

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ASPAVELI 1 080 mg инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон от 20 ml съдържа 1 080 mg пегцетакоплан (pegcetacoplan).  
Всеки ml съдържа 54 mg пегцетакоплан.

### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всеки ml съдържа 41 mg сорбитол.  
Всеки флакон съдържа 820 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър, безцветен до бледожълтеникав воден разтвор с pH 5,0.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

ASPAVELI е показан като монотерапия при лечение на възрастни пациенти с пароксизмална нощна хемоглобинурия (PNH), които имат хемолитична анемия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да започне под наблюдението на медицински специалист с опит в лечението на пациенти с хематологични нарушения. Самостоятелно приложение и инфузия в домашни условия трябва да се обмисли при пациенти, които са понесли добре лечението в специализиран център за лечение. Решението за възможно самостоятелно приложение и инфузии в домашни условия трябва да се вземе след оценка и препоръка от лекуващия лекар.

#### Дозировка

Пегцетакоплан може да се прилага от медицински специалист или от пациента или болногледача след подходящо обучение.

Пегцетакоплан се прилага два пъти седмично като 1 080 mg подкожна инфузия с предлагана на пазара инфузионна помпа със спринцовка, която може да доставя дози до 20 ml. Дозата два пъти седмично трябва да се прилага в Ден 1 и Ден 4 от всяка седмица на лечение.

PNH е хронично заболяване и се препоръчва лечението с ASPAVELI да продължи през целия живот на пациента, освен ако няма клинични показания за прекратяване на този лекарствен продукт (вж. точка 4.4).

### *Пациенти, преминаващи на ASPAVELI от C5 инхибитор*

През първите 4 седмици пегцетакоплан се прилага като доза 1 080 mg подкожно два пъти седмично в допълнение към настоящата доза от лечението на пациента с C5 инхибитор, за да се сведе до минимум рискът от хемолиза при рязко прекратяване на лечението. След 4 седмици пациентът трябва да прекрати лечението с C5 инхибитора, преди да продължи на монотерапия с ASPAVELI.

Не са проучвани случаи на преминаване от лечение с инхибитори на комплемента, различни от екулизумаб. Прекратяването на лечението с други инхибитори на комплемента преди достигане на стационарно състояние на пегцетакоплан трябва да става с повишено внимание (вж. точка 5.2).

### *Коригиране на дозата*

Схемата на приложение може да се промени до 1 080 mg на всеки трети ден (напр. Ден 1, Ден 4, Ден 7, Ден 10, Ден 13 и т.н.), ако даден пациент има ниво на лактат дехидрогеназа (LDH), по-високо от 2 x горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN). В случай на увеличаване на дозата, LDH трябва да се проследява два пъти седмично в продължение на най-малко 4 седмици (вж. точка 4.4).

### *Пропусната доза*

Ако се пропусне доза пегцетакоплан, тя трябва да се приложи колкото е възможно по-скоро, а след това трябва да се възобнови редовната схема на приложение.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Въпреки че в клинични проучвания не са наблюдавани явни разлики, свързани с възрастта, броят на пациентите на възраст 65 години и повече не е достатъчен, за да се определи дали те отговарят по различен начин от по-младите пациенти. Няма данни, показващи, че се налагат някакви специални предпазни мерки при лечение на пациенти от популацията в старческа възраст.

#### *Бъбречно увреждане*

Тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/мин) не е имало влияние върху фармакокинетиката (ФК) на пегцетакоплан; поради това не е необходимо коригиране на дозата пегцетакоплан при пациенти с бъбречно увреждане. Липсват данни за употребата на пегцетакоплан при пациенти в терминален стадий на бъбречна болест (ESRD), налагаща хемодиализа (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Безопасността и ефикасността на пегцетакоплан не са проучвани при пациенти с чернодробно увреждане; въпреки това не се препоръчва коригиране на дозата, тъй като не се очаква чернодробното увреждане да повлияе върху клирънса на пегцетакоплан.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на ASPAVELI при деца с PNH на възраст от 0 до <18 години все още не са установени. Липсват данни.

Този лекарствен продукт не трябва да се използва при деца на възраст <12 години, тъй като липсват неклинични данни за безопасност за тази възрастова група.

## Начин на приложение

ASPAVELI трябва да се прилага само подкожно, като се използва предлагана на пазара инфузионна помпа със спринцовка. Този лекарствен продукт може да се прилага самостоятелно. Когато се започва самостоятелно приложение, пациентът ще бъде инструктиран от квалифициран медицински специалист за инфузионните техники, употребата на инфузионна помпа със спринцовка, поддържане на документация за лечението, разпознаване на възможни нежелани реакции и мерките, които трябва да се вземат, ако възникнат такива.

Инфузията ASPAVELI трябва да се прави в корема, бедрата, хълбоците или мишницата. Местата на инфузия трябва да бъдат най-малко на 7,5 cm едно от друго. Местата на инфузия трябва да се сменят при всяко следващо приложение. Трябва да се избягва инфузия в области, където кожата е болезнена, има синини, зачервяване или втвърдяване. Трябва да се избягва инфузия в области с татуировки, белези или стрии. Обикновено времето на инфузия е приблизително 30 минути (ако се използват две места) или приблизително 60 минути (ако се използва едно място). Инфузията трябва да започне веднага след изтегляне на този лекарствен продукт в спринцовката. Приложението трябва да се извърши в рамките на 2 часа след приготвянето на спринцовката. За указания относно подготовката и инфузията на лекарствения продукт, вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към пегцетакоплан или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Терапия с пегцетакоплан не трябва да се започва при пациенти:

- с неотшумяла инфекция, причинена от капсулирани бактерии, включително *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (вж. точка 4.4).
- които към момента не са ваксинирани срещу *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, освен ако не получат профилактично лечение с подходящи антибиотици до 2 седмици след ваксинация (вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Тежки инфекции, причинени от капсулирани бактерии

Употребата на пегцетакоплан може да предразположи отделни лица към тежки инфекции, причинени от капсулирани бактерии, включително *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. За да се намали рискът от инфекция, всички пациенти трябва да бъдат ваксинирани срещу тези бактерии в съответствие с приложимите местни ръководства най-малко 2 седмици преди получаване на пегцетакоплан, освен ако рискът от забавяне на терапията надвишава риска от развитие на инфекция.

#### Пациенти с известна анамнеза за ваксинация

Преди получаване на лечение с пегцетакоплан, при пациенти с известна анамнеза за ваксинация трябва да се гарантира, че пациентите са получили ваксини срещу капсулирани бактерии, включително *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* тип А, С, W, Y и В и *Haemophilus influenzae* тип В в рамките на 2 години преди започване на пегцетакоплан.

#### Пациенти без известна анамнеза за ваксинация

За пациенти без известна анамнеза за ваксинация, необходимите ваксини трябва да се приложат най-малко 2 седмици преди получаване на първата доза пегцетакоплан. Ако е показана незабавна терапия, необходимите ваксини трябва да се приложат възможно най-скоро и пациентите да бъдат лекувани с подходящи антибиотици до 2 седмици след ваксинация.

### Проследяване на пациентите за тежки инфекции

Ваксинацията може да не бъде достатъчна за предотвратяване на тежка инфекция. Трябва да се имат предвид официалните насоки за правилна употреба на антибактериални средства. Всички пациенти трябва да бъдат проследявани за ранни признаци на инфекции, причинени от капсулирани бактерии, включително *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, да бъдат незабавно оценявани, ако има съмнение за инфекция, и да бъдат лекувани с подходящи антибиотици, ако е необходимо. Пациентите трябва да бъдат информирани за тези признаци и симптоми и необходимите стъпки за незабавно търсене на медицинска помощ. Лекарите трябва да обсъдят ползите и рисковете от терапията с пегцетакоплан с пациентите.

### Свръхчувствителност

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност. Ако възникне тежка реакция на свръхчувствителност (включително анафилаксия), инфузията с пегцетакоплан трябва веднага да се прекрати и да се назначи подходящо лечение.

### Реакции на мястото на инжектиране

Има съобщения за реакции на мястото на инжектиране при употреба на пегцетакоплан за подкожно приложение (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съответно обучени в подходящата техника на инжектиране.

### Лабораторно проследяване на PNH

Пациенти с PNH, получаващи пегцетакоплан, трябва да бъдат редовно проследявани за признаци и симптоми на хемолиза, включително измерване на нивата на LDH, и може да имат нужда от коригиране на дозата в рамките на препоръчителната схема на прилагане (вж. точка 4.2).

### Ефекти върху лабораторни изследвания

При коагулационен панел може да има взаимодействие между реагент, силициев диоксид, и пегцетакоплан, което да доведе до изкуствено удължено активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT); поради това, употребата на реагенти със силициев диоксид в коагулационните панели трябва да се избягва.

### Прекратяване на лечението за PNH

Ако пациенти с PNH прекратят лечение с пегцетакоплан, те трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на тежка интраваскуларна хемолиза. Тежката интраваскуларна хемолиза се установява чрез повишени нива на LDH, наред с внезапно намаление на размера на PNH клона или понижаване на хемоглобина, или повторно възникване на симптоми като умора, хемоглобинурия, болка в корема, диспнея, голямо нежелано съдово събитие (включително тромбоза), дисфагия или еректилна дисфункция. Ако е необходимо прекратяване на този лекарствен продукт, трябва да се обмисли алтернативна терапия. Ако възникне тежка хемолиза след прекратяване, трябва да се обмислят следните процедури/лечения: кръвопреливане (еритроцитна маса (RBC)), обменна трансфузия, антикоагулация и кортикостероиди. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани в продължение на най-малко 8 седмици след последната доза, представляващи повече от 5 полуживота на този лекарствен продукт, с цел очистване от лекарствения продукт (вж. точка 5.2), за да се открие тежка хемолиза и други реакции. Освен това трябва да се обмисли бавно прекратяване на лечението.

### Контрацепция при жени с детероден потенциал

Препоръчва се жени с детероден потенциал да използват ефективни методи на контрацепция за предотвратяване на бременност по време на лечение с пегцетакоплан и в продължение на най-малко 8 седмици след последната доза пегцетакоплан (вж. точка 4.6).

### Кумулиране на полиетиленгликол (PEG)

ASPAVELI е пегилиран лекарствен продукт. Потенциалните дългосрочни ефекти от кумулирането на PEG в бъбреците, хороидния плексус на мозъка и други органи, не са известни (вж. точка 5.3). Препоръчват се редовни лабораторни изследвания на бъбречната функция.

### Обучителни материали

Всички лекари, които имат намерение да предписват ASPAVELI, трябва да се уверят, че са получили и са запознати с обучителния материал за лекаря. Лекарите трябва да обяснят на пациента и да обсъдят с него ползите и рисковете от терапията с ASPAVELI, както и да му предоставят информационния пакет за пациента и картата на пациента. Пациентът трябва да бъде инструктиран незабавно да потърси медицинска помощ, ако получи някакви признаци и симптоми на сериозна инфекция или свръхчувствителност по време на терапията с ASPAVELI, особено ако са показателни за инфекция с капсулирани бактерии.

### Помощни вещества с известно действие

#### Съдържание на сорбитол

ASPAVELI 1 080 mg съдържа 820 mg сорбитол във всеки флакон.

Този лекарствен продукт не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза.

#### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. На базата на *in vitro* данните пегцетакоплан има слаб потенциал за клинични взаимодействия от типа лекарство-лекарство.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал

Препоръчва се жени с детероден потенциал да използват ефективни методи на контрацепция за предотвратяване на бременност по време на лечение с пегцетакоплан и в продължение на най-малко 8 седмици след последната доза пегцетакоплан. За жени, които планират да забременеят, употребата на пегцетакоплан може да се обмисли след оценка на рисковете и ползите (вж. Бременност).

### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на пегцетакоплан при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Пегцетакоплан не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

### Кърмене

Не е известно дали пегцетакоплан се екскретира в кърмата. Потенциалът за абсорбция и увреждане на кърмачето не е известен. Данните при животни предполагат ниска екскреция (по-малко от 1%, без фармакологична значимост) на пегцетакоплан в млякото на маймуни (вж. точка 5.3). Малко вероятно е кърмачето да има клинично значима експозиция.

Препоръчва се прекратяване на кърменето по време на лечение с пегцетакоплан.

### Фертилитет

Липсват данни при животни или хора за ефекта на пегцетакоплан върху фертилитета. В проучвания за токсичност не е имало микроскопски отклонения в репродуктивните органи при мъжки или женски маймуни (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

ASPAVELI не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при пациенти, лекувани с пегцетакоплан, са реакции на мястото на инжектиране: еритем на мястото на инжектиране, пруритус на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, кръвонасядане на мястото на инжектиране. Други нежелани реакции, съобщени при повече от 10% от пациентите по време на клиничните проучвания, са инфекция на горните дихателни пътища, диария, хемолиза, коремна болка, главоболие, умора, пирексия, кашлица, инфекция на пикочните пътища, усложнение, свързано с ваксинация, болка в крайник, замаяност, артралгия и болка в гърба. Най-често съобщаваните тежки нежелани реакции са хемолиза и сепсис.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 1 описва нежеланите реакции от клиничните проучвания с пегцетакоплан при пациенти с PNH. Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас по MedDRA и честота, като се използва следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка от групите според честотата, нежеланите реакции са представени по реда на намаляване на сериозността им.

**Таблица 1: Нежелани реакции**

<b>Системо-органен клас по MedDRA</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана реакция</b>
Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекция на горните дихателни пътища Инфекция на пикочните пътища
	Чести	Сепсис <sup>1</sup> COVID-19 Стомашно-чревна инфекция Гъбична инфекция Кожна инфекция Орална инфекция Инфекция на ушите Инфекция Инфекция на дихателните пътища Вирусна инфекция Бактериална инфекция Вагинална инфекция Очна инфекция
	Нечести	Възпаление на маточната шийка Инфекция на слабините Пневмония Назален абсцес Туберкулоза Езофагеална кандидоза Пневмония в резултат на COVID-19 Анален абсцес
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Хемолиза
	Чести	Тромбоцитопения Неутропения
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хипокалиемия
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие Замаяност
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Кашлица
	Чести	Диспнея Епистаксис Орофарингеална болка Назална конгестия
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка Диария
	Чести	Гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Еритем Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия Болка в гърба Болка в крайник
	Чести	Миалгия Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Остро бъбречно увреждане Хроматурия



Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Еритем на мястото на инжектиране Сърбеж на мястото на инжектиране Оток на мястото на инжектиране Кръвонасядане на мястото на инжектиране Умора Пирексия Болка на мястото на инжектиране
	Чести	Реакция на мястото на инжектиране Индурация на мястото на инжектиране
Изследвания	Чести	Повишена аланинаминотрансфераза Повишен билирубин
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Много чести	Усложнение, свързано с ваксинация <sup>2</sup>

Нежеланите реакции, изброени в таблицата, са от клиничните проучвания APL2-308, APL2-302, проучване 202, проучване 204 и проучване CP0514 при PNH.

Подобните термини от медицинска гледна точка са групирани, където е подходящо, на базата на подобно медицинско понятие.

<sup>1</sup>Сепсисът включва един случай на септичен шок.

<sup>2</sup>Усложненията във връзка с ваксинация са свързани със задължителните ваксинации.

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Инфекции*

На базата на неговия механизъм на действие употребата на пегцетакоплан може потенциално да повиши риска от инфекции, по-конкретно инфекции, причинени от капсулирани бактерии, включително *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* типове А, С, W, Y и B, и *Haemophilus influenzae* (вж. точка 4.4). Няма съобщения за сериозна инфекция, причинена от капсулирани бактерии, по време на проучване APL2-302. Четиридесет и осем пациенти са имали инфекция по време на проучването. Най-честите инфекции при пациенти, лекувани с пегцетакоплан по време на проучване APL2-302, са били инфекции на горните дихателни пътища (28 случая, 35%). Повечето инфекции, съобщени при пациенти, лекувани с пегцетакоплан по време на проучване APL2-302, не са сериозни и са преобладаващо леки по интензитет. Десет пациенти са развили инфекции, съобщени като сериозни, включително един пациент, който е починал от COVID-19. Най-честите сериозни инфекции са сепсис (3 случая) (довел до прекратяване на приложението на пегцетакоплан при един пациент) и гастроентерит (3 случая), всички от които са отшумели. Единадесет пациенти са имали инфекция по време на проучването APL2-308. Всички инфекции, освен една, са съобщени като леки или умерени по интензитет. Един пациент с инфекция е развил септичен шок и е починал.

#### *Хемолиза*

Съобщения за хемолиза има при деветнадесет пациенти по време на проучване APL2-302 при пациенти, лекувани с пегцетакоплан. Седем случая са съобщени като сериозни, 5 случая са довели до прекратяване на приложението на пегцетакоплан, а при 10 пациенти дозата пегцетакоплан е повишена. Има 3 случая на хемолиза по време на проучване APL2-308 при пациенти, лекувани с пегцетакоплан. Нито един от тези случаи не е съобщен като сериозен, нито е довел до прекратяване на приложението на пегцетакоплан. Дозата пегцетакоплан е повишена и при 3-мата пациенти.

#### *Имуногенност*

Честотата на антилекарствени антитела (ADA) (сероконверсия на ADA или увеличаване на ADA от предварително съществуващо ниво) е ниска, а когато са налични, те нямат забележимо влияние върху ФК/ФД, ефикасността или профила на безопасност на пегцетакоплан. В хода на проучванията APL2-302 и APL2-308 трима от 126 пациенти с експозиция на пегцетакоплан са потвърдени като положителни за анти-пегцетакоплан пептидни антитела. И 3-мата пациенти са имали положителни резултати и за неутрализиращи антитела (NAb). NAb отговорът не е имал

явно влияние върху ФК или клиничната ефикасност. Осемнадесет от 126 пациенти са развили анти-PEG антители; 9 със сероконверсия и 9 с увеличаване вследствие на лечението.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи проследяването на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Към момента няма съобщения за случаи на предозиране. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да се проследява за каквито и да било признаци или симптоми на нежелани реакции и да се прилага подходящо симптоматично лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективни имуносупресори, АТС код: L04AA54

#### Механизъм на действие

Пегцетакоплан е симетрична молекула, състояща се от два идентични пентадекапептида, ковалентно свързани към краищата на 40 kDa линейна PEG молекула. Пептидните части се свързват с комплемента C3 и осъществяват широко инхибиране на каскадата на комплемента. 40 kDa PEG част води до подобрена разтворимост и по-дълго време на престой в организма след приложение на лекарствения продукт.

Пегцетакоплан се свързва към протеина на комплемента C3 и активационния му фрагмент C3b с висок афинитет, регулирайки по този начин разцепването на C3 и активирането на каскадата на комплемента. При PNH екстраваскуларната хемолиза (EVH) се улеснява от опсонизацията на C3b, докато интраваскуларната хемолиза (IVH) се медира от мембранно атакуващия комплекс (MAC). Пегцетакоплан упражнява широка регулация върху каскадата на комплемента, като действа проксимално върху образуването както на C3b, така и на MAC, контролирайки по този начин механизмите, които водят до EVH и IVH.

#### Фармакодинамични ефекти

В проучването APL2-302 средната концентрация на C3 се повишава от 0,94 g/l на изходно ниво до 3,83 g/l на Седмица 16 в групата на пегцетакоплан и нивото се задържа до Седмица 48. В проучването APL2-308 средната концентрация на C3 се повишава от 0,95 g/l на изходно ниво до 3,56 g/l на Седмица 26.

В проучването APL2-302 средният процент на PNH тип II + III RBC се повишава от 66,80% на изходно ниво до 93,85% на Седмица 16 и нивото се задържа до Седмица 48. В проучването APL2-308 средният процент на PNH тип II + III RBC се повишава от 42,4% на изходно ниво до 90,0% на Седмица 26.

В проучването APL2-302 средният процент на PNH тип II + III RBC с отлагане на C3 намалява от 17,73% на изходно ниво до 0,20% на Седмица 16 и нивото се задържа до Седмица 48. В проучване APL2-308, средният процент на PNH тип II + III RBC с отлагане на C3 намалява от 2,85% на изходно ниво до 0,09% на Седмица 26.

### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на пегцетакоплан при пациенти с PNH е оценена в две открити, рандомизирани, контролирани проучвания фаза 3: при пациенти, лекувани преди с инхибитор на комплемента в проучване APL2-302 и при пациенти, нелекувани преди с инхибитор на комплемента в проучване APL2-308. И в двете проучвания дозата пегцетакоплан е 1 080 mg два пъти седмично. При необходимост дозата е можело да бъде коригирана до 1 080 mg на всеки 3 дни.

### Проучване при възрастни пациенти, лекувани преди с инхибитор на комплемента (APL2-302)

Проучване APL2-302 е открито, рандомизирано проучване с контролиран с активен компаратор период от 16 седмици, последван от 32-седмичен открит период (open label period, OLP). В проучването са включени пациенти с PNH, които са били лекувани със стабилна доза екулизумаб в продължение на най-малко предходните 3 месеца, и с нива на хемоглобина <10,5 g/dl. Подходящите пациенти са включени в 4-седмичен въвеждащ период, през който са получавали пегцетакоплан 1 080 mg подкожно два пъти седмично в допълнение към тяхната настояща доза екулизумаб. След това пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или 1 080 mg пегцетакоплан два пъти седмично, или текущата си доза екулизумаб през 16-седмичния рандомизиран контролиран период (randomised controlled period, RCP). Рандомизацията е стратифицирана въз основа на броя на трансфузиите на еритроцитна маса (PRBC) в рамките на 12-те месеца преди Ден -28 (<4; ≥4) и броя на тромбоцитите при скрининга (<100 000/mm<sup>3</sup>; ≥100 000/mm<sup>3</sup>). Пациентите, които са завършили RCP, са включени в открития период (OLP), през който всички пациенти са получавали пегцетакоплан за период от 32 седмици (пациентите, които са получавали екулизумаб по време на RCP, са включени в 4-седмичен въвеждащ период преди преминаване към монотерапия с пегцетакоплан).

Първичната и вторичните крайни точки са оценени на Седмица 16. Първичната крайна точка за ефикасност е промяната от изходно ниво до Седмица 16 (по време на RCP) на нивото на хемоглобина. Изходното ниво е дефинирано като средната стойност от измерванията преди първата доза пегцетакоплан (в началото на въвеждащия период). Ключовите вторични крайни точки са избягването на трансфузия, дефинирано като процентът пациенти, които не са имали нужда от трансфузия по време на RCP, и промяната от изходно ниво до Седмица 16 на абсолютния брой ретикулоцити (ARC), нивото на LDH и скората по скалата за умора - FACIT.

Във въвеждащия период са включени общо 80 пациенти. В края на въвеждащия период всички 80 пациента са рандомизирани, 41 на пегцетакоплан и 39 - на екулизумаб. Демографските характеристики и характеристиките на заболяването по принцип са добре балансирани между групите на лечение (вж. Таблица 2). Общо 38 пациенти в групата, лекувана с пегцетакоплан, и 39 пациенти в групата с екулизумаб, са завършили 16-седмичния RCP и са продължили в 32-седмичния открит период. Общо 12 от 80 (15%) пациенти, получаващи пегцетакоплан, са прекратили участието си поради нежелани събития. Дозата на 15 пациенти е коригирана до 1 080 mg на всеки 3 дни по протокол. Ползата е оценена при 12 пациенти и 8 от 12-те пациенти са имали полза от коригирането на дозата.

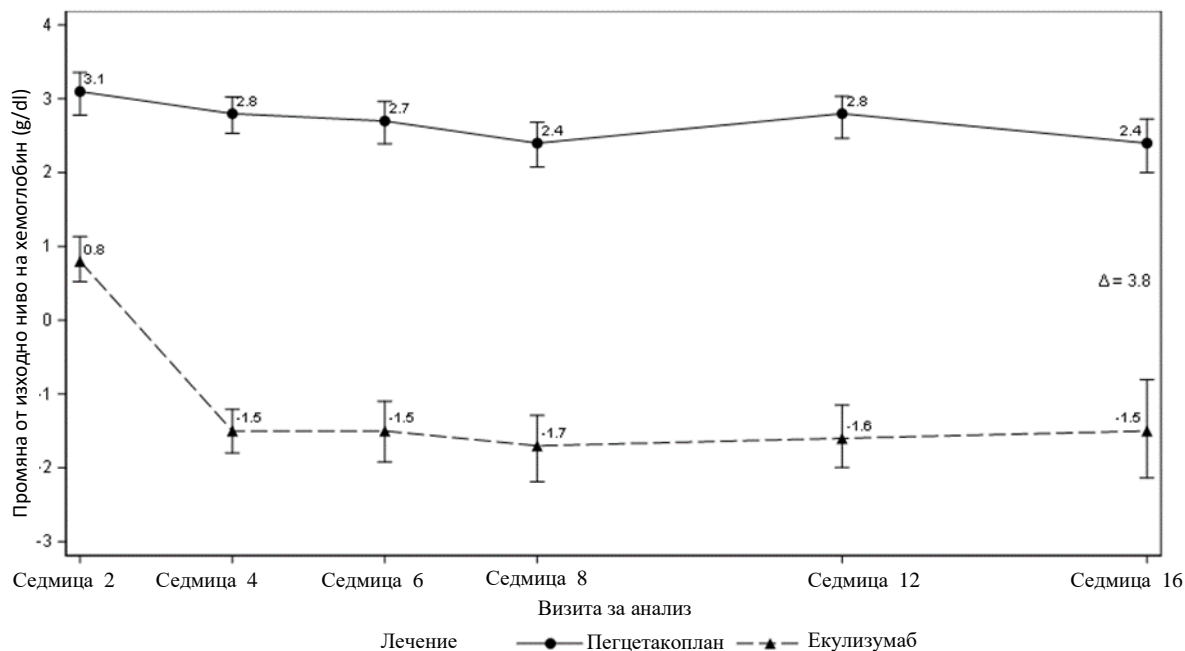
**Таблица 2: Демографски данни и характеристики на пациентите в проучване APL2-302**

Показател	Статистика	Пегцетакоплан (N=41)	Екулизумаб (N=39)
Възраст (години)	Средна (CO)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18-64 години	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥65 години	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Дозово ниво на екулизумаб на изходно ниво			
На всеки 2 седмици i.v. 900 mg	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
На всеки 11 дни i.v. 900 mg	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
На всеки 2 седмици i.v. 1 200 mg	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
На всеки 2 седмици i.v. 1 500 mg	n (%)	2 (4,9)	0
Жени	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Време след поставяне на диагноза PNH (години) до Ден -28	Средна (CO)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Ниво на хемоглобин (g/dl)	Средна (CO)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Брой ретикулоцити (10 <sup>9</sup> /l)	Средна (CO)	218 (75,0)	216 (69,1)
Ниво на LDH (U/l)	Средна (CO)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
Общ скор по FACIT-умора*	Средна (CO)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Брой трансфузии през последните 12 месеца преди Ден -28	Средна (CO)	6,1 (7,3)	6,9 (7,7)
<4	n (%)	20 (48,8)	16 (41,0)
≥4	n (%)	21 (51,2)	23 (59,0)
Брой тромбоцити при скрининг (10 <sup>9</sup> /L)	Средна (CO)	167 (98,3)	147 (68,8)
Брой тромбоцити при скрининг <100 000/mm <sup>3</sup>	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Брой тромбоцити при скрининг ≥100 000/mm <sup>3</sup>	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Анамнеза за апластична анемия	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Анамнеза за миелодиспластичен синдром	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)

\*FACIT-умора се измерва по скала от 0-52, като по-високите стойности показват по-лека умора.

Пегцетакоплан има превъзходство спрямо екулизумаб за основната крайна точка промяна на хемоглобина от изходно ниво (P<0,0001).

**Фигура 1. Коригирана средна промяна на хемоглобина (g/dl) от изходно ниво до Седмица 16 в APL2-302**



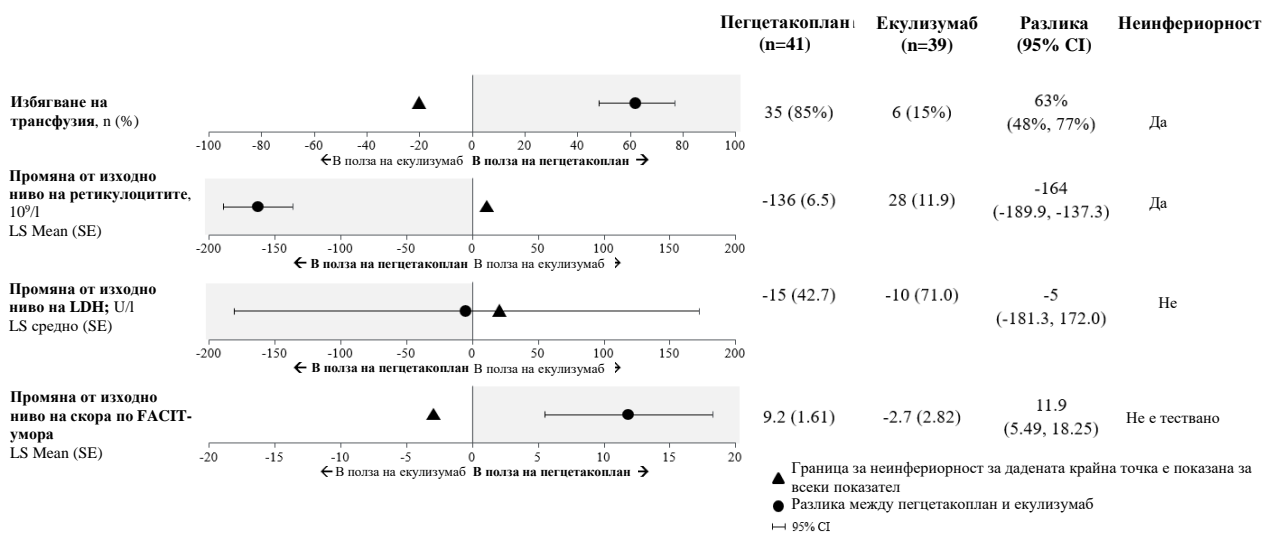
Неинфериорност е демонстрирана по отношение на ключовите вторични крайни точки избягване на трансфузия и промяна от изходно ниво на ARC.

Неинфериорност не е доказана по отношение на промяна от изходно ниво на LDH.

Поради йерархичното тестване, статистическо тестване за промяна от изходно ниво за сора по FACIT-умора не е правено официално.

Коригираните средни стойности, разликата между леченията, доверителните интервали и статистическите анализи, извършени за ключовите вторични крайни точки, са показани на Фигура 2.

**Фигура 2. Анализ на ключови вторични крайни точки в APL2-302**



Резултатите са били консистентни при всички поддържащи анализи на първичната и ключовите вторични крайни точки, включително всички наблюдавани данни с включени данни след трансфузия.

Нормализиране на хемоглобина е постигнато при 34% от пациентите в групата на пегцетакоплан спрямо 0% в групата на екулизумаб на Седмица 16. Нормализиране на LDH е постигнато при 71% от пациентите в групата на пегцетакоплан спрямо 15% в групата на екулизумаб.

Общо 77 пациенти са включени в 32-седмичния OLP, по време на който всички пациенти са получавали пегцетакоплан, довело до обща експозиция до 48 седмици. Резултатите на Седмица 48 като цяло съответстват с тези на Седмица 16 и са в подкрепа на запазване на ефикасността.

*Проучване при възрастни пациенти, нелекувани преди с инхибитор на комплемента (APL2-308)*

Проучване APL2-308 е открито, рандомизирано, контролирано проучване, в което са включени пациенти с PNH, които не са лекувани с инхибитор на комплемента в рамките на 3 месеца преди включването и с нива на хемоглобина под долната граница на нормата (lower limit of normal, LLN). Подходящите пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават пегцетакоплан или поддържаща грижа (напр. трансфузии, кортикостероиди, добавки като желязо, фолат и витамин B12), наричани отгук нататък „контролно рамо“ през 26-седмичния период на лечение.

Рандомизацията е стратифицирана въз основа на броя на трансфузиите на еритроцитна маса (packed red blood cells, PRBC) в рамките на 12-те месеца преди Ден -28 (<4; ≥4). По всяко време в рамките на проучването включеният в контролното рамо пациент с нива на хемоглобина ≥2 g/dl под изходното или с настъпило тромбоемболично събитие, свързано с PNH, е имал възможност по протокол да премине към пегцетакоплан до края на проучването.

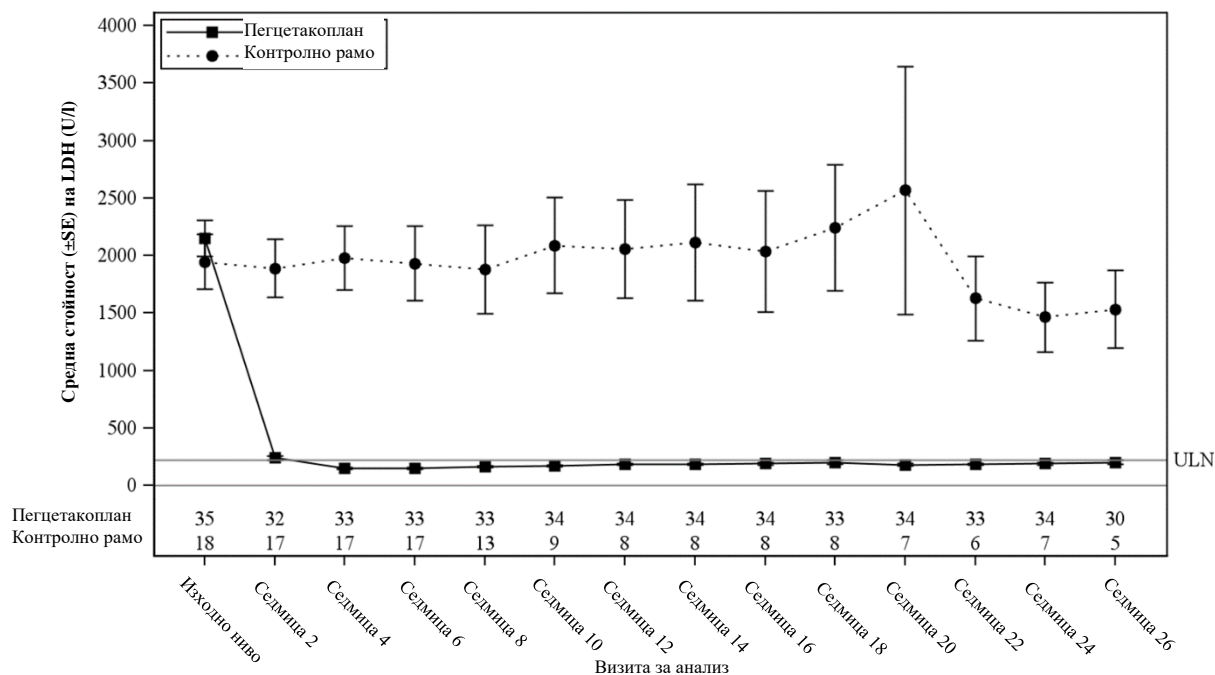
Рандомизирани са общо 53 пациенти, 35 на лечение с пегцетакоплан и 18 пациенти в контролното рамо. Демографските данни и характеристиките на заболяването на изходно ниво са добре балансирани като цяло между рамената на лечение. Средната възраст е 42,2 години в рамото на пегцетакоплан и 49,1 години в контролното рамо. Средният брой трансфузии на PRBC през 12-те месеца преди скрининга е 3,9 в рамото на пегцетакоплан и 5,1 в контролното рамо. Петима пациенти във всяко рамо (14,3% в рамото на пегцетакоплан и 27,8% в контролното рамо) имат анамнеза за апластична анемия. Другите изходни стойности са, както следва: средни изходни нива на хемоглобина (рамо на пегцетакоплан: 9,4 g/dl спрямо контролното рамо: 8,7 g/dl), ARC (рамо на пегцетакоплан:  $230,2 \times 10^9/l$  спрямо контролното рамо:  $180,3 \times 10^9/l$ ), LDH (рамо на пегцетакоплан: 2 151,0 U/l спрямо контролното рамо: 1 945,9 U/l) и брой на тромбоцитите (рамо на пегцетакоплан:  $191,4 \times 10^9/l$  спрямо контролното рамо:  $125,5 \times 10^9/l$ ). Единадесет от 18 пациенти, рандомизирани в контролното рамо, са преминали към пегцетакоплан, тъй като нивата им на хемоглобина са се понижали с ≥2 g/dl под изходното ниво. От 53-мата рандомизирани пациенти, 52-ма (97,8%) са получили профилактична антибиотична терапия съгласно местните насоки за предписване.

Първичната и вторичните крайни точки за ефикасност са оценени на Седмица 26. Двете съставни първични крайни точки за ефикасност са стабилизиране на хемоглобина, дефинирано като избягване на намаляването с >1 g/dl на концентрацията на хемоглобина от изходното ниво, когато няма трансфузии, и промяна на концентрацията на LDH от изходното ниво.

В групата на лечение с пегцетакоплан, 30 от 35 пациенти (85,7%) са постигнали стабилизиране на хемоглобина спрямо 0 пациенти в контролното рамо. Коригираната разлика между рамото на пегцетакоплан и контролното рамо е 73,1% (95% CI, 57,2% до 89,0%; p<0,0001).

Изчисленията по метода на най-малките квадрати (least-square, LS) средни (SE) промени от изходното ниво на концентрацията на LDH на Седмица 26 са -1 870 U/l в групата на лечение с пегцетакоплан спрямо -400 U/l в контролното рамо (p<0,0001). Разликата между пегцетакоплан и контролното рамо е -1 470 (95% CI, -2 113 до -827). Разликите в лечението между пациентите на пегцетакоплан и пациентите в контролното рамо се проявяват през Седмица 2 и се поддържат до Седмица 26 (Фигура 3). Концентрациите на LDH в контролното рамо остават повишени.

**Фигура 3. Средна ( $\pm$ SE) концентрация на LDH (U/l) във времето по група на лечение в проучване APL2-308**



За избраните ключови вторични крайни точки за ефикасност – отговор, свързан с нивото на хемоглобина при липсата на трансфузии, промяна в нивото на хемоглобина и промяна в ARC, групата на лечение с пегцетакоплан, демонстрира значима разлика в лечението спрямо контролното рамо (Таблица 3).

**Таблица 3: Анализ на ключовите вторични крайни точки в проучване APL2-308**

Показател	Пегцетакоплан (N=35)	Контролно рамо (N=18)	Разлика (95% CI) p-стойност
Отговор, свързан с нивото на хемоглобина при липсата на трансфузии <sup>a</sup> n (%)	25 (71%)	1 (6%)	54% (34%; 74%) p < 0,0001
Промяна от изходното ниво до Седмица 26 в нивото (g/dl) на хемоглобина LS средна (SE)	2,9 (0,38)	0,3 (0,76)	2,7 (1,0; 4,4)
Промяна от изходното ниво до Седмица 26 в ARC (10 <sup>9</sup> /L) LS средна (SE)	-123 (9,2)	-19 (25,2)	-104 (-159; -49)

<sup>a</sup> Отговор, свързан с нивото на хемоглобина се дефинира като  $\geq 1$  g/dl повишаване на нивата на хемоглобина от изходното ниво през Седмица 26.

ARC = абсолютен брой на ретикулоцитите, CI = confidence interval (доверителен интервал), LS = least square (най-малките квадрати), SE = standard error (стандартна грешка).

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ASPAVELI в една или повече подгрупи на педиатричната популация при пароксизмална нощна хемоглобинурия (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Пегцетакоплан се прилага чрез подкожна инфузия и постепенно се абсорбира в системното кръвообращение с медиана на  $T_{max}$  между 108 и 144 часа (4,5 до 6,0 дни) след единична подкожна доза при здрави доброволци. Серумни концентрации в стационарно състояние след прилагане на дози от 1 080 mg два пъти седмично при пациенти с PNH са постигнати приблизително 4 до 6 седмици след първата доза. При пациенти, лекувани преди с инхибитор на комплемента (Проучване APL2-302) средните геометрични (%CV) серумни концентрации в стационарно състояние са между 655 (18,6%) и 706 (15,1%)  $\mu\text{g/ml}$  при пациенти, лекувани в продължение на 16 седмици. Концентрациите в стационарно състояние при пациентите ( $n=22$ ), продължили да получават пегцетакоплан до Седмица 48, са 623  $\mu\text{g/ml}$  (39,7%), което показва постоянни терапевтични концентрации на пегцетакоплан до Седмица 48. При пациенти, нелекувани преди с инхибитор на комплемента (Проучване APL2-308) средните геометрични (%CV) серумни концентрации в стационарно състояние на Седмица 26 са 744  $\mu\text{g/ml}$  (25,5%) при прилагане два пъти седмично. Бионаличността на пегцетакоплан при подкожно приложена доза се изчислява на 76% въз основа на популационен ФК анализ.

### Разпределение

Средният (%CV) обем на разпределение на пегцетакоплан е приблизително 3,98 l (32%) при пациенти с PNH въз основа на популационен ФК анализ.

### Метаболизъм/елиминиране

Въз основа на неговата пегилирана пептидна структура, метаболизмът на пегцетакоплан се очаква да протича чрез катаболитни пътища и той да се разгражда до малки пептиди, аминокиселини и PEG. Резултатите от проучване с радиоизотопно маркиране при маймуни макак крабоед показват, че основният път на елиминиране на маркираната пептидна част е чрез екскреция в урината. Въпреки че елиминирането на PEG не е проучвано, известно е, че се подлага на екскреция чрез бъбреците.

Пегцетакоплан не показва инхибиране или индукция на тестваните CYP изоензими, както се демонстрира от резултатите от *in vitro* проучвания. Пегцетакоплан не е нито субстрат, нито инхибитор на човешките  $\beta$ -тейк транспортери или ефлуксни транспортери.

След многократно подкожно приложение на пегцетакоплан при пациенти с PNH, средният (%CV) клирънс е 0,015 l/h (30%), а медианата на ефективен елиминационен полуживот ( $t_{1/2}$ ) е 8,6 дни, както е изчислено чрез популационен ФК анализ.

### Линейност/нелинейност

Експозицията на пегцетакоплан се повишава по дозопропорционален начин от 45 до 1 440 mg.

### Специални популации

Не е установено влияние върху фармакокинетиката на пегцетакоплан на възрастта (19-81 години), расата или пола въз основа на резултатите от популационен ФК анализ.

В сравнение с референтен пациент с телесно тегло 70 kg средната концентрация в стационарно състояние се предвижда да бъде приблизително 20% по-висока при пациенти с телесно тегло 50 kg. Пациенти с телесно тегло 40 kg се предвижда да имат 45% по-висока средна концентрация. Има минимални данни за профила на безопасността на пегцетакоплан при пациенти с телесно тегло под 50 kg.

### *Старческа възраст*

Въпреки че няма очевидни разлики, свързани с възрастта, които да се наблюдават в тези проучвания, броят на пациентите на възраст 65 години и повече не е достатъчен, за да се определи дали те отговарят по различен начин от по-младите пациенти. Вижте точка 4.2.



### *Бъбречно увреждане*

В проучване при 8 пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, дефинирано като креатининов клирънс (CrCl) под 30 ml/min с използване на формулата на Cockcroft-Gault (с 4 пациенти със стойности под 20 ml/min), бъбречното увреждане не е имало влияние върху фармакокинетиката на единична доза пегцетакоплан 270 mg. Има минимални данни за пациенти с PNH с бъбречно увреждане, на които е приложена клиничната доза 1 080 mg два пъти седмично. Липсват клинични данни за употреба на пегцетакоплан при пациенти с ESRD, нуждаещи се от хемодиализа. Вж. точка 4.2.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

*In vitro* и *in vivo* токсикологичните данни не показват токсичност от особено значение за хора. Ефектите, наблюдавани при животни при нива на експозиция, подобни на клиничните нива на експозиция, са описани по-долу. Тези ефекти не са наблюдавани в клинични проучвания.

#### *Репродуктивна функция при животни*

Третирането с пегцетакоплан на бременни маймуни макак крабод с подкожна доза 28 mg/kg/ден (2,9 пъти  $C_{max}$  в стационарно състояние при хора) от гестационния период до раждането е довело до статистически значимо повишение на абортите или мъртвите раждания. Не е наблюдавана токсичност за майката или тератогенни ефекти в поколението, родено на термин. В допълнение не са наблюдавани ефекти върху развитието при малките животни до 6 месеца след раждането. Системна експозиция на пегцетакоплан е открита при маймуни, третирани с 28 mg/kg/ден от периода на органогенеза до втория триместър, но експозицията е била минимална (под 1%, без фармакологична значимост).

#### *Канцерогенеза*

Не са провеждани проучвания за дългосрочна канцерогенност при животни с пегцетакоплан.

#### *Генотоксичност*

Пегцетакоплан не е мутагенен при изследване чрез *in vitro* бактериален тест за обратни мутации (Ames) и не е генотоксичен при *in vitro* тест в човешки ТК6 клетки или при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

#### *Токсикология при животни*

Проведени са проучвания с многократно прилагане при зайци и маймуни макак крабод с ежедневно прилагани подкожно дози пегцетакоплан до 7 пъти по-високи от дозата при хора (1 080 mg два пъти седмично). Хистологичните находки при двата вида са включвали дозозависима вакуолизация на епитела и инфилтрати от вакуолизирани макрофаги в много тъкани. Тези находки са свързани с високи кумулативни дози дълговериден PEG при други пегилирани лекарства, предлагани на пазара, не са имали клинични последици и не са считани за нежелани. Обратимостта не е доказана в проучванията на пегцетакоплан при животни след един месец и не е оценена при по-дълъг период от време. Данните от литературата предполагат обратимост на PEG вакуолите.

Микроскопски е наблюдавана бъбречна тубулна дегенерация при двата вида при експозиции, ( $C_{max}$  и AUC) по-ниски или сравними с тези при дозата при хора, като тя е била минимална и непрогресираща между 4 седмици и 9 месеца ежедневно прилагане на пегцетакоплан. Въпреки че при животни не са наблюдавани явни признаци на бъбречна дисфункция, клиничната значимост и функционалните последици на тези находки са неизвестни.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Сорбитол (Е 420)  
Ледена оцетна киселина  
Натриев ацетат трихидрат  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2 °С-8 °С).  
Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакон от стъкло тип I със запушалка (хлоробутилова гума) и обкатка (алуминий) с отчупващо се капаче (полипропилен), съдържащ 54 mg/ml стерилен разтвор.

Всяка единична опаковка съдържа 1 флакон.

Групова опаковка, съдържаща 8 (8 опаковки по 1) флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

ASPAVELI се предоставя като готов за употреба разтвор във флакони за еднократна употреба. Тъй като разтворът не съдържа консервант, инфузията на този лекарствен продукт трябва да се извърши веднага след приготвяне на спринцовката.

ASPAVELI е бистър, безцветен до бледожълтеникав воден разтвор. Да не се използва, ако течността изглежда мътна, съдържа частици или е тъмножълта.

Винаги оставайте флакона да достигне стайна температура за приблизително 30 минути преди употреба.

Отстранете предпазното отчупващо се капаче от флакона, за да се открие централната част на сивата гумена запушалка на флакона. Почистете запушалката с нова кърпичка със спирт и я оставете да изсъхне. Да не се използва, ако предпазното отчупващо се капаче липсва или е повредено.

Опция 1: Ако се използва безиглено устройство за прехвърляне (например адаптер за флакон), следвайте указанията, дадени от производителя на устройството.

Опция 2: Ако прехвърлянето се прави с игла за прехвърляне и спринцовка, следвайте указанията по-долу:

- Закрепете стерилна игла за прехвърляне към стерилна спринцовка.
- Изтеглете буталото, за да напълните спринцовката с въздух, който трябва да бъде около 20 ml.
- Уверете се, че флаконът е в изправено положение. Не обръщайте флакона обратно.
- Въведете иглата за прехвърляне на напълнената с въздух спринцовка през центъра на запушалката на флакона.
- Върхът на иглата за прехвърляне не трябва да бъде в разтвора, за да се избегне образуване на мехурчета.
- Внимателно изтласкайте въздуха от спринцовката във флакона. Това ще инжектира въздуха от спринцовката във флакона.
- Обърнете флакона.
- С потопен в разтвора връх на иглата за прехвърляне бавно изтеглете буталото, за да напълните в спринцовката цялото количество течност.
- Отстранете напълнената спринцовка и иглата за прехвърляне от флакона.
- Не поставяйте повторно капачката на иглата за прехвърляне. Развийте иглата и я изхвърлете в контейнера за остри предмети.

Следвайте указанията на производителя на устройството, за да подготвите инфузионната помпа и системата.

Възможните области за инфузия включват корема, бедрата, хълбоците или мишниците. Редувайте местата на инфузия едно след друго. Ако има много места на инфузия, те трябва да са на разстояние помежду си поне 7,5 cm.

Обикновено времето на инфузия е приблизително 30 минути (ако се използват две места) или приблизително 60 минути (ако се използва едно място).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 13 декември 2021 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на ASPAVELI във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на програмата за обучение и контролирана дистрибуция, включително средствата за комуникация, начините за разпространение и всякакви други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Програмата за обучение и контролирана дистрибуция има за цел:

- Да гарантира, че пациентите получават ваксинации срещу *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* най-малко 2 седмици преди началото на лечението с ASPAVELI
- Да гарантира, че пациенти, които не могат да изчакат 2 седмици преди започване на лечение с ASPAVELI, получават широкоспектърни антибиотици до 2 седмици след получаване на ваксините
- Да гарантира, че ASPAVELI се отпуска само след писмено потвърждение, че пациентът е получил ваксинация срещу *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* и/или получава профилактичен антибиотик според националните указания
- Да гарантира, че предписващите лекари или фармацевтите получават ежегодни напомнания за задължителни реваксинации в съответствие с настоящите национални ваксинационни указания (включително срещу *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae*)
- Да предостави информация за признаците и симптомите на сериозни инфекции на медицинските специалисти и пациентите
- Да гарантира, че предписващите лекари предоставят на пациентите листовката и картата на пациента и като използват тези материали, обясняват на пациентите основните рискове от употребата на ASPAVELI
- Да гарантира, че пациентите, които получават симптоми на сериозни инфекции, търсят спешно медицинско лечение и представят своята карта на пациента на медицинския специалист, който оказва спешна медицинска помощ
- Да обучи предписващите лекари и пациентите относно риска от IVH след прекратяване на приложението на лекарствения продукт и отлагане на приложението, както и нуждата от поддържане на ефективно лечение с инхибитор на комплемента.
- Да обучи предписващите лекари относно риска от потенциални дългосрочни ефекти от кумулиране на PEG и относно препоръката за наблюдение според клиничните показания, включително чрез лабораторни изследвания.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където ASPAVELI се предлага на пазара, всички медицински специалисти и пациенти/болногледачи, от които се очаква да предписват и да използват ASPAVELI, имат достъп до/им е предоставен следният образователен пакет:

- Обучителен материал за лекаря
- Информационен пакет за пациента

#### **Обучителен материал за лекаря:**

- КХП
- Ръководство за медицинските специалисти
- Карта на пациента
- **Ръководство за медицинските специалисти:**
  - Лечението с ASPAVELI може да повиши риска от сериозни инфекции с капсулирани бактерии.
  - Необходимостта пациентите да бъдат ваксинирани срещу *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* и/или да получат антибиотична профилактика
  - Ежегодно напомняне за задължителните реваксинации (в съответствие с актуалните национални насоки за ваксинация)
  - Риск от IVH след прекратяване на приложението и отлагане на приложението на лекарствения продукт, неговите критерии, необходимото наблюдение след лечение и предложеното за това лечение
  - Риск от потенциални дългосрочни ефекти от кумулиране на PEG и препоръката за наблюдение според клиничните показания, включително чрез лабораторни изследвания

- Необходимостта да се обучат пациентите/болногледачите по отношение на следното:
    - рисковете от лечението с ASPAVELI
    - признаците и симптомите на сериозни инфекции, реакции на свръхчувствителност и какви действия да бъдат предприети
    - ръководството за пациента/болногледача и неговото съдържание
    - необходимостта пациентът да носи картата на пациента и да казва на всеки медицински специалист, че получава лечение с ASPAVELI
    - изискването за ваксинации/антибиотична профилактика
    - включването в PASS
  - Указания за това как да се лекуват възможни нежелани събития
  - Информация за PASS, важността да се съдейства за такова проучване и как да се включват пациенти
  - Коментари относно важността на съобщаването на конкретни нежелани реакции, а именно: сериозни инфекции, сериозни реакции на свръхчувствителност, и риска от IVH след прекратяване на приложението на лекарствения продукт
- **Карта на пациента:**
    - Предупредително съобщение за медицинските специалисти, лекуващи пациента по всяко време, включително в условия на спешност, че пациентът използва ASPAVELI.
    - Признаци и симптоми на сериозни инфекции и предупреждение в такъв случай незабавно да се потърси помощ от медицински специалист
    - Данни за контакт с лекаря, предписващ ASPAVELI

#### **Информационен пакет за пациента:**

- Листовка
  - Ръководство за пациента/болногледача
- **Ръководство за пациента/болногледача:**
    - Лечението с ASPAVELI може да повиши риска от сериозни инфекции с капсулирани бактерии, сериозни реакции на свръхчувствителност и риск от IVH след прекратяване на приложението на лекарствения продукт
    - Описание на признаците и симптомите на сериозни инфекции, реакции на свръхчувствителност, IVH след прекратяване на приложението на лекарствения продукт и необходимостта да се потърси спешна помощ в най-близката болница
    - Важността на ваксинация преди лечението с ASPAVELI и/или получаването на антибиотична профилактика
    - Ежегодно напомняне за задължителните реваксинации (в съответствие с актуалните национални насоки за ваксинация)
    - Подробно описание на използваните начини за самостоятелно приложение на ASPAVELI.
    - Препоръка за употребата на ефективна контрацепция при жени с детероден потенциал
    - Коментари относно важността на съобщаването на конкретни нежелани реакции, а именно: сериозни инфекции, сериозни реакции на свръхчувствителност, и риска от IVH след прекратяване на приложението на лекарствения продукт
    - Указания за това как да се гледа видеото за самостоятелно приложение на лечението от пациента на всяко устройство, което е свързано с интернет
    - Включване в PASS

#### **Ежегодно напомняне за задължителните реваксинации**

ПРУ трябва ежегодно да изпраща на предписващите лекари или фармацевтите, които предписват/отпускат ASPAVELI, напомняне, така че предписващият лекар/фармацевтът да проверява дали е необходима реваксинация срещу *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* за неговите/нейните пациенти, които са на лечение с ASPAVELI, в съответствие с националните насоки за ваксинация.

### **Система за контрол на разпространението**

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където ASPAVELI се предлага на пазара, съществува система за контрол на разпространението над нивото на рутинните мерки за свеждане на риска до минимум. Следното изискване трябва да бъде изпълнено преди отпускане на продукта.

- Представяне на писмено потвърждение, или допустим съгласно националното законодателство еквивалент, за ваксинация на пациента срещу *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* и/или профилактично антибиотично лечение в съответствие с националните насоки за ваксинация.



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА 1 ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ASPAVELI 1 080 mg инфузионен разтвор  
пегцетакоплан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон от 20 ml съдържа 1 080 mg пегцетакоплан (54 mg/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: сорбитол, ледена оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат, натриев хидроксид и вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.  
За подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/21/1595/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ASPAVELI 1 080 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА 8 ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ASPAVELI 1 080 mg инфузионен разтвор  
пегцетакоплан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон от 20 ml съдържа 1 080 mg пегцетакоплан (54 mg/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: сорбитол, ледена оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат, натриев хидроксид и вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор  
8 флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.  
За подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/21/1595/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ASPAVELI 1 080 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА  
МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА 1 ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ASPAVELI 1 080 mg инфузионен разтвор  
пегцетакоплан

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон от 20 ml съдържа 1 080 mg пегцетакоплан (54 mg/ml).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор  
1 флакон. Компонент на групово опаковка, не може да се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.  
За подкожно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.  
Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА  
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ  
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/21/1595/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ASPAVELI 1 080 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

ASPAVELI 1 080 mg инфузионен разтвор  
пегцетакоплан  
За подкожно приложение.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

20 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### ASPAVELI 1 080 mg инфузионен разтвор пегцетакоплан (pegcetacoplan)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ASPAVELI и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ASPAVELI
3. Как да използвате ASPAVELI
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ASPAVELI
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява ASPAVELI и за какво се използва

##### Какво представлява ASPAVELI

ASPAVELI е лекарство, което съдържа активното вещество пегцетакоплан. Пегцетакоплан е разработен така, че да се свързва с белтък, наречен C3 комплемент, който е част от защитната система на организма, наречена „система на комплемента“. Пегцетакоплан предотвратява разрушаването на червените кръвни клетки от имунната система на Вашия организъм.

##### За какво се използва ASPAVELI

ASPAVELI се използва за лечение на възрастни пациенти със заболяване, наречено пароксизмална нощна хемоглобинурия (ПНХ), които имат анемия в резултат на това заболяване.

При пациенти с ПНХ „системата на комплемента“ е свръхактивна и атакува техните червени кръвни клетки, което може да доведе до нисък брой на кръвните клетки (анемия), уморяемост, затруднени функции, болка, болка в корема, тъмен цвят на урината, задух, затруднено преглъщане, еректилна дисфункция и образуване на кръвни съсиреци. Като се прикрепва към C3 комплемента и го блокира, това лекарство може да накара системата на комплемента да спре да атакува червените кръвни клетки и така да контролира симптомите на заболяването. Доказано е, че това лекарство увеличава броя на червените кръвни клетки (намалява анемията), което може да подобри тези симптоми.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ASPAVELI

### Не използвайте ASPAVELI

- ако сте алергични към пегцетакоплан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате инфекция, причинена от така наречените капсулирани бактерии.
- ако не сте ваксинирани срещу *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате ASPAVELI.

### Симптоми на инфекция

Преди да започнете лечение с ASPAVELI, информирайте Вашия лекар, ако имате някакви инфекции.

Тъй като действието на лекарството е насочено към системата на комплемента, която е част от защитната система на организма срещу инфекция, употребата на това лекарство повишава риска от инфекции при Вас, включително такива, причинени така наречените капсулирани бактерии, като *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae*. Това са тежки инфекции, засягащи носа, гърлото и белите дробове или обвивките на мозъка, и могат да се разпространят навсякъде в кръвта и тялото.

Говорете с Вашия лекар, преди да започнете лечение с ASPAVELI, за да бъдете сигурни, че ще получите ваксинация срещу *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae*, ако тези ваксини не са Ви поставяни преди това. Ако тези ваксини са Ви поставяни преди това, възможно е пак да имате нужда от допълнителни ваксинации, преди да започнете това лекарство. Тези ваксинации трябва да се направят най-малко 2 седмици преди започване на лечението. Ако не можете да се ваксинирате 2 седмици преди това, Вашият лекар ще Ви предпише антибиотици, за да намали риска от инфекция, за 2 седмици след ваксинацията Ви. След ваксинация може да бъдете по-внимателно проследявани от Вашия лекар за симптоми на инфекция.

### Симптоми на инфекция

Ако получите някой от следните симптоми, трябва веднага да информирате Вашия лекар:

- главоболие и повишена температура
- повишена температура и обрив
- повишена температура със или без треперене или втрисане
- задух
- ускорен пулс
- лепкава кожа
- главоболие със скованост на врата или на гърба
- главоболие с гадене или повръщане
- чувствителност на очите към светлина
- болки в мускулите с грипоподобни симптоми
- обърканост
- силна болка или дискомфорт

Уверете се, че правите необходимите ваксинации навреме. Трябва също да знаете, че ваксините понижават риска от тежки инфекции, но не предотвратяват всички тежки инфекции. В съответствие с националните препоръки е възможно Вашият лекар да прецени, че се нуждаете от допълнителни мерки, като антибиотици, за предотвратяване на инфекции.

### **Алергични реакции**

При някои пациенти може да възникнат алергични реакции. В случай на тежка алергична реакция прекратете инфузията на ASPAVELI и веднага потърсете медицинска помощ. Тежка алергична реакция може да се прояви като затруднено дишане, болка в гърдите или стягане в гърдите и/или замаяност/припадък, силен сърбеж по кожата или надигнати грапавини по кожата, подуване на лицето, устните, езика и/или гърлото, което може да причини затруднено преглъщане или припадък.

### **Реакции на мястото на инжектиране**

Наблюдавани са реакции на мястото на инжектиране при употребата на ASPAVELI. Трябва да преминете подходящо обучение за правилните техники на инжектиране преди самостоятелното приложение.

### **Лабораторно наблюдение**

По време на лечението Ви с ASPAVELI Вашият лекар ще извършва редовни прегледи, включващи кръвни изследвания за нивата на лактат дехидрогеназа (LDH) и изследвания на бъбречната функция, и може да коригира дозата Ви, ако е необходимо.

### **Ефекти върху лабораторните изследвания**

Употребата на силициеви реагенти при коагулационните изследвания трябва да се избягва, тъй като тя може да доведе до изкуствено удължено активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT).

### **Деца и юноши**

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 18 години, тъй като няма данни за неговата безопасност и ефикасност в тази група.

### **Други лекарства и ASPAVELI**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

#### Жени с детероден потенциал

Ефектите на това лекарство върху нероденото дете не са известни. Препоръчва се употребата на ефективни методи на контрацепция по време на лечението и до 8 седмици след лечението при жени, които е възможно да забременеят. Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

#### Бременност и кърмене

ASPAVELI не се препоръчва по време на бременност и кърмене. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Това лекарство не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **ASPAVELI съдържа сорбитол**

Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари или Ви е поставена диагноза наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, при което хората не могат да разграждат фруктозата, говорете с Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство.

### **ASPAVELI съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **3. Как да използвате ASPAVELI**

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Най-малко 2 седмици преди да започнете лечение с това лекарство, Вашият лекар ще прегледа Вашето медицинско досие и може да Ви приложи една или повече ваксинации. Ако не можете да бъдете ваксинирани най-малко 2 седмици преди да започнете лечение с ASPAVELI, за да се намали риска от инфекция, Вашият лекар ще предпише антибиотици за 2 седмици след като бъдете ваксинирани.

#### **Доза**

Първоначалната препоръчителна доза за възрастни с ПНХ е 1 080 mg два пъти седмично. Трябва да получавате дозата два пъти седмично в Ден 1 и Ден 4 от всяка седмица на лечение.

Ако преминавате на ASPAVELI от друг вид лекарство за PNH, наречено C5 инхибитор, трябва да приемате ASPAVELI в допълнение към настоящата Ви предписана доза C5 инхибитор в продължение на 4 седмици. След 4 седмици трябва да спрете приложението на Вашия C5 инхибитор.

Дозата или интервалът на дозиране не трябва да се променя без консултация с Вашия лекар. Вашият лекар може да коригира дозата Ви до 1 080 mg всеки трети ден (напр. Ден 1, Ден 4, Ден 7, Ден 10, Ден 13 и т.н.), ако е подходящо. Ако мислите, че сте пропуснали доза, говорете с Вашия лекар колкото е възможно по-скоро.

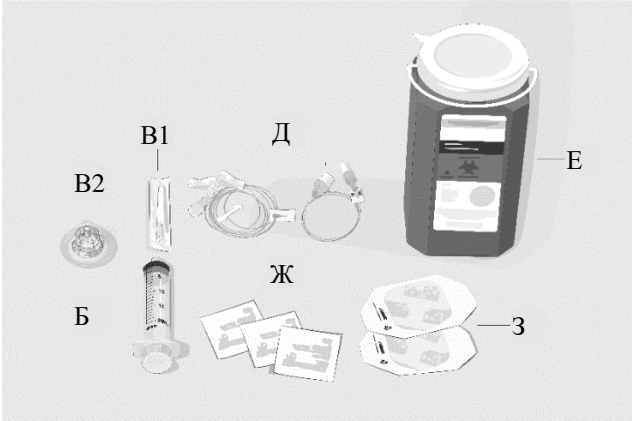
#### **Начин на приложение и път на въвеждане**


ASPAVELI е предназначен да се прилага като инфузия (капково вливане) под кожата с помощта на инфузионна помпа. Първите дози от лекарството ще Ви бъдат приложени от медицински специалисти в клиника или лечебен център. Ако лечението върви добре, Вашият лекар може да обсъди с Вас възможността да си прилагате сами лекарството у дома. Ако това е подходящо, медицински специалист ще обучи Вас или болногледач как се извършва инфузията.

#### **Скорост на инфузията**

Обикновено времето на инфузия е приблизително 30 минути, ако използвате 2 места на инфузия, или приблизително 60 минути, ако използвате 1 място. Инфузията трябва да започне веднага (и да завърши в рамките на 2 часа след приготвянето на спринцовката) след изтегляне на този лекарствен продукт в спринцовката.

## Указания за употреба

<p><b>Стъпка 1</b></p>	<p><b>Подгответе се за инфузия</b>          Преди да започнете:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Извадете картонената кутия с един флакон от хладилника. Дръжте флакона в картонената кутия на стайна температура и го оставете да се затопли за около 30 минути.             <ol style="list-style-type: none"> <li>а. Не се опитвайте да ускорите процеса на затопляне, като използвате микровълнова печка или друг източник на топлина.</li> </ol> </li> <li>2. Намерете добре осветена област с равна работна повърхност, например маса.</li> <li>3. Съберете необходимите Ви консумативи (Фигура 1):             <ol style="list-style-type: none"> <li>А. Инфузионна помпа със спринцовка и указания на производителя (не са показани)</li> <li>Б. Съвместима спринцовка</li> <li>В1. Игла за прехвърляне ИЛИ</li> <li>В2. Безиглено устройство за прехвърляне за изтегляне на продукта от флакона</li> <li>Г. Инфузионен набор (не е показан; варира според указанията на производителя на устройството)</li> <li>Д. Инфузионна система и Y-конектор (ако е необходимо)</li> <li>Е. Контейнер за остри предмети</li> <li>Ж. Кърпички със спирт</li> <li>З. Марля и лепенка или прозрачна превръзка</li> </ol> </li> </ol>	<p><b>Фигура 1 Примери за консумативи</b></p> 
	<p>Почистете старателно работната си повърхност с кърпичка със спирт.</p>	
	<p>Измийте старателно ръцете си със сапун и вода. Подсушете ръцете си.</p>	

<b>Стъпка 2</b>	<p><b>Проверете флакона и течността</b> Извадете флакона от картонената кутия. Огледайте внимателно течността във флакона. ASPAVELI е бистра, безцветна до бледожълтеникава течност. Проверете за частици или промени на цвета (Фигура 2).</p> <p><b>Не използвайте флакона, ако:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Течността изглежда мътна, съдържа частици или е тъмножълта.</li><li>• Предпазното отчупващо се капаче липсва или е повредено.</li><li>• Датата на срока на годност (Годен до:) на етикета е минала.</li></ul>	<p><b>Фигура 2</b></p> 
-----------------	---	---



**Стъпка 3****Подгответе и напълнете спринцовката**

Отстранете предпазното отчупващо се капаче от флакона, за да се открие централната част на сивата гумена запушалка (Фигура 3). Изхвърлете капачето.

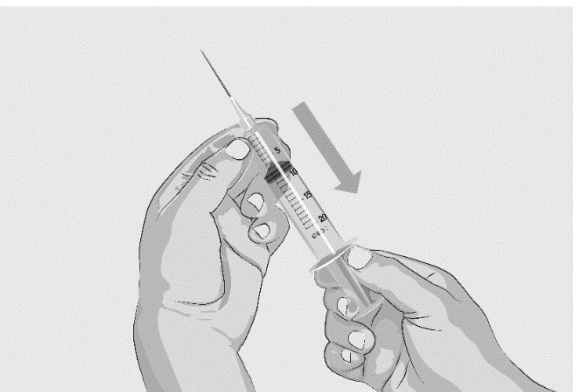
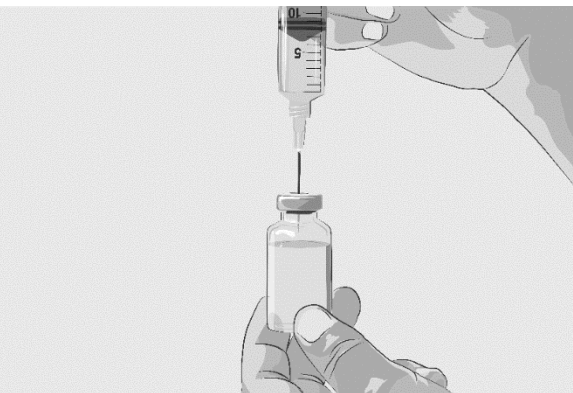
Почистете запушалката с нова кърпичка със спирт и я оставете да изсъхне.

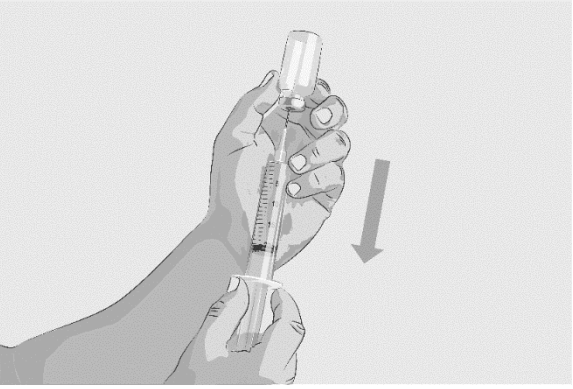
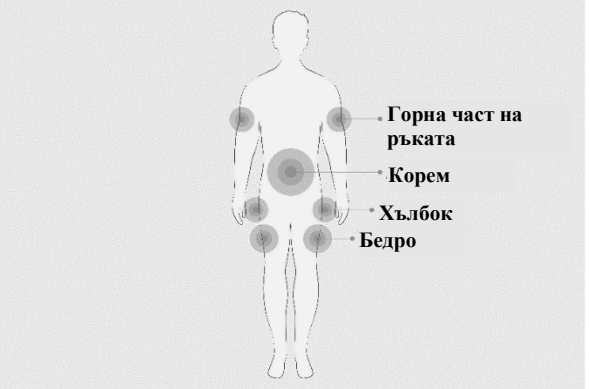
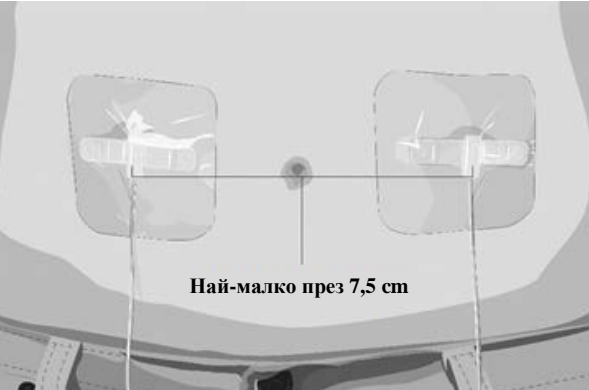
Опция 1: Ако се използва безиглено устройство за прехвърляне (например адаптер за флакон), следвайте указанията, дадени от производителя на устройството.

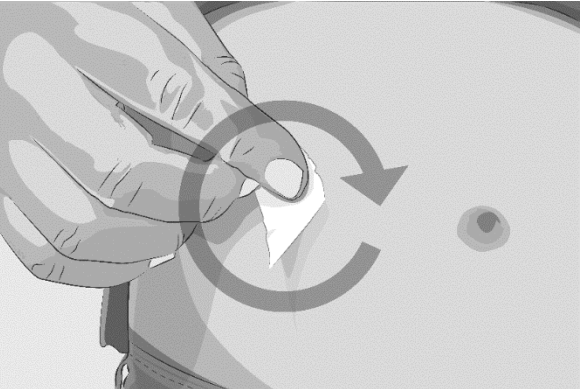
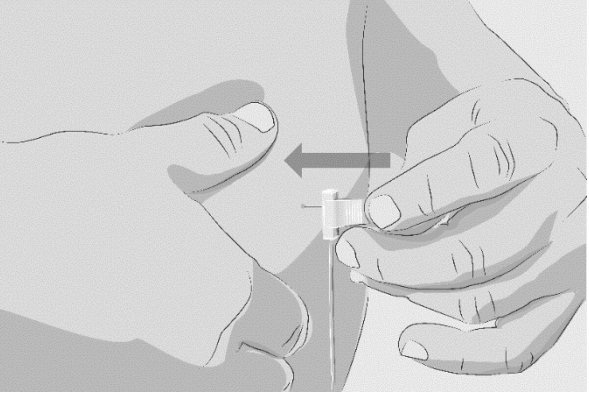
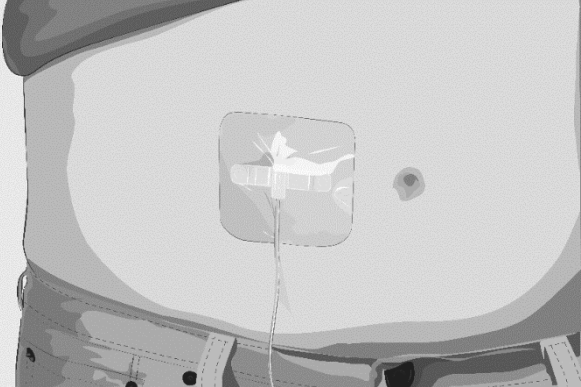
**ИЛИ**


Опция 2: Ако прехвърлянето се прави с игла за прехвърляне и спринцовка, следвайте указанията по-долу:

- А. Прикрепете стерилна игла за прехвърляне към стерилна спринцовка.
- Б. Изтеглете буталото, за да напълните спринцовката с въздух, който трябва да е около 20 ml (Фигура 4).
- В. Уверете се, че флаконът е в изправено положение. НЕ обръщайте флакона обратно. Въведете иглата за прехвърляне на напълнената с въздух спринцовка през центъра на запушалката на флакона.
- Г. Върхът на иглата за прехвърляне не трябва да бъде в разтвора, за да се избегне образуване на мехурчета. (Фигура 5).
- Д. Внимателно изтласкайте въздуха от спринцовката във флакона. Това ще инжектира въздуха от спринцовката във флакона.
- Е. Обърнете флакона (Фигура 6).

**Фигура 3****Фигура 4****Фигура 5****Фигура 6**

	<p>Ж. С потопен в разтвора връх на иглата за прехвърляне бавно изтеглете буталото, за да напълните в спринцовката с цялото количество течност (Фигура 7).</p> <p>З. Отстранете напълнената спринцовка и иглата за прехвърляне от флакона.</p> <p>И. <b>Не поставяйте повторно капачката на иглата за прехвърляне.</b> Развийте иглата и я изхвърлете в контейнера за остри предмети.</p>	<p><b>Фигура 7</b></p> 
<p><b>Стъпка 4</b></p>	<p><b>Подгответе инфузионната помпа със спринцовка и системата</b> Съберете консумативите за инфузионната помпа и следвайте указанията на производителя на устройството, за да подгответе помпата и системата.</p>	
<p><b>Стъпка 5</b></p>	<p><b>Подгответе мястото(местата) на инфузия</b></p> <p>А. Изберете област на корема (без областта с диаметър пет сантиметра около пъпа), бедрата, хълбоците или мишниците си за инфузията (инфузиите) (Фигура 8).</p> <p>Б. Използвайте различно място (места) от използваното(ите) за последната Ви инфузия. Ако има много места на инфузия, те трябва да са на разстояние помежду си поне 7,5 cm. Редувайте местата на инфузия при всяка инфузия (Фигура 9).</p> <p>В. <b>Избягвайте следните области за инфузия:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Не извършвайте инфузия в области, където кожата е болезнена, със синини, зачервена или втвърдена.</b></li> <li><b>Избягвайте татуировки, белези или стрии.</b></li> </ol>	<p><b>Фигура 8</b></p>  <p>Горна част на ръката Корем Хълбок Бедро</p> <p><b>Фигура 9</b></p>  <p>Най-малко през 7,5 cm</p>

	<p>Г. Почистете кожата на всяко място(места) на инфузия с нова кърпичка със спирт, като започнете от центъра и продължете навън с кръгово движение (Фигура 10).</p> <p>Д. Оставете кожата да изсъхне.</p>	<p><b>Фигура 10</b></p> 
<p><b>Стъпка 6</b></p>	<p><b>Въведете и закрепете иглата(ите) за инфузия</b></p> <p>А. Захванете кожата около мястото на инфузия (където възнамерявате да въведете иглата) между палеца и показалеца си. Въведете иглата в кожата (Фигура 11). Следвайте указанията на производителя на устройството за ъгъла на иглата.</p> <p>Б. Закрепете иглата(ите) с помощта на стерилна марля и лепенка или с прозрачна превръзка, поставена върху мястото(местата) на инфузия (Фигура 12).</p>	<p><b>Фигура 11</b></p>  <p><b>Фигура 12</b></p> 
<p><b>Стъпка 7</b></p>	<p><b>Започнете инфузията</b></p> <p>Следвайте указанията на производителя на устройството, за да започнете инфузията. Започнете инфузията веднага след изтеглянето на разтвора в спринцовката.</p>	
<p><b>Стъпка 8</b></p>	<p><b>Завършете инфузията</b></p> <p>Следвайте указанията на производителя на устройството, за да завършите инфузията.</p>	
<p><b>Стъпка 9</b></p>	<p><b>Запишете инфузията</b></p> <p>Запишете лечението си, както Ви е дал указания Вашият медицински специалист.</p>	

<p><b>Стъпка 10</b></p>	<p><b>Почистете</b></p> <p>А. След като инфузията завърши, махнете превръзката и бавно извадете иглата(ите). Покрийте мястото на инфузия с нова превръзка.</p> <p>Б. Разкачете набора за инфузия от помпата и го изхвърлете в контейнер за остри предмети (Фигура 13).</p> <p>В. Изхвърлете всички използвани консумативи за еднократна употреба, както и неизползвания продукт и празния флакон, както Ви е препоръчал Вашият медицински специалист.</p> <p>Г. Почиствайте и съхранявайте инфузионната помпа със спринцовка в съответствие с указанията на производителя на устройството.</p>	<p><b>Фигура 13</b></p> 
-------------------------	--	--

#### **Ако сте пропуснали да използвате ASPAVELI**

Ако пропуснете доза, тя трябва да се приложи колкото е възможно по-скоро; след това приложете следващата доза в редовно планирания момент.

#### **Ако спрете да използвате ASPAVELI**

ПНХ е доживотно заболяване и затова се очаква да използвате това лекарство продължително време. Ако искате да спрете да използвате лекарството, моля, първо говорете с Вашия лекар. Ако спрете да прилагате лекарството внезапно, може да има риск симптомите Ви да се влошат.

Ако Вашият лекар реши да спре лечението Ви с това лекарство, следвайте указанията за това как да го спрете. Вашият лекар ще Ви проследява внимателно в продължение на най-малко 8 седмици след спиране на лечението за каквито и да било признаци на разрушаване на червените кръвни клетки (хемолиза) вследствие на ПНХ. Симптоми или проблеми, които могат да възникнат вследствие на разрушаване на червените кръвни клетки, включват:

- уморяемост
- задух
- кръв в урината
- болка в областта на стомаха (корема)
- спад в броя на червените кръвни клетки
- образуване на кръвни съсиреци (тромбоза)
- затруднено преглъщане
- еректилна дисфункция при мъже

Ако имате някой от тези признаци или симптоми, свържете се с Вашия лекар.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и ще Ви обясни рисковете и ползите от ASPAVELI преди лечението.

Най-сериозната нежелана реакция е сериозна инфекция.

Ако получите някой от симптомите на инфекция (вижте точка 2 Симптоми на инфекция), трябва веднага да информирате Вашия лекар.

Ако не сте сигурни какво представляват нежеланите реакции по-долу, помолете Вашия лекар да Ви ги обясни.

**Много чести** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Реакции на мястото на инжектиране: Те включват зачервяване (еритем), подуване, сърбеж (пруритус), образуване на синини и болка. Тези реакции обикновено отшумяват в рамките на няколко дни.
- Инфекция на носа, гърлото или дихателните пътища (инфекция на горните дихателни пътища)
- Диария
- Разрушаване на червени кръвни клетки (хемолиза)
- Болка в корема
- Главоболие
- Умора
- Треска или повишена температура (пирексия)
- Кашлица
- Инфекция на пикочните пътища
- Усложнения, свързани със задължителните ваксинации Болка в ръцете и краката (болка в крайниците)
- Замаяност
- Болка в ставите (артралгия)

Болка в гърба

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Реакция на мястото на инжектиране, като зачервяване или втвърдяване на кожата
- Инфекция на ушите, устата или кожата
- Болка в гърлото
- По-малък брой тромбоцити в кръвта (тромбоцитопения), което може да причини кървене или образуване на синини по-лесно от обикновено
- Гадене
- Понижени нива на калий в кръвта (хипокалиемия)
- Кървене от носа (епистаксис)
- Зачервяване на кожата (еритем)
- Болка в мускулите (миалгия)
- Инфекция на стомаха и червата, която може да причини симптоми като леко до тежко гадене, повръщане, крампи, диария (стомашно-чревна инфекция)
- Повишени нива на показателите за чернодробната функция
- Задух (диспнея)
- По-малък брой бели кръвни клетки (неутропения)
- Нарушена бъбречна функция
- Промяна в цвета на урината
- Високо кръвно налягане
- Мускулни спазми
- Запушен нос (назална конгестия)
- Обрив
- Инфекция на кръвта (сепсис)
- Вирусна инфекция
- Гъбична инфекция
- Инфекция на дихателните пътища
- Очна инфекция
- COVID-19
- Бактериална инфекция
- Вагинална инфекция

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Възпаление на шийката на матката
- Възпаление по слабините
- Гноен джоб в носа (назален абсцес)
- Пневмония
- Туберкулоза
- Гъбична инфекция в хранопровода
- Гноен джоб в ануса (анален абсцес)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате ASPAVELI**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C).
- Съхранявайте флакона в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа ASPAVELI**

Активното вещество е пегцетакоплан 1 080 mg (54 mg/ml в 20 ml флакон).

Други съставки са: сорбитол (E 420) (вижте точка 2 „ASPAVELI съдържа сорбитол“), ледена оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат (вижте точка 2 „ASPAVELI съдържа натрий“), натриев хидроксид (вижте точка 2 „ASPAVELI съдържа натрий“) и вода за инжекции.

### **Как изглежда ASPAVELI и какво съдържа опаковката**

ASPAVELI е бистър, безцветен до бледожълтеникав разтвор за подкожна инфузия (54 mg/ml в 20 ml флакон). Разтвори, които са мътни или имат частици или промяна на цвета, не трябва да се използват.

### **Видове опаковки**

ASPAVELI се предлага в опаковка по 1 флакон или групова опаковка 1 x 8 флакона.

Моля, обърнете внимание, че тампони със спирт, игли и други консумативи или оборудване не са включени в опаковката.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

**Производител**  
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Strandbergsgatan 49  
112 51 Stockholm  
Швеция

**Дата на последно преразглеждане на листовката <{ММ/ГГГГ}>.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.