ludzi) od okresu ciąży do porodu prowadziło do statystycznie istotnego zwiększenia poronień lub wewnątrzmacicznego obumarcia płodu. Nie obserwowano działania toksycznego u matki ani działania teratogennego u potomstwa urodzonego o czasie. Ponadto nie obserwowano wpływu na rozwój u potomstwa do 6 miesięcy po urodzeniu. Stwierdzono ekspozycję ogólnoustrojową na pegcetakoplan u płodów małp leczonych dawką 28 mg/kg/dobę od okresu organogenezy do drugiego trymestru włącznie, ale ekspozycja ta była minimalna (poniżej 1%, farmakologicznie nieistotna).

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach dotyczących rakotwórczości z zastosowaniem pegcetakoplanu.

Genotoksyczność

Pegcetakoplan nie wykazywał działania mutagennego w testach *in vitro* odwrotnej mutacji bakterii (Ames) i nie wykazywał działania genotoksycznego w badaniu *in vitro* na ludzkich komórkach TK6 ani w mikrojądrowym teście *in vivo* u myszy.

Badania toksyczności na zwierzętach

Przeprowadzono badania z zastosowaniem dawki wielokrotnej na królikach i małpach *Cynomolgus*, przy czym podskórna dobową dawkę pegcetakoplanu wynosiła do 7-krotności dawki stosowanej u ludzi (1 080 mg dwa razy na tydzień). Wyniki badań histopatologicznych u obydwu gatunków wykazywały zależną od dawki wakuolizację nabłonka i nacieki zwakuolizowanych makrofagów w wielu tkankach. Wyniki te są podobne do otrzymanych danych z innych dostępnych na rynku pegylogowanych leków - nie miały konsekwencji klinicznych i nie uznano je za szkodliwe. W badaniach pegcetakoplanu na zwierzętach odwracalności nie wykazano po miesiącu i nie oceniano jej przez dłuższy okres. Dane z piśmiennictwa sugerują odwracalność związanych z pegylacją wakuoli.

W okresie między 4 tygodniem a 9. miesiącem codziennego podawania pegcetakoplanu w badaniach mikroskopowych u obydwu gatunków obserwowano degenerację kanalików nerkowych przy ekspozycji (C_{max} i AUC) mniejszej niż ekspozycja na dawkę stosowaną u ludzi lub przy ekspozycji do niej porównywalnej i była ona minimalna i nie miała charakteru postępującego. Mimo że u zwierząt nie obserwowano jawnych objawów zaburzenia czynności nerek, znaczenie kliniczne i konsekwencje czynnościowe tych wyników są nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol (E 420)
Kwas octowy lodowaty
Sodu octan trójwodny
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem (z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej) i kapsłem (aluminiowym) ze zrywalnym wieczkiem typu flip-off (z polipropylenu) zawierająca 54 mg/mL jałowego roztworu.

Każde pojedyncze opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Opakowanie zbiorcze zawierające 8 fiolek (8 opakowań po 1).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy ASPAVELI jest dostępny jako gotowy do użycia roztwór w fiolkach jednorazowego użytku. Ponieważ roztwór nie zawiera konserwantów, ten produkt leczniczy należy podawać w infuzji niezwłocznie po przygotowaniu strzykawki.

Produkt leczniczy ASPAVELI to przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtawego roztwór wodny. Nie wolno stosować, jeśli płyn wygląda na mętny, zawiera cząstki stałe lub jest ciemnożółty.

Należy zawsze pozostawić fiolkę do osiągnięcia temperatury pokojowej przez około 30 minut przed użyciem.

Zdjąć ochronne zrywalne wieczko z fiolki i odkryć środkową część szarego gumowego korka fiolki. Oczyszczyć korek nowym wacikiem nasączonym alkoholem i pozostawić korek do wyschnięcia. Nie wolno stosować leku, jeśli brakuje ochronnego zrywalnego wieczka lub jest ono uszkodzone.

Opcja 1: W przypadku stosowania bezigłowego urządzenia transferowego (takiego jak łącznik fiolki) należy przestrzegać instrukcji producenta urządzenia.

Opcja 2: W przypadku stosowania igły transferowej i strzykawki należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją:

- Przyłączyć sterylną igłę transferową do sterylnej igły.
- Odciągnąć tłok, aby napęlić strzykawkę powietrzem, około 20 mL.
- Upewnić się, że fiolka znajduje się w pozycji pionowej. Nie odwracać fiolki do góry dnem.
- Przebić środek korka fiolki za pomocą wypełnionej powietrzem strzykawki z dołączoną do niej igłą transferową.
- Końcówka igły transferowej nie powinna znajdować się w roztworze, aby uniknąć tworzenia się pęcherzyków powietrza.
- Delikatnie wypchnąć powietrze ze strzykawki do fiolki. W ten sposób powietrze zostanie wstrzyknięte ze strzykawki do fiolki.
- Odwrócić fiolkę.
- Gdy końcówka igły transferowej jest zanurzona w roztworze, powoli ciągnąć za tłok, aby napęlić strzykawkę całym płynem.
- Odłączyć napęloną strzykawkę i igłę transferową od fiolki.
- Nie zakrywać ponownie igły transferowej. Odkręcić igłę i usunąć ją do pojemnika na ostre odpady.

Aby przygotować pompę infuzyjną i dreny do infuzji, należy postępować zgodnie z instrukcją producenta urządzenia.

Potencjalne miejsca infuzji obejmują brzuch, uda, biodra lub górną część ramienia. Należy zmieniać miejsca infuzji pomiędzy kolejnymi infuzjami. W przypadku kilku miejsc infuzji należy zachować między nimi odstęp co najmniej 7,5 cm.

Czas trwania infuzji wynosi zazwyczaj około 30 minut (w przypadku stosowania dwóch miejsc infuzji) lub około 60 minut (w przypadku stosowania jednego miejsca infuzji).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 grudnia 2021 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego ASPAVELI do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwymi krajowymi organami treść i formę programu edukacyjnego i dystrybucji kontrolowanej, w tym środek komunikacji, metody dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny i dystrybucji kontrolowanej ma na celu:

- Zapewnienie, że pacjenci otrzymają szczepienia przeciwko *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* i *H. influenzae* co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym ASPAVELI.
- Zapewnienie, że pacjenci, którzy nie mogą poczekać 2 tygodni z rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym ASPAVELI, będą otrzymywać antybiotyki o szerokim spektrum działania do czasu aż upłyną 2 tygodnie od otrzymania szczepień.
- Zapewnienie, że produkt leczniczy ASPAVELI jest wydawany wyłącznie po pisemnym potwierdzeniu, że pacjent otrzymał szczepienia przeciwko *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* i *H. influenzae* i (lub) otrzymuje profilaktykę antybiotykiem zgodnie z krajowymi wytycznymi.
- Zapewnienie, że lekarze przepisujący produkt leczniczy lub farmaceuci będą otrzymywać co roku przypomnienie o obowiązkowych powtórnych szczepieniach zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień (w tym przeciwko *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* i *H. influenzae*).
- Przekazanie osobom należącym do personelu medycznego i pacjentom informacji o objawach przedmiotowych i podmiotowych ciężkich zakażeń.
- Zapewnienie, że lekarze przepisujący produkt leczniczy prześlą pacjentom ulotkę dołączoną do opakowania i kartę pacjenta oraz wytłumaczą, z wykorzystaniem tych materiałów, główne zagrożenia związane z produktem leczniczym ASPAVELI.
- Zapewnienie, że pacjenci, u których wystąpią objawy ciężkiego zakażenia, zwrócą się o uzyskanie natychmiastowej pomocy medycznej i pokażą kartę pacjenta personelowi medycznemu zapewniającemu opiekę w nagłych wypadkach.
- Edukowanie lekarzy przepisujących produkt leczniczy i pacjentów na temat ryzyka IVH po przerwaniu stosowania produktu leczniczego i odroczeniu jego podania oraz konieczności kontynuowania skutecznego leczenia inhibitorem dopełniacza.
- Edukowanie lekarzy przepisujących produkt leczniczy na temat ryzyka związanego z potencjalnym długotrwałym wpływem akumulacji PEG i zalecenia monitorowania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w tym za pośrednictwem badań laboratoryjnych.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy ASPAVELI zostanie wprowadzony na rynek, cały fachowy personel medyczny i wszyscy pacjenci/opiekunowie, którzy będą przepisywać i stosować produkt leczniczy ASPAVELI, mieli dostęp do następującego pakietu edukacyjnego/otrzymali następujący pakiet edukacyjny:

- Materiały edukacyjne dla lekarza
- Pakiet informacyjny dla pacjenta

Materiały edukacyjne dla lekarza:

- ChPL
- Wytyczne dla osób należących do fachowego personelu medycznego
- Karta pacjenta
- **Wytyczne dla osób należących do fachowego personelu medycznego:**
 - Leczenie produktem leczniczym ASPAVELI może zwiększać ryzyko ciężkich zakażeń wywołanych bakteriami otoczkowymi.
 - Konieczność zaszczepienia pacjentów przeciwko *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* i *H. influenzae* i (lub) otrzymania profilaktyki antybiotykami.
 - Coroczne przypomnienie o obowiązkowych powtórnych szczepieniach (zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień).
 - Ryzyko IVH po przerwaniu stosowania produktu leczniczego i odroczeniu jego podania, kryteria jej rozpoznania, konieczność monitorowania po leczeniu oraz proponowana metoda leczenia hemolizy.
 - Ryzyko potencjalnego długotrwałego wpływu akumulacji PEG i zalecenie monitorowania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, w tym za pośrednictwem badań laboratoryjnych

- o Konieczność edukowania pacjentów/opiekunów na temat następujących zagadnień:
 - zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym ASPAVELI,
 - objawy przedmiotowe i podmiotowe ciężkich zakażeń, reakcji nadwrażliwości oraz działania, jakie należy podjąć,
 - wytyczne dla pacjenta/opiekuna i ich treść,
 - konieczność noszenia przy sobie karty pacjenta i informowania każdej osoby należącej do fachowego personelu medycznego o otrzymywaniu leczenia produktem leczniczym ASPAVELI,
 - konieczność szczepień/profilaktyki antybiotykami,
 - włączenie do PASS.
 - o Instrukcje na temat postępowania w przypadku wystąpienia możliwych zdarzeń niepożądanych.
 - o Informacje na temat PASS, znaczenia udziału w takim badaniu i tego, jak włączać pacjentów do tego badania.
 - o Uwagi na temat znaczenia zgłaszania niektórych działań niepożądanych, mianowicie: ciężkich zakażeń, ciężkich reakcji nadwrażliwości, oraz IVH po przerwaniu stosowania produktu leczniczego.
- **Karta pacjenta:**
 - o Informacja ostrzegawcza dla fachowego personelu medycznego, który może zapewniać pacjentowi opiekę medyczną w jakimś momencie, w tym w przypadku stanów nagłych, o tym, że pacjent stosuje produkt leczniczy ASPAVELI.
 - o Objawy przedmiotowe i podmiotowe ciężkich zakażeń i ostrzeżenie na temat konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w przypadku ich wystąpienia.
 - o Dane kontaktowe lekarza, który przepisał pacjentowi produkt leczniczy ASPAVELI.

Pakiet informacyjny dla pacjenta:

- o Ulotka dołączona do opakowania
 - o Wytyczne dla pacjenta/opiekuna
- **Wytyczne dla pacjenta/opiekuna:**
 - o Leczenie produktem leczniczym ASPAVELI może zwiększać ryzyko ciężkich zakażeń wywołanych bakteriami otoczkowymi, ciężkich reakcji nadwrażliwości oraz ryzyko IVH po przerwaniu stosowania produktu leczniczego.
 - o Opis objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkich zakażeń, ciężkich reakcji nadwrażliwości, IVH po przerwaniu stosowania produktu leczniczego oraz konieczność uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w najbliższym szpitalu.
 - o Znaczenie szczepienia przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym ASPAVELI i (lub) przyjmowania profilaktyki antybiotykami.
 - o Coroczne przypomnienie o obowiązkowych powtórnych szczepieniach (zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień).
 - o Dokładny opis metod stosowanych w celu samodzielnego podawania produktu leczniczego ASPAVELI.
 - o Zalecenie stosowania skutecznej metody antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym.
 - o Uwagi na temat znaczenia zgłaszania niektórych działań niepożądanych, mianowicie: ciężkich zakażeń, ciężkich reakcji nadwrażliwości, oraz ryzyka IVH po przerwaniu stosowania produktu leczniczego.
 - o Instrukcje dotyczące oglądania filmu wideo dotyczącego samodzielnego podawania produktu leczniczego przez pacjenta na dowolnym urządzeniu podłączonym do Internetu.
 - o Włączenie do PASS.

Coroczne przypomnienie o powtórnych obowiązkowych szczepieniach

Podmiot odpowiedzialny będzie co roku wysyłać lekarzom przepisującym i farmaceutom przepisującym/wydającym produkt leczniczy ASPAVELI przypomnienie o tym, aby lekarz przepisujący produkt leczniczy/farmaceuta sprawdził, czy wymagane jest ponowne szczepienie jego/jej pacjentów leczonych produktem leczniczym ASPAVELI przeciwko *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* i *H. influenzae*, zgodnie z krajowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.

System dystrybucji kontrolowanej

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy ASPAVELI został wprowadzony do obrotu, stosowany był system mający na celu kontrolę dystrybucji wykraczający poza poziom rutynowych działań w celu minimalizacji ryzyka. Przed wydaniem produktu konieczne jest spełnienie poniższego wymogu.

- Przedłożenie pisemnego potwierdzenia lub równoważnego dokumentu, dozwolonego przez ustawodawstwo krajowe, zaszczepienia pacjenta przeciwko *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* i *H. influenzae* i (lub) profilaktycznego leczenia antybiotykami zgodnie z krajowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE 1 FIOLKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ASPAVELI 1 080 mg roztwór do infuzji
pegcetakoplan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda 20 mL fiolka zawiera 1 080 mg pegcetakoplanu (54 mg/mL)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sorbitol, kwas octowy lodowaty, sodu octan trójwodny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania podskórnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1595/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ASPAVELI 1 080 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZAWIERAJĄCE 8 FIOLEK****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ASPAVELI 1 080 mg roztwór do infuzji
pegcetakoplan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda 20 mL fiolka zawiera 1 080 mg pegcetakoplanu (54 mg/mL)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sorbitol, kwas octowy lodowaty, sodu octan trójwodny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji
8 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania podskórnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1595/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

ASPAVELI 1 080 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH WEWNĘTRZNYCH
WEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE 1 FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ASPAVELI 1 080 mg roztwór do infuzji
pegcetakoplan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda 20 mL fiolka zawiera 1 080 mg pegcetakoplanu (54 mg/mL)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji
1 fiolka. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania podskórnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1595/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

ASPAVELI 1 080 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ASPAVELI 1 080 mg roztwór do infuzji
pegcetakoplan
Do podania podskórnego.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

20 mL

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

ASPAVELI 1 080 mg roztwór do infuzji pegcetakoplan

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ASPAVELI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ASPAVELI
3. Jak stosować lek ASPAVELI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ASPAVELI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ASPAVELI i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek ASPAVELI

ASPAVELI to lek, który zawiera substancję czynną pegcetakoplan. Pegcetakoplan został opracowany tak, aby wiązał się z białkiem dopełniacza C3, będącego częścią układu obronnego organizmu zwanego „układem dopełniacza”. Pegcetakoplan zapobiega niszczeniu krwinek czerwonych pacjenta przez jego układ odpornościowy.

W jakim celu stosuje się lek ASPAVELI

Lek ASPAVELI jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje choroba zwana napadową nocną hemoglobinurią (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH), u których w wyniku tej choroby występuje niedokrwistość.

U pacjentów z PNH „układ dopełniacza” jest nadmiernie aktywny i atakuje własne krwinki czerwone, co może prowadzić do zmniejszenia liczby krwinek (niedokrwistości), zmęczenia, trudności w funkcjonowaniu, bólu, bólu brzucha, ciemnego zabarwienia moczu, duszności, trudności w przemykaniu, zaburzeń wzrodu i zakrzepów krwi. Poprzez wiązanie się z białkiem C3 i blokowanie go, lek ten może uniemożliwiać układowi dopełniacza atakowanie krwinek czerwonych i w ten sposób kontrolować objawy choroby. Wykazano, że lek ten zwiększa liczbę krwinek czerwonych (zmniejsza niedokrwistość), co może złagodzić te objawy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ASPAVELI

Kiedy nie stosować leku ASPAVELI

- jeśli pacjent ma uczulenie na pegcetakoplan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie wywołane tak zwanymi bakteriami otoczkowymi.
- jeśli pacjent nie jest zaszczepiony przeciwko *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku ASPAVELI należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Objawy zakażenia

Przed zastosowaniem leku ASPAVELI należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek zakażenia.

Ponieważ lek wywiera działanie na układ dopełniacza, który jest częścią układu obronnego organizmu przeciwko zakażeniom, stosowanie tego leku zwiększa ryzyko zakażeń, w tym zakażeń wywoływanych przez tak zwane bakterie otoczkowe, takie jak *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae*. Są to ciężkie zakażenia w obrębie nosa, gardła i płuc lub błon wyściełających mózg i mogą rozprzestrzenić się we krwi i organizmie.

Przed zastosowaniem leku ASPAVELI należy porozmawiać z lekarzem, aby upewnić się, że pacjent otrzyma szczepienie przeciwko *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae*, jeśli nie został zaszczepiony w przeszłości. Jeśli pacjent otrzymał te szczepienia w przeszłości, przed zastosowaniem tego leku nadal konieczne może być wykonanie dodatkowych szczepień. Szczepienia te należy podać co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia. Jeśli pacjent nie może zostać zaszczepiony 2 tygodnie wcześniej, lekarz przepisze pacjentowi antybiotyki do stosowania przez 2 tygodnie od momentu szczepienia w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia. Po otrzymaniu szczepień lekarz może dokładniej monitorować stan pacjenta w kierunku ewentualnych objawów zakażenia.

Objawy zakażenia

W przypadku wystąpienia któregoś z poniższych objawów należy niezwłocznie poinformować lekarza:

- ból głowy i gorączka,
- gorączka i wysypka,
- gorączka z dreszczami lub bez dreszczy,
- duszność,
- szybka akcja serca,
- wilgotna skóra,
- ból głowy ze sztywnością karku lub sztywnością pleców,
- ból głowy z nudnościami (mdłościami) lub wymiotami,
- nadwrażliwość oczu na światło,
- bóle mięśni z objawami podobnymi do grypy,
- splątanie,
- skrajnie silny ból lub dyskomfort.

Należy upewnić się, że szczepienia pacjenta są aktualne. Należy być świadomym, że szczepionki zmniejszają ryzyko ciężkich zakażeń, ale nie zapobiegają wszystkim ciężkim zakażeniom. Zgodnie z krajowymi zaleceniami lekarz może uznać, że u pacjenta konieczne jest zastosowanie dodatkowych leków, takich jak leki przeciwbakteryjne, aby zapobiec zakażeniu.

Reakcje alergiczne

U niektórych pacjentów mogą wystąpić reakcje alergiczne. W razie ciężkiej reakcji alergicznej, należy przerwać infuzję leku ASPAVELI i niezwłocznie uzyskać pomoc medyczną. Do objawów ciężkiej reakcji alergicznej należą: trudności w oddychaniu, ból w klatce piersiowej lub ucisk w klatce piersiowej i (lub) zawroty głowy lub omdlenie, nasilony świąd skóry lub wypukłe zgrubienia skóry, obrzęk twarzy, warg, języka i (lub) gardła, który może spowodować trudności w przełykaniu lub zapaść.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Podczas stosowania leku ASPAVELI obserwowano występowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Przed samodzielnym podawaniem leku pacjent powinien odbyć odpowiednie szkolenie z zakresu prawidłowej techniki wstrzykiwania.

Monitorowanie wyników laboratoryjnych

Podczas leczenia lekiem ASPAVELI lekarz będzie przeprowadzał regularne kontrole, w tym badania krwi w celu oznaczenia stężenia dehydrogenazy mleczanowej (ang. lactate dehydrogenase, LDH) i badania czynności nerek oraz może dostosować dawkę leku, jeśli zajdzie taka potrzeba.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Należy unikać stosowania odczynników krzemionkowych w badaniach krzepliwości krwi, ponieważ może to prowadzić do sztucznie wydłużonego czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT).

Dzieci i młodzież

Nie podawać tego leku dzieciom poniżej 18 lat, ponieważ dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie nie są dostępne.

ASPAVELI a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Kobiety w wieku rozrodczym

Wpływ leku na nienarodzone dziecko jest nieznany. U kobiet zdolnych do zajścia w ciążę zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w trakcie i do 8 tygodni po okresie leczenia. Należy poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża i karmienie piersią

Lek ASPAVELI nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży i podczas karmienia piersią. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, lub przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek ASPAVELI zawiera sorbitol

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek ASPAVELI zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek ASPAVELI

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem lekarz zweryfikuje dokumentację medyczną pacjenta i może zalecić pacjentowi przyjęcie jednej lub więcej szczepionek. Jeśli pacjent nie może zostać zaszczepiony co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia lekiem ASPAVELI, lekarz przepisze pacjentowi antybiotyki do stosowania przez 2 tygodnie od momentu szczepienia w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia.

Dawkowanie

Początkowa zalecana dawka dla dorosłych z PNH to 1 080 mg dwa razy na tydzień. Należy przyjmować dawkę dwa razy na tydzień w dniu 1 i dniu 4 każdego tygodnia leczenia.

Pacjenci zmieniający leczenie na lek ASPAVELI z innego rodzaju leku stosowanego w leczeniu PNH, zwanego inhibitorem C5, powinni przyjmować lek ASPAVELI dodatkowo do aktualnie przyjmowanej przez pacjenta dawki inhibitora C5 zgodnie z zaleceniami przez 4 tygodnie. Po upływie 4 tygodni należy przerwać przyjmowanie inhibitora C5.

Dawki ani odstępu między dawkami nie należy zmieniać bez konsultacji z lekarzem. Lekarz może dostosować dawkę pacjenta do 1 080 mg co trzy dni (np. dzień 1, dzień 4, dzień 7, dzień 10, dzień 13 itd.), w stosownych przypadkach. Jeśli pacjent uważa, że pominął dawkę leku, należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

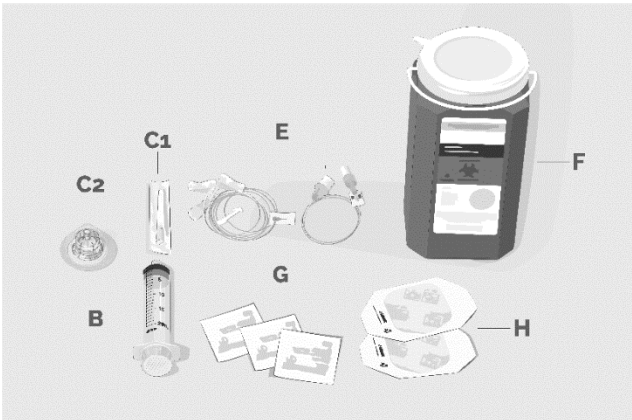
Sposób i droga podania

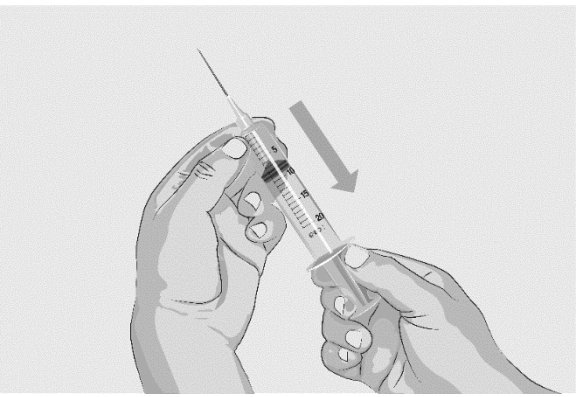
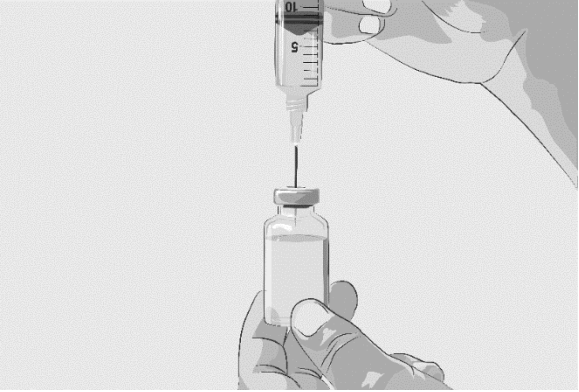
Lek ASPAVELI jest przeznaczony do podawania w postaci infuzji (wlewu) pod skórę za pomocą pompy infuzyjnej. Pierwsze dawki leku poda pacjentowi osoba należąca do fachowego personelu medycznego w klinice lub specjalistycznej przychodni. Jeśli leczenie będzie przebiegać pomyślnie, lekarz może omówić z pacjentem możliwość samodzielnego podawania leku w domu. W stosownych przypadkach, osoba należąca do fachowego personelu medycznego przeszkoli pacjenta lub jego opiekuna w zakresie podawania infuzji.

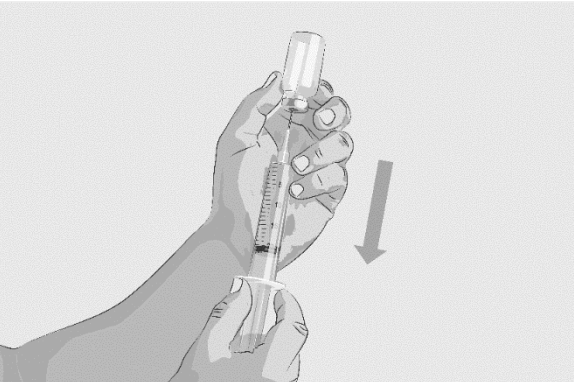
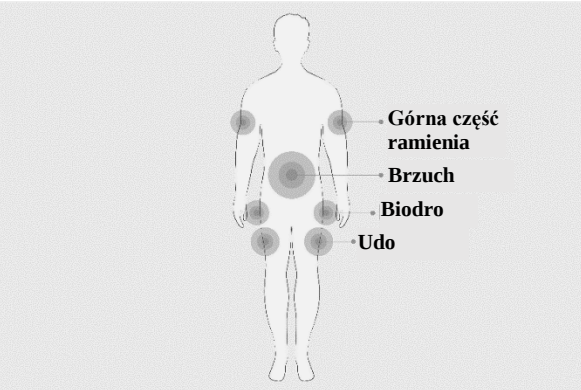
Szybkość infuzji

Czas trwania infuzji wynosi zazwyczaj około 30 minut w przypadku stosowania 2 miejsc infuzji lub około 60 minut w przypadku stosowania 1 miejsca infuzji. Infuzję należy rozpocząć niezwłocznie (i zakończyć w ciągu 2 godzin od przygotowania strzykawki) po pobraniu tego produktu leczniczego do strzykawki.

Instrukcja użycia

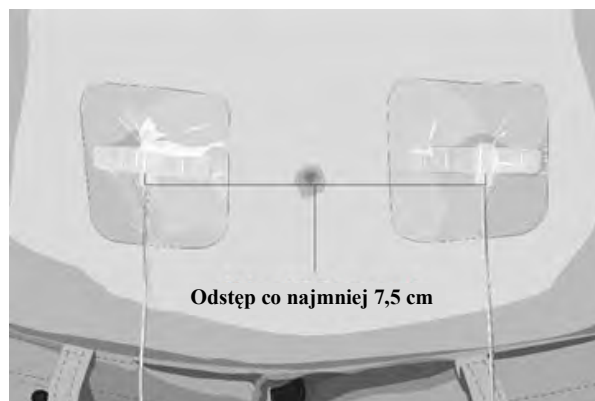
Krok 1	Przygotowanie do infuzji Przed rozpoczęciem: - Wyjąć z lodówki pojedyncze pudełko z fiolką. Pozostawić fiolkę w pudełku w temperaturze pokojowej na około 30 minut do ogrzania. - Nie próbować przyspieszać procesu ogrzewania, używając kuchenki mikrofalowej ani jakiegokolwiek innego źródła ciepła. - Wybrać stabilną, płaską powierzchnię roboczą, np. stół. - Zgromadzenie akcesoriów (rycina 1): - Strzykawkowa pompa infuzyjna i instrukcja producenta (nie pokazano na rycinie) - Kompatybilna strzykawka - Igła transferowa LUB - Bezigłowe urządzenie transferowe do pobrania produktu z fiolki - Zestaw infuzyjny (nie pokazano na rycinie; różni się w zależności od instrukcji producenta urządzenia) - Dren do infuzji i łącznik Y (jeśli wymagane) - Pojemnik na ostre odpady - Waciki nasączone alkoholem - Gaza i plaster lub przezroczysty opatrunek	Rycina 1 Przykładowe akcesoria 
	Dokładnie oczyścić powierzchnię roboczą wacikiem nasączonym alkoholem.	
	Umyć dokładnie ręce wodą z mydłem. Wysuszyć ręce.	

Krok 2	Kontrola fiolki i płynu Wyjąć fiolkę z pudełka. Przyjrzeć się dokładnie płynowi w fiolce. Lek ASPAVELI to przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtawego płyn. Sprawdzić pod kątem obecności cząstek stałych lub zmiany koloru (rycina 2). Nie stosować fiolki, jeśli: • Płyn wygląda na mętny, zawiera cząstki stałe lub jest ciemnożółty. • Brakuje ochronnego zrywalnego wieczka lub jest ono uszkodzone. • Upłynął termin ważności (EXP) zamieszczony na etykiecie.	Rycina 2 
Krok 3	Przygotowanie i napełnianie strzykawki Zdjąć ochronne zrywalne wieczko z fiolki i odkryć środkową część szarego gumowego korka fiolki (rycina 3). Wyrzucić wieczko. Oczyszczyć korek nowym wacikiem nasączonym alkoholem i pozostawić korek do wyschnięcia. Opcja 1: W przypadku stosowania bezigłowego urządzenia transferowego (takiego jak łącznik fiolki) należy przestrzegać instrukcji producenta urządzenia. LUB Opcja 2: W przypadku stosowania igły transferowej i strzykawki należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją: - Przyłączyć sterylną igłę transferową do sterylnej igły. - Odciągnąć tłok, aby napełnić strzykawkę powietrzem, około 20 mL (rycina 4). - Upewnić się, że fiolka znajduje się w pozycji pionowej. NIE odwracać fiolki do góry dnem. Przebić środek korka fiolki za pomocą wypełnionej powietrzem strzykawki z dołączoną do niej igłą transferową. - Końcówka igły transferowej nie powinna znajdować się w roztworze, aby uniknąć tworzenia się pęcherzyków powietrza. (Rycina 5). - Delikatnie wypchnąć powietrze ze strzykawki do fiolki. W ten sposób powietrze zostanie wstrzyknięte ze strzykawki do fiolki.	Rycina 3  Rycina 4  Rycina 5 

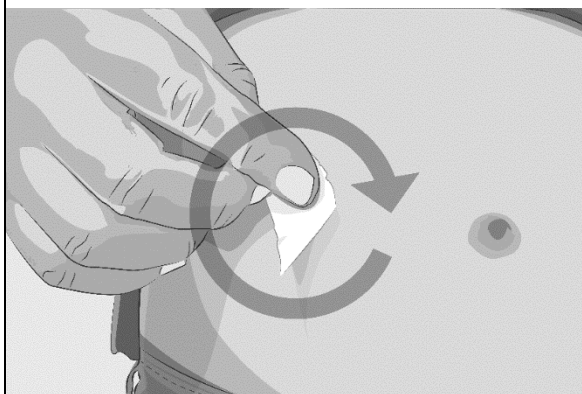
	F. Odwrócić fiolkę do góry dnem (rycina 6). G. Gdy końcówka igły transferowej jest zanurzona w roztworze, powoli ciągnąć za tłok, aby napełnić strzykawkę całym płynem (rycina 7). H. Odłączyć napełnioną strzykawkę i igłę transferową od fiolki. I. Nie zakrywać ponownie igły transferowej. Odkręcić igłę i usunąć ją do pojemnika na ostre odpady.	Rycina 6  Rycina 7 
Krok 4	Przygotowanie strzykawkowej pompy infuzyjnej i drenu Zebrać akcesoria do pompy infuzyjnej i podczas przygotowywania pompy i drenu postępować zgodnie z instrukcją producenta.	
Krok 5	Przygotowanie miejsc(a) infuzji A. Wybrać obszar na brzuchu (z wyjątkiem pięciocentymetrowego obszaru wokół pępka), udach, biodrach lub górnej części ramienia do infuzji (rycina 8).	Rycina 8 

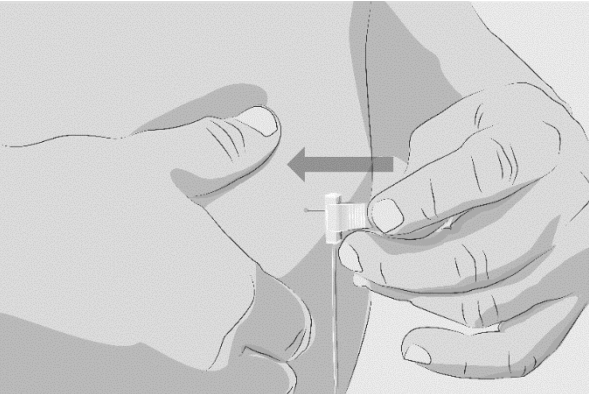
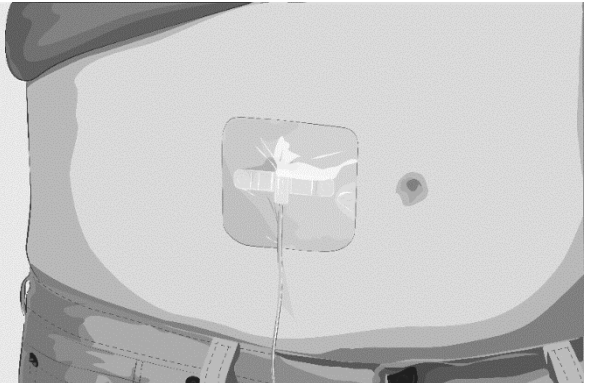
- B. Stosować inne miejsce(-a) niż te, które stosowano podczas ostatniej infuzji. W przypadku kilku miejsc infuzji należy zachować między nimi odstęp co najmniej 7,5 cm. Należy zmieniać miejsca infuzji pomiędzy kolejnymi infuzjami (rycina 9).
- C. **Podczas wybierania miejsc infuzji należy unikać następujących obszarów:**
 - a. Należy unikać wykonywania infuzji w miejscach, w których skóra jest tkliwa, posiniaczona, zaczerwieniona lub twarda.
 - b. Należy unikać miejsc z tatuażami, bliznami lub rozstępami.
- D. Oczyszczyć skórę w każdym miejscu infuzji nowym wacikiem nasączonym alkoholem, zaczynając od środka i kierując się okrężnymi ruchami na zewnątrz (rycina 10).
- E. Odczekać, aż skóra wyschnie.

Rycina 9



Rycina 10



Krok 6	Wprowadzanie i zabezpieczanie igły (igieł) do infuzji A. Ująć fałd skóry pomiędzy kciukiem a palcem wskazującym wokół miejsca infuzji (w miejscu, w którym ma zostać wprowadzona igła). Wprowadzić igłę w skórę (rycina 11). Należy postępować zgodnie z instrukcją producenta urządzenia dotyczącą kąta wprowadzenia igły. B. Zabezpieczyć igłę(-y) sterylną gazą i plasterem lub przezroczystym opatrunkiem umieszczonym na miejscu (-ach) infuzji (rycina 12).	Rycina 11  Rycina 12 
Krok 7	Rozpoczęcie infuzji Aby rozpocząć infuzję, należy postępować zgodnie z instrukcją producenta urządzenia. Infuzję należy rozpocząć niezwłocznie po pobraniu roztworu do strzykawki.	
Krok 8	Zakończenie infuzji Aby zakończyć infuzję, należy postępować zgodnie z instrukcją producenta urządzenia.	
Krok 9	Zanotowanie infuzji Należy zanotować leczenie zgodnie z instrukcją osoby należącej do personelu medycznego.	
Krok 10	Porządki A. Po zakończeniu infuzji należy zdjąć opatrunek i powoli wyjąć igłę(-y). Miejsce infuzji przykryć nowym opatrunkiem. B. Odłączyć zestaw do infuzji od pompy i usunąć do pojemnika na ostre odpady (rycina 13). C. Usunąć wszelkie użyte akcesoria, jak również wszelkie niewykorzystane resztki produktu i pustą fiolkę zgodnie z zaleceniami osoby należącej do fachowego personelu medycznego. D. Oczyszczyć i przechowywać strzykawkową pompę infuzyjną zgodnie z instrukcją producenta urządzenia.	Rycina 13 

Pominięcie zastosowania leku ASPAVELI

W przypadku pominięcia dawki należy ją przyjąć możliwie jak najszybciej, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej, zaplanowanej porze.

Przerwanie stosowania leku ASPAVELI

PNH jest chorobą trwającą przez całe życie, a zatem oczekuje się, że pacjent będzie stosować ten lek przez długi czas. Jeśli pacjent chciałby przerwać stosowanie tego leku, należy najpierw porozmawiać z lekarzem. W przypadku nagłego przerwania przyjmowania leku może wystąpić ryzyko nasilenia objawów u pacjenta.

Jeśli lekarz zdecyduje przerwać leczenie pacjenta tym lekiem, należy przestrzegać instrukcji lekarza dotyczących tego, jak przerwać leczenie. Lekarz będzie dokładnie monitorować stan pacjenta przez co najmniej 8 tygodni od przerwania leczenia w kierunku ewentualnych objawów rozpadu czerwonych krwinek (hemolizy) z powodu PNH. Objawy lub zaburzenia, które mogą wystąpić w wyniku rozpadu czerwonych krwinek, obejmują:

- zmęczenie,
- duszność,
- obecność krwi w moczu,
- ból w okolicy żołądka (brzucha),
- spadek liczby krwinek czerwonych,
- zakrzepy krwi (zakrzepica),
- trudności w połykaniu,
- zaburzenia wzrodu u mężczyzn.

W razie wystąpienia któregoś z powyższych objawów przedmiotowych i podmiotowych należy skontaktować się z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz omówi z pacjentem możliwe działania niepożądane i wyjaśni pacjentowi zagrożenia i korzyści związane ze stosowaniem leku ASPAVELI.

Najcięższym działaniem niepożądanym jest ciężkie zakażenie.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z objawów zakażenia (patrz punkt 2 „Objawy zakażenia”) należy niezwłocznie poinformować lekarza.

Jeśli pacjent nie jest pewny, co znaczą wymienione poniżej działania niepożądane, należy zwrócić się do lekarza, aby lekarz wyjaśnił je pacjentowi.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia: Obejmują zaczerwienienie (rumień), obrzęk, świąd, zasinienie i ból. Te reakcje ustępują zwykle w ciągu kilku dni.
- Zakażenie w obrębie nosa, gardła lub dróg oddechowych (zakażenie górnych dróg oddechowych)
- Biegunka
- Rozpad czerwonych krwinek (hemoliza)
- Ból brzucha
- Ból głowy
- Zmęczenie
- Gorączka lub wysoka temperatura
- Kaszel
- Zakażenie dróg moczowych
- Powikłania związane z obowiązkowymi szczepieniami

- Ból ramion i nóg (ból kończyn)
- Zawroty głowy
- Ból stawów (artralgia)
- Ból pleców

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- Reakcja w miejscu wstrzyknięcia, taka jak zaczerwienienie lub stwardnienie skóry
- Zakażenie ucha, jamy ustnej lub skóry
- Ból gardła
- Zmniejszenie liczby płytek krwi (małopłytkowość), które może powodować łatwiejsze niż zwykle krwawienie lub powstawanie siniaków
- Nudności (mdłości)
- Zmniejszenie stężenia potasu we krwi (hipokaliemia)
- Krwawienie z nosa
- Zaczerwienienie skóry (rumień)
- Ból mięśni (mialgia)
- Zakażenie żołądka i jelit, które może powodować objawy, takie jak nudności o nasileniu łagodnym do ciężkiego, wymioty, skurcze, biegunka (zakażenie żołądka i jelit)
- Zwiększenie parametrów czynnościowych wątroby
- Trudności z oddychaniem (duszność)
- Zmniejszenie liczby krwinek białych (neutropenia)
- Zaburzenia czynności nerek
- Zmiana zabarwienia moczu
- Wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- Skurcze mięśni
- Zatkany nos (nieδροżność nosa)
- Wysypka
- Zakażenie krwi (posocznica)
- Zakażenie wirusowe
- Zakażenie grzybicze
- Zakażenie dróg oddechowych
- Zakażenie oka
- COVID-19
- Zakażenie bakteryjne
- Zakażenie pochwy

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- Zapalenie szyjki macicy
- Zakażenie krocza
- Zmiana ropna w jamie nosowej (ropień nosa)
- Zapalenie płuc
- Gruźlica
- Zakażenie grzybicze przełyku
- Kieszeń ropna w odbycie (ropień odbytu)
- Pokrzywka

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ASPAVELI

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).
- Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ASPAVELI

Substancją czynną leku jest pegcetakoplan 1 080 mg (54 mg/mL w 20 mL fiolce).

Pozostałe składniki to: sorbitol (E 420) (patrz punkt 2 „Lek ASPAVELI zawiera sorbitol”), kwas octowy lodowaty, sodu octan trójwodny (patrz punkt 2 „Lek ASPAVELI zawiera sól”), sodu wodorotlenek (patrz punkt 2 „Lek ASPAVELI zawiera sól”) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek ASPAVELI i co zawiera opakowanie

Lek ASPAVELI to przejrzysty, bezbarwny do lekko żółtawego roztwór do infuzji podskórnej (54 mg/mL w 20 mL fiolce). Nie należy stosować roztworów, które są mętne lub zawierają cząstki stałe lub zmieniły kolor.

Wielkości opakowań

Lek ASPAVELI jest dostarczany w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę lub w opakowaniu zbiorczym zawierającym 1 x 8 fiolek.

Należy pamiętać, że opakowanie nie zawiera wacików nasączonych alkoholem, igieł ani innych akcesoriów lub sprzętu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/YYYY.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji: <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.