

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ASPAVELI 1 080 mg soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' 20 mL fih 1 080 mg ta' pegcetacoplan.

Kull mL fih 54 mg ta' pegcetacoplan.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull mL fih 41 mg ta' sorbitol.

Kull kunjett fih 820 mg ta' sorbitol.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni milwiema ċara, bla kulur sa kemxejn safranija b'pH 5.0.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ASPAVELI huwa indikat bħala monoterapija fit-trattament ta' pazjenti adulti b'emoglobinurja parossismali matul il-lejl (PNH, *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*) li għandhom anemija emolitika.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' pazjenti b'disturbi ematoloġiċi. L-għoti mill-pazjent innifsu u infużjoni d-dar għandhom jiġu kkunsidrati għal pazjenti li ttolleraw it-trattament tajjeb f'ċentri ta' trattament b'esperjenza. Id-deċiżjoni ta' possibbiltà ta' għoti mill-pazjent innifsu u ta' infużjoni d-dar għandha tittiehed wara evalwazzjoni u rakkomandazzjoni mit-tabib li jkun qed jittratta lill-pazjent.

Pożoloġija

Pegcetacoplan jista' jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa jew jingħata mill-pazjent jew mill-persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent wara struzzjonijiet xierqa.

Pegcetacoplan jingħata darbtejn fil-ġimgħa bħala infużjoni ta' 1 080 mg taħt il-ġilda permezz ta' sistema ta' pompa tal-infużjoni b'siringa disponibbli b'mod kummerċjali li tista' tagħti doži sa 20 mL. Id-doża ta' darbtejn fil-ġimgħa għandha tingħata f'Jum 1 u Jum 4 ta' kull ġimgħa ta' trattament.

PNH hija marda kronika u t-trattament b' ASPAVELI huwa rakkomandat li jitkompla tul il-ħajja kollha tal-pazjent, sakemm it-twaqqif ta' dan il-prodott mediċinali ma jkunx klinikament indikat (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti li jaqilbu għal ASPAVELI minn inibitur ta' C5

Għall-ewwel 4 ġimghat, pegcetacoplan jingħata bhala dozi ta' 1 080 mg taht il-ġilda darbtejn fil-ġimgha flimkien mad-doża attwali tat-trattament tal-pazjent b'inibitur ta' C5 biex jitnaqqas ir-riskju ta' emolisi b'waqfien f'daqqa tat-trattament. Wara 4 ġimghat, il-pazjent għandu jwaqqaf l-inibitur ta' C5 qabel ma jkompli b'monoterapija ta' ASPAVELI.

Bidliet minn inibituri komplementari minbarra eculizumab ma ġewx studjati. It-twaqqif ta' inibituri komplementari oħra qabel ma jintlaħaq stat fiss ta' pegcetacoplan għandu jsir b'kawtela (ara sezzjoni 5.2).

Aġġustament tad-doża

Il-kors ta' dożagġ jista' jinbidel għal 1 080 mg kull tielet jum (eż., Jum 1, Jum 4, Jum 7, Jum 10, Jum 13, u aktar) jekk pazjent ikollu livell ta' lactate dehydrogenase (LDH) akbar minn 2 x il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, *upper limit of normal*). F'każ ta' zieda fid-doża, l-LDH għandha tiġi mmonitorjata darbtejn fil-ġimgha għal mill-inqas 4 ġimghat (ara sezzjoni 4.4).

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' pegcetacoplan, din għandha tingħata malajr kemm jista' jkun, imbagħad għandha titkompla l-iskeda tas-soltu.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Għalkemm fl-istudji kliniċi ma kienet osservata l-ebda differenza evidenti relatata mal-età, in-numru ta' pazjenti b'età ta' 65 sena jew aktar mhuwiex biżżejjed biex jiġi determinat jekk dawn jirrispondux b'mod differenti minn pazjenti iżgħar. M'hemm l-ebda evidenza li tindika li huma meħtieġa xi prekawzjonijiet speċjali għat-trattament tal-popolazzjoni anzjana.

Indeboliment tal-kliwi

Indeboliment sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' <30 mL/min) ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika (PK, *pharmacokinetics*) ta' pegcetacoplan; għalhekk, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' pegcetacoplan f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-użu ta' pegcetacoplan f'pazjenti b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ESRD, *end-stage renal disease*) li jeħtieġu emodjalisi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pegcetacoplan ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied; madankollu, mhux rakkomandat aġġustament fid-doża, peress li l-indeboliment tal-fwied mhux mistenni li jkollu impatt fuq it-tneħħija ta' pegcetacoplan.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ASPAVELI fit-tfal b'PNH ta' età minn 0 sa <18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża fit-tfal b'età ta' <12-il sena, peress li mhijiex disponibbli *data* mhux klinika dwar is-sigurtà għal dan il-grupp ta' età.

Metodu ta' kif għandu jingħata

ASPAVELI għandu jingħata biss permezz ta' għoti taht il-ġilda bl-użu ta' sistema ta' pompa tal-infużjoni b'siringa, disponibbli b'mod kummerċjali. Dan il-prodott mediċinali jista' jingħata mill-pazjent innifsu. Meta jinbeda l-għoti mill-pazjent innifsu, il-pazjent se jingħata struzzjonijiet minn professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat dwar it-tekniki tal-infużjoni, l-użu ta' sistema ta' pompa

tal-infużjoni b'siringa, iż-żamma ta' rekord tat-trattament, l-għarfien ta' reazzjonijiet avversi possibbli, u l-miżuri li għandhom jittieħdu f'każ li dawn isehħu.

ASPAVELI għandu jingħata permezz ta' infużjoni fl-addome, fil-koxox, fil-ġenbejn jew fin-naħa ta' fuq tad-dirghajn. Is-siti tal-infużjoni għandhom ikunu mill-inqas 7.5 cm 'il bogħod minn xulxin. Is-siti tal-infużjoni għandhom jinbidlu bejn għoti u iehor. Infużjoni f'żoni fejn il-ġilda tkun delikata, imbenġla, hamra jew iebsa għandha tiġi evitata. Infużjoni f'tatwaġġi, ċikatriċi, jew stretch marks għandha tiġi evitata. Il-ħin tipiku tal-infużjoni huwa ta' madwar 30 minuta (jekk jintużaw żewġ siti) jew madwar 60 minuta (jekk jintuża sit wieħed). L-infużjoni għandha tinbeda minnufih wara li dan il-prodott mediċinali jingħbed fis-siringa. L-għoti għandu jitlesta fi żmien sagħtejn wara li tiġi ppreparata s-siringa. Għal istruzzjonijiet fuq il-preparazzjoni u l-infużjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal pegcetacoplan jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

It-terapija b'pegcetacoplan m'għandhiex tinbeda f'pazjenti:

- b'infezzjoni mhux solvuta kkawżata minn batterji inkapsulati inklużi *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, u *Haemophilus influenzae* (ara sezzjoni 4.4).
- li bħalissa mhumiex imlaqqma kontra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, u *Haemophilus influenzae* sakemm ma jirċivux trattament profilattiku b'antibijotiċi xierqa sa ġimagħtejn wara t-tilqima (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Infezzjonijiet serji kkawżati minn batterji inkapsulati

L-użu ta' pegcetacoplan jista' jippredisponi l-individwi għal infezzjonijiet serji kkawżati minn batterji inkapsulati inklużi *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, u *Haemophilus influenzae*. Biex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni, il-pazjenti kollha għandhom jitlaqqmu kontra dawn il-batterji skont il-linji gwida lokali applikabbli mill-inqas ġimagħtejn qabel ma jirċievu pegcetacoplan, sakemm ir-riskju li tiġi ttardjata t-terapija ma jkunx akbar mir-riskju li tiżviluppa infezzjoni.

Pazjenti magħruf li rċewew tilqim fil-passat

Qabel ma jirċievu trattament b'pegcetacoplan, f'pazjenti magħruf li rċewew tilqim fil-passat, għandu jkun żgurat li l-pazjenti jkunu rċewew vaċċini kontra batterji inkapsulati inklużi *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipi A, C, W, Y, u B, u *Haemophilus influenzae* Tip B fi żmien sentejn qabel ma jinbeda pegcetacoplan.

Pazjenti li mhux magħruf li rċewew tilqim fil-passat

Għal pazjenti li mhux magħruf li rċewew tilqim fil-passat, il-vaċċini meħtieġa għandhom jingħataw mill-inqas ġimagħtejn qabel ma jirċievu l-ewwel doża ta' pegcetacoplan. Jekk tkun indikata terapija immedjata, il-vaċċini meħtieġa għandhom jingħataw malajr kemm jista' jkun u l-pazjent għandu jiġi ttrattat b'antibijotiċi xierqa sa ġimagħtejn wara t-tilqima.

Monitoraġġ tal-pazjenti għal infezzjonijiet serji

It-tilqim jista' ma jkunx biżżejjed biex tiġi evitata infezzjoni serja. Wieħed għandu jikkunsidra l-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatterji. Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali bikrija ta' infezzjonijiet ikkawżati minn batterji inkapsulati inklużi *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, u *Haemophilus influenzae*, għandhom ikunu evalwati immedjatament jekk tkun issuspettata infezzjoni, u ttrattati b'antibijotiċi xierqa jekk dan ikun meħtieġ. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar dawn is-sinjali u s-sintomi, u għandhom jittieħdu passi biex ifittxu kura medika minnufih. It-tobba għandhom jiddiskutu l-benefiċċji u r-riskji tat-terapija b'pegcetacoplan mal-pazjenti.

Sensittività eċċessiva

Ġew irrappurtati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Jekk isseħħ reazzjoni severa ta' sensittività eċċessiva (inkluża anafilassi), l-infużjoni b'pegcetacoplan għandha titwaqqaf immedjatament, u għandu jinbeda trattament xieraq.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ġew irrappurtati bl-użu ta' pegcetacoplan taħt il-ġilda (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mħarrġa kif xieraq fit-teknika tajba tal-injezzjoni.

Monitoraġġ ta' PNH fil-laboratorju

Pazjenti b'PNH li jirċievu pegcetacoplan għandhom jiġu mmonitorjati b'mod regolari għal sinjali u sintomi ta' emolisi, inkluż kejl tal-livelli ta' LDH, u jistgħu jkunu jeħtieġu aġġustament fid-doża fl-iskeda ta' dożaġġ rakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

Effetti fuq testijiet tal-laboratorju

Jista' jkun hemm interferenza bejn reaġenti tas-silika f'*panels* tal-koagulazzjoni u pegcetacoplan li jwasslu għal hin ta' tromboplastin parzjali attiv (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) imtawwal b'mod artifiċjali; għalhekk, l-użu ta' reaġenti tas-silika f'*panels* tal-koagulazzjoni għandu jiġi evitat.

Twaqqif tat-trattament għal PNH

Jekk pazjenti b'PNH iwaqqfu t-trattament b'pegcetacoplan, dawn għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' emolisi intravaskulari serja. Emolisi intravaskulari serja hija identifikata minn livelli għolja ta' LDH flimkien ma' tnaqqis f'daqqa fid-daqs tal-klonu tal-PNH jew fl-emoglobina, jew id-dehra mill-ġdid ta' sintomi bħal gheja, emoglobinurja, uġiġħ addominali, qtugħ ta' nifs, avveniment vaskulari avvers ewlenin (inkluż trombozi), disfaġġa, jew disfunzjoni erettili. Jekk ikun meħtieġ it-twaqqif ta' dan il-prodott mediċinali, għandha tiġi kkunsidrata terapija alternattiva. Jekk isseħħ emolisi serja wara t-twaqqif, ikkunsidra l-proċeduri/trattamenti li ġejjin: trasfużjoni tad-demem (RBCs ippakkjati), trasfużjoni ta' skambju, antikoagulazzjoni, u kortikosteroidi. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal mill-inqas 8 ġimgħat mill-aħħar doża, li jirrappreżentaw aktar minn 5 *half-lives* ta' dan il-prodott mediċinali, sabiex ikun hemm l-opportunità li l-prodott mediċinali jitneħħa mill-ġisem (ara sezzjoni 5.2), biex jiġu identifikati emolisi serja u reazzjonijiet oħra. Barra minn hekk, għandu jiġi kkunsidrat waqfien bil-mod.

Kontraċezzjoni f'nisa li jistgħu joħorġu tqal

Huwa rakkomandat li n-nisa li jistgħu joħorġu tqal jużaw metodi ta' kontraċezzjoni effettivi biex jipprevjenu t-tqala waqt it-trattament b'pegcetacoplan u għal mill-inqas 8 ġimgħat wara l-aħħar doża ta' pegcetacoplan (ara sezzjoni 4.6).

Akkumulazzjoni ta' polyethylene glycol (PEG)

ASPAVELI huwa prodott mediċinali PEGylated. L-effetti potenzjali fit-tul ta' akkumulazzjoni ta' PEG fil-kliwi, fil-choroid plexus tal-moħħ, u f'organi oħra mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 5.3). Huwa rakkomandat li jsiru testijiet tal-laboratorju regolari tal-funzjoni tal-kliwi.

Materjali edukattivi

It-tobba kollha li għandhom l-intenzjoni li jippreskrivu ASPAVELI għandhom jiżguraw li rċevew u huma familjari mal-materjal edukattiv għat-tabib. It-tobba għandhom jispjegaw u jiddiskutu l-benefiċċji u r-riskji tat-terapija b'ASPAVELI mal-pazjent u jipprovduhom il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent u l-kard tal-pazjent. Il-pazjent għandu jingħata struzzjonijiet biex ifittex kura medika fil-pront jekk ikollu xi sinjal jew sintomu ta' infezzjoni serja jew sensittività eċċessiva waqt it-terapija b'ASPAVELI, speċjalment jekk jindikaw infezzjoni b'batterji inkapsulati.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kontenut ta' sorbitol

ASPAVELI 1 080 mg fih 820 mg sorbitol f'kull kunjett.

Pazjenti b'intolleranza ereditarja għall-fructose (HFI, *hereditary fructose intolerance*) m'għandhomx jieħdu/jingħataw dan il-prodott mediċinali.

Kontenut ta' Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Abbażi ta' *data in vitro*, pegcetacoplan għandu potenzjal baxx għal interazzjonijiet kliniċi bejn mediċina u oħra.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Huwa rakkomandat li n-nisa li jistgħu joħorġu tqal jużaw metodi ta' kontraċezzjoni effettivi biex jipprevjenu t-tqala waqt it-trattament b'pegcetacoplan u għal mill-inqas 8 ġimgħat wara l-aħħar doża ta' pegcetacoplan. Għan-nisa li qed jippjanaw biex joħorġu tqal, l-użu ta' pegcetacoplan jista' jiġi kkunsidrat wara valutazzjoni tar-riskji u l-benefiċċji (ara Tqala).

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' pegcetacoplan f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Pegcetacoplan mhux rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni.

Treddigh

Mhux magħruf jekk pegcetacoplan jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Il-potenzjal ta' assorbiment u ta' ħsara għat-tarbija mredda' mhux magħruf. *Data* dwar l-annimali tissuggerixxi livell baxx ta' tneħħija (inqas minn 1%, mhux farmakoloġikament sinifikanti) ta' pegcetacoplan fil-ħalib tax-xadini (ara sezzjoni 5.3). Huwa improbabbli li tarbija li qed tiġi mredda' jkollha esponiment klinikament rilevanti.

Huwa rakkomandat li twaqqaf it-treddigh waqt it-trattament b'pegcetacoplan.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-annimali jew il-bniedem rigward l-effett ta' pegcetacoplan fuq il-fertilità. Fi studji dwar l-effett tossiku, ma kien hemm l-ebda anormalità mikroskopika fl-organi riproduttivi tal-irġiel jew tan-nisa fix-xadini (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

ASPAVELI m'għandu l-ebda effett jew f'it li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni f'pazjenti ttrattati b'pegcetacoplan kienu reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni: eritema fis-sit tal-injezzjoni, ħakk fis-sit tal-injezzjoni, nefħa fis-sit tal-injezzjoni, uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni, tbengil fis-sit tal-injezzjoni. Reazzjonijiet avversi oħra rrapportati f'aktar minn 10% tal-pazjenti waqt studji kliniċi kienu infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, dijarea, emolisi, uġiġħ addominali, uġiġħ ta' ras, għeja, deni, sogħla, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, kumplikazzjoni tat-tilqim, uġiġħ fl-idejn jew fis-saqajn, sturdament, artralġja u uġiġħ fid-dahar. L-aktar reazzjonijiet avversi serji rrapportati b'mod komuni kienu emolisi u sepsis.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f' tabella

Tabella 1 tagħti r-reazzjonijiet avversi osservati mill-istudji kliniċi b'pegcetacoplan f'pazjenti b'PNH. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi tal-MedDRA u l-frekwenza, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$) jew rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10000$), u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji l-ewwel.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi tal-MedDRA	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
	Komuni	Sepsis ¹ COVID-19 Infezzjoni gastrointestinali Infezzjoni kkawżata minn fungi Infezzjoni fil-ġilda Infezzjoni fil-ħalq Infezzjoni fil-widnejn Infezzjoni Infezzjoni fl-apparat respiratorju Infezzjoni kkawżata minn virus Infezzjoni kkawżata minn batterja Infezzjoni fil-vaġina Infezzjoni fl-ġhajnejn
	Mhux komuni	Ĉerviċite Infezzjoni fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq Pulmonite Axxess fl-immieher Tuberkulożi Kandidjażi fl-esofagu Pnewmonja kkawżata mill-COVID-19 Axxess anali
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Emolisi
	Komuni	Tromboċitopenija Newtrogenija
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Ipokalimja
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Uġiġħ ta' ras Sturdament
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni ħafna	Sogħla
	Komuni	Qtuġħ ta' nifs Epistassi Uġiġħ fil-ħalq u fil-faringi Kongestjoni fl-immieher
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Uġiġħ addominali Dijarea
	Komuni	Dardir
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Eritema Raxx

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi tal-MedDRA	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Artralġja Uġiġħ fid-dahar Uġiġħ fl-estremitàjiet
	Komuni	Majalġja Spažmi fil-muskoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Ħsara akuta fil-kliewi Kromaturja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Eritema fis-sit tal-injezzjoni Ħakk fis-sit tal-injezzjoni Nefha fis-sit tal-injezzjoni Tbengil fis-sit tal-injezzjoni Għeja Deni Uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni
	Komuni	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni Ebusija fis-sit tal-injezzjoni
Investigazzjonijiet	Komuni	Żieda ta' alanine aminotransferase Żieda ta' bilirubina
Korrimment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni ħafna	Kumplikazzjoni tat-tilqim ²

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati fit-tabella huma mill-istudji kliniċi APL2-308, APL2-302, Studju 202, Studju 204, u Studju CP0514 dwar PNH.

Fejn xieraq termini medikament simili huma miġbura fl-istess grupp abbaži ta' kuncett mediku simili.

¹Sepsis tinkludi każ wieħed ta' xokk settiku.

²Kumplikazzjonijiet tat-tilqim kienu relatati ma' tilqim obligatorju.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet

Abbaži tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, l-użu ta' pegcetacoplan potenzjalment jista' jżid ir-riskju ta' infezzjonijiet, speċjalment infezzjonijiet ikkawżati minn batterji inkapsulati inklużi *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipi A, C, W, Y, u B, u *Haemophilus influenzae* (ara sezzjoni 4.4). Matul l-Istudju APL2-302 ma giet irrappurtata l-ebda infezzjoni serja kkawżata minn batterji inkapsulati. Tmienja u erbgħin pazjent kellhom infezzjoni waqt l-istudju. L-aktar infezzjonijiet frekwenti f'pazjenti ttrattati b'pegcetacoplan waqt l-Istudju APL2-302 kienu infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq (28 każ, 35%). Il-biċċa l-kbira tal-infezzjonijiet irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'pegcetacoplan matul l-istudju APL2-302 ma kinux serji, u fil-biċċa l-kbira kienu ta' intensità ħafifa. Għaxar pazjenti żviluppaw infezzjonijiet rrapportati bħala serji inkluż pazjent wieħed li miet minhabba COVID-19. L-aktar infezzjonijiet serji frekwenti kienu sepsis (3 każijiet) (li wasslu għat-twaqqif ta' pegcetacoplan f'pazjent wieħed) u gastroenterite (3 każijiet); li kollha għaddew. Ħdax-il pazjent kellhom infezzjoni waqt l-istudju APL2-308. Kollha ħlief infezzjoni waħda kienu rrapportati li kienu ta' intensità ħafifa jew moderata. Pazjent wieħed li kellu infezzjoni żviluppa xokk settiku u miet.

Emolisi

Dsatax-il pazjent irrappurtaw emolisi matul l-istudju APL2-302 f'pazjenti ttrattati b'pegcetacoplan. Seba' każijiet kienu rrapportati bħala serji u 5 każijiet wasslu għat-twaqqif ta' pegcetacoplan u d-doża ta' pegcetacoplan giet miżjuda f'10 pazjenti. Kien hemm 3 każijiet ta' emolisi waqt l-istudju APL2-308 f'pazjenti ttrattati b'pedcetacoplan. L-ebda minn dawn il-każijiet ma kien irrappurtat bħala serju jew wassal għat-twaqqif ta' pegcetacoplan. Id-doża ta' pegcetacoplan giet miżjuda fit-3 pazjenti kollha.

Immunogeniċità

L-inċidenza ta' antikorpi kontra l-mediċina (ADA, *anti-drug antibody*) (ADAs serokonvertiti jew ADAs imsahha minn livell eżistenti minn qabel) kienet baxxa, u meta preżenti, ma kellha l-ebda impatt notevoli fuq il-PK/PD, l-effikaċja, jew il-profil ta' sigurtà ta' pegcetacoplan. Matul l-istudji APL2-302 u APL2-308, 3 minn 126 pazjent li kienu esposti għal pegcetacoplan kienu kkonfermati bhala pożittivi għal antikorpi kontra l-peptide ta' pegcetacoplan. It-3 pazjenti kollha ttestjaw pożittivi wkoll għal antikorpi newtralizzanti (Nab, *neutralizing antibody*). Ir-rispons tan-NAb ma kellu l-ebda impatt evidenti fuq il-PK jew l-effikaċja klinika. Tmintax minn 126 pazjent żviluppaw antikorpi anti-PEG; 9 kienu serokonverżjonijiet u 9 kienu msahha mit-trattament.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-sahha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

S'issa ma ġie rrapportat l-ebda każ ta' doża eċċessiva. F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' reazzjonijiet avversi u għandu jinbeda trattament sintomatiku xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, Immunosoppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA54

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Pegcetacoplan huwa molekula simetrika magħmula minn żewġ pentadecapeptides identiċi marbuta b'mod kovalenti mat-truf ta' molekula lineari ta' 40-kDa PEG. Il-partijiet tal-peptidi jintrabtu ma' C3 tal-kumpliment u jeżerċitaw inibizzjoni wiesgħa tal-kaskata tal-kumpliment. Il-parti 40-kDa PEG tagħti solubilità mtejba u hin itwal ta' residenza fil-ġisem wara l-ġhoti tal-prodott mediċinali.

Pegcetacoplan jintrabat mal-proteina C3 tal-kumpliment u mal-framment ta' attivazzjoni tagħha C3b b'affinità għolja, u b'hekk jirregola l-qsim ta' C3 u l-ġenerazzjoni ta' effetturi downstream tal-attivazzjoni tal-kumpliment. F'PNH, l-emolisi ekstravaskulari (EVH, *extravascular haemolysis*) hija ffaċilitata bl-opsonizzazzjoni ta' C3b waqt li l-emolisi intravaskulari (IVH, *intravascular haemolysis*) hija medjata mill-kumpleks tal-attakk tal-membrana (MAC, *membrane attack complex*) downstream. Pegcetacoplan jeżerċita regolazzjoni wiesgħa tal-kaskata tal-kumpliment billi jaġixxi b'mod prossimali kemm għal C3b kif ukoll għall-formazzjoni ta' MAC, u b'hekk jikkontrolla l-mekkaniżmi li jwasslu għal EVH u IVH.

Effetti farmakodinamiċi

Fl-Istudju APL2-302, il-konċentrazzjoni medja ta' C3 żdiedet minn 0.94 g/L fil-linja bażi għal 3.83 g/L f'Ġimgha 16 fil-grupp ta' pegcetacoplan u nżamm sa Ġimgha 48. Fl-Istudju APL2-308, il-konċentrazzjoni medja ta' C3 żdiedet minn 0.95 g/L fil-linja bażi għal 3.56 g/L f'Ġimgha 26.

Fl-Istudju APL2-302, il-perċentwal medju ta' RBCs Tip II + III ta' PNH żdied minn 66.80% fil-linja bażi, għal 93.85% f'Ġimgha 16 u nżamm sa Ġimgha 48. Fl-Istudju APL2-308, il-perċentwal medju ta' RBCs Tip II + III ta' PNH żdied minn 42.4% fil-linja bażi għal 90.0% f'Ġimgha 26.

Fl-Istudju APL2-302, il-perċentwal ta' RBCs Tip II + III ta' PNH b' depożizzjoni ta' C3 naqas minn 17.73% fil-linja bażi għal 0.20% f' Ġimgħa 16 u nżamm sa Ġimgħa 48. Fl-Istudju APL2-308, il-perċentwal medju ta' RBCs Tip II + III ta' PNH b' depożizzjoni ta' C3 naqas minn 2.85% fil-linja bażi għal 0.09% f' Ġimgħa 26.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' pegcetacoplan f' pazjenti b' PNH ġew evalwati f' żewġ studji ta' fażi 3 open-label, ikkontrollati u li fihom il-pazjenti kienu magħżula b' mod każwali: f' pazjenti li kienu ħadu inibitur tal-kumplement fil-passat fl-Istudju APL2-302 u f' pazjenti li qatt ma kienu ħadu inibitur tal-kumplement fl-Istudju APL2-308. Fiż-żewġ studji d-doża ta' pegcetacoplan kienet ta' 1 080 mg darbtejn fil-ġimgħa. Jekk meħtieġ, id-doża tista' tiġi aġġustata għal 1 080 mg kull 3 ijiem.

Studju f' pazjenti adulti li kienu ħadu inibitur tal-kumplement fil-passat (APL2-302)

L-Istudju APL2-302 kien studju li fih perjodu ta' 16-il ġimgħa, open-label, ikkontrollat b' komparatur attiv u fejn il-pazjenti kienu magħżula b' mod każwali segwit minn perjodu open label (OLP, open label period) ta' 32 ġimgħa. Dan l-istudju rreġistra pazjenti b' PNH li kienu ġew ittrattati b' doża stabbli ta' eculizumab għal mill-inqas matul it-3 xhur preċedenti u li kellhom livelli ta' emoglobina ta' <10.5 g/dL. Il-pazjenti eliġibbli daħlu għal perjodu ta' preparazzjoni ta' 4 ġimgħat li matulu rċevew pegcetacoplan 1 080 mg taht il-ġilda darbtejn fil-ġimgħa flimkien mad-doża attwali tagħhom ta' eculizumab. Il-pazjenti mbagħad kienu magħżula b' mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu 1 080 mg ta' pegcetacoplan darbtejn fil-ġimgħa jew id-doża attwali tagħhom ta' eculizumab matul l-perjodu fejn il-pazjenti kienu magħżula b' mod każwali kkontrollat (RCP, *randomised controlled period*) ta' 16-il ġimgħa. L-għażla tal-pazjenti b' mod każwali kienet stratifikata abbażi tan-numru ta' trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-demem ippakkjati (PRBCs, *packed red blood cells*) fit-12-il xahar qabel Jum -28 (<4; ≥4) u l-għadd tal-plejtlits meta twettaq l-iskrinjar (<100 000/mm³; ≥100 000/mm³). Pazjenti li lestew l-RCP daħlu fl-OLP li matulu l-pazjenti kollha rċevew pegcetacoplan għal perjodu sa 32 ġimgħa (pazjenti li rċevew eculizumab waqt l-RCP daħlu f' perjodu *run-in* ta' 4 ġimgħat qabel ma qalbu għal monoterapija ta' pegcetacoplan).

Il-punti finali primarji u sekondarji tal-effikaċja ġew evalwati f' Ġimgħa 16. Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-bidla fil-livell tal-emoglobina mil-linja bażi sa Ġimgħa 16 (waqt l-RCP). Il-linja bażi ġiet definita bħala l-medja ta' miżuri qabel l-ewwel doża ta' pegcetacoplan (fil-bidu tal-perjodu ta' preparazzjoni). Il-punti finali sekondarji ewlenin tal-effikaċja kienu l-evitar ta' trasfużjoni, definit bħala l-proporzjon ta' pazjenti li ma kellhomx bżonn trasfużjoni matul l-RCP, u bidla mil-linja bażi sa Ġimgħa 16 fl-għadd assolut ta' retikuloċiti (ARC, *absolute reticulocyte count*), il-livell ta' LDH, u l-punteġġ fuq l-iskala FACIT-Fatigue.

Total ta' 80 pazjent daħlu fil-perjodu ta' preparazzjoni. Fl-aħħar tal-perjodu ta' preparazzjoni, it-80 pazjent kollha ġew imqassma b' mod każwali, 41 għal pegcetacoplan u 39 għal eculizumab. Id-demografija u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi ġeneralment kienu bbilanċjati tajjeb bejn il-gruppi ta' trattament (ara t-Tabella 2). Total ta' 38 pazjent fil-grupp ittrattat b' pegcetacoplan u 39 pazjent fil-grupp ta' eculizumab spiċċaw l-RCP ta' 16-il ġimgħa u komplew fil-perjodu open-label ta' 32 ġimgħa. B'kollox, 12 minn 80 pazjent (15%) li kienu qed jirċievu pegcetacoplan waqfu minħabba avvenimenti avversi. Skont il-protokoll 15-il pazjent kellhom id-doża tagħhom aġġustata għal 1 080 mg kull 3 ijiem. Tnax-il pazjent ġew evalwati għall-benefiċċju u 8 mit-12-il pazjent urew benefiċċju mill-aġġustament tad-doża.

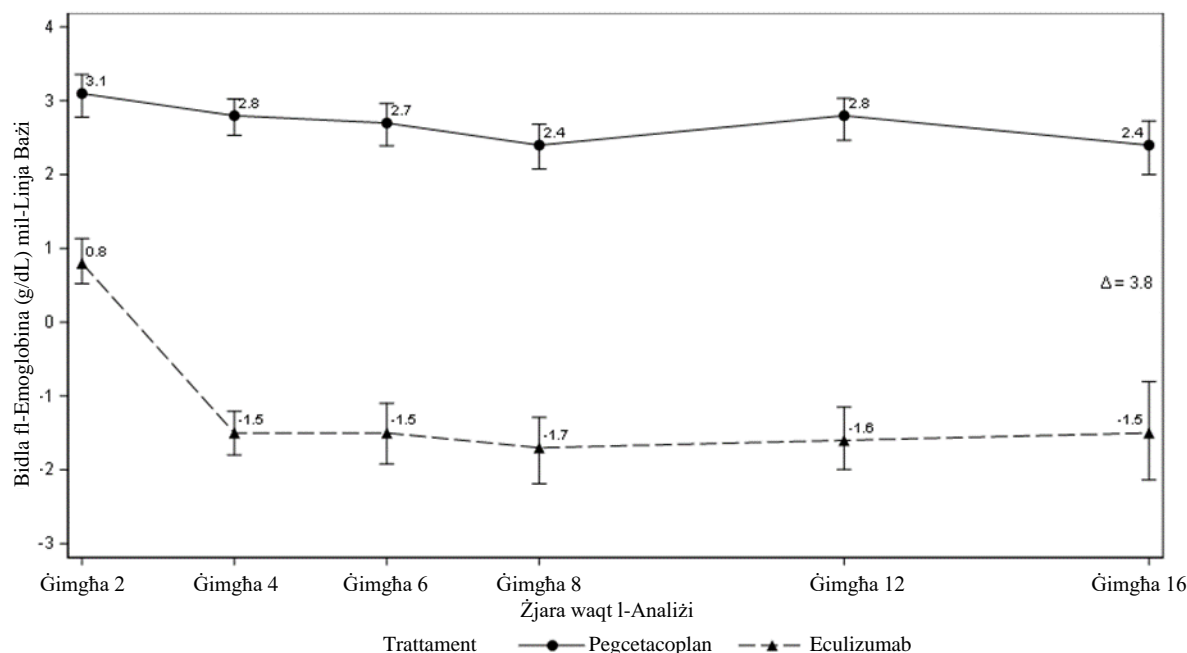
Tabella 2: Demografika u karatteristiçi tal-pazjenti fil-linja baži fl-Istudju APL2-302

Parametru	Statistika	Pegcetacoplan (N=41)	Eculizumab (N=39)
Età (snin)	Medja (SD)	50.2 (16.3)	47.3 (15.8)
18-64 sena	n (%)	31 (75.6)	32 (82.1)
≥65 sena	n (%)	10 (24.4)	7 (17.9)
Livell tad-doża ta' eculizumab fil-linja baži			
900 mg IV kull ġimagħtejn	n (%)	26 (63.4)	29 (74.4)
900 mg IV kull 11-il jum	n (%)	1 (2.4)	1 (2.6)
1 200 mg IV kull ġimagħtejn	n (%)	12 (29.3)	9 (23.1)
1 500 mg IV kull ġimagħtejn	n (%)	2 (4.9)	0
Nisa	n (%)	27 (65.9)	22 (56.4)
Żmien mid-dijanjsi ta' PNH (snin) sa Jum -28	Medja (SD)	8.7 (7.4)	11.4 (9.7)
Livell ta' emoglobina (g/dL)	Medja (SD)	8.7 (1.1)	8.7 (0.9)
Għadd ta' retikuloçiti ($10^9/L$)	Medja (SD)	218 (75.0)	216 (69.1)
Livell ta' LDH (U/L)	Medja (SD)	257.5 (97.6)	308.6 (284.8)
FACIT-Fatigue* totali	Medja (SD)	32.2 (11.4)	31.6 (12.5)
Numru ta' trasfużjonijiet fl-aħħar 12-il xahar qabel Jum -28	Medja (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)
Għadd ta' plejtlits meta sar l-iskrinjar ($10^9/L$)	Medja (SD)	167 (98.3)	147 (68.8)
Għadd ta' plejtlits meta sar l-iskrinjar <100 000/mm ³	n (%)	12 (29.3)	9 (23.1)
Għadd ta' plejtlits meta sar l-iskrinjar ≥100 000/mm ³	n (%)	29 (70.7)	30 (76.9)
Anemija aplastika fil-passat	n (%)	11 (26.8)	9 (23.1)
Sindrome majelodisplastiku fil-passat	n (%)	1 (2.4)	2 (5.1)

*FACIT-Fatigue titkejjel fuq skala ta' 0-52, b'valuri ogħla jindikaw inqas għeja.

Pegcetacoplan kien superjuri għal eculizumab għall-punt finali primarju ta' bidla fl-emoglobina mil-linja baži ($P < 0.0001$).

Figura 1. Bidla medja aġġustata fl-emoglobina (g/dL) mil-Linja Baži sa Ġimgha 16 f'APL2-302



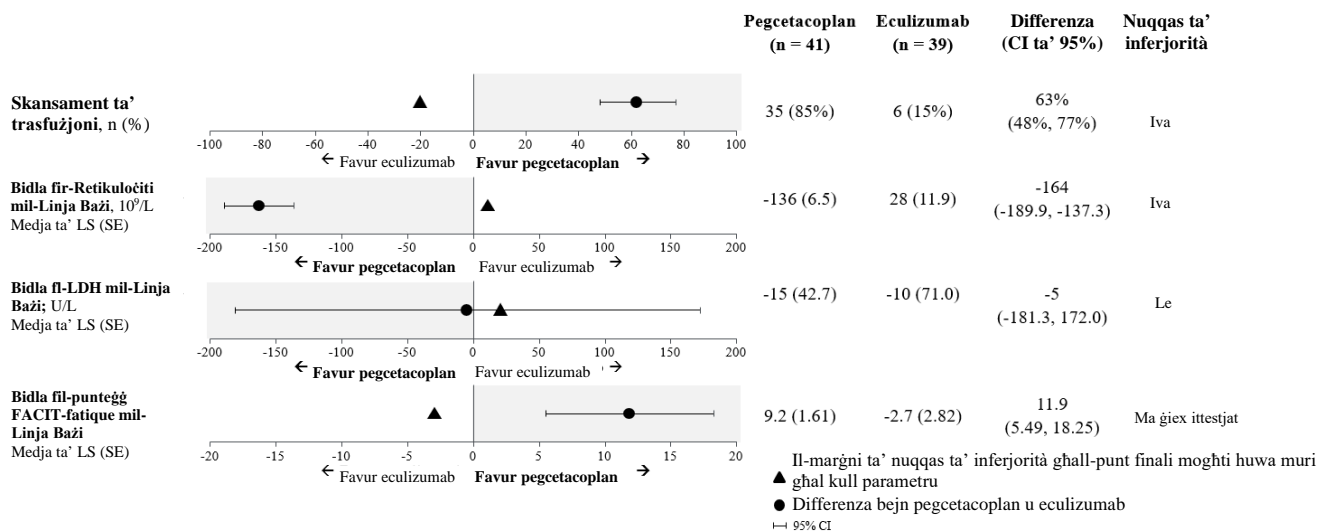
In-nuqqas ta' inferjorità ntwerfa fil-punti finali sekondarji ewlenin ta' evitar ta' trasfużjoni u bidla fl-ARC mil-linja baži.

In-nuqqas ta' inferjorità ma ntlahaqx fil-bidla fl-LDH mil-linja baži.

Minhabba ttestjar ġerarkiku, l-ittestjar statistiku għall-bidla mil-linja baži għall-puntegġ FACIT-Fatigue ma kienx ittestjat b'mod formali.

Il-medji aġġustati, id-differenza fit-trattament, l-intervalli ta' kunfidenza, u l-analizi statistiċi mwettqa għall-punti finali sekondarji ewlenin huma murija fil-Figura 2.

Figura 2. Analizi tal-punti finali sekondarji ewlenin f'APL2-302



Ir-riżultati kienu konsistenti fl-analizi ta' appoġġ kollha tal-punti finali primarji u sekondarji ewlenin, inkluża d-data osservata kollha bid-data ta' wara t-trasfużjoni inkluża.

F'Ġimgha 16 in-normalizzazzjoni tal-emoglobina nkisbet f'34% tal-pazjenti fil-grupp ta' pegcetacoplan kontra 0% fil-grupp ta' eculizumab. In-normalizzazzjoni tal-LDH inkisbet f'71% tal-pazjenti fil-grupp ittrattat b'pegcetacoplan kontra 15% fil-grupp ta' eculizumab.

Total ta' 77 pazjent dahlu fl-OLP ta' 32 ġimgha, li matulu l-pazjenti kollha rċevew pegcetacoplan, li wassal għal esponiment totali sa 48 ġimgha. Ir-riżultati f'Ġimgha 48 ġeneralment kienu konsistenti ma' daww f'Ġimgha 16 u jappoġġjaw effikaċja sostnuta.

Studju f'pazjenti adulti li qatt ma hadu inibitur tal-kumplement (APL2-308)

L-Istudju APL2-308 kien studju open-label, ikkontrollat, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali li rreġistra pazjenti b'PNH li qatt ma kienu ġew ittrattati bi kwalunkwe inibitur tal-kumplement fit-3 xhur qabel ir-registrazzjoni u b'livelli ta' emoglobina inqas mil-limitu l-aktar baxx tan-normal (LLN, *lower limit of normal*). Pazjenti eliġibbli kienu magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu pegcetacoplan jew kura ta' appoġġ (eż., trasfużjonijiet, kortikosteroidi, supplimenti bħal hadid, folate, u vitamina B12), li minn hawn 'il quddiem issir referenza għalihom bħala l-grupp ta' kontroll matul il-perjodu ta' trattament ta' 26 ġimgha.

L-għażla b'mod każwali kienet stratifikata fuq il-baži tan-numru ta' trasfużjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmm ippakkjati (PRBC, *packed red blood cells*) fit-12-il xahar qabel Jum -28 (<4; ≥4). Fi kwalunkwe punt waqt l-istudju, pazjent assenjat għall-grupp ta' kontroll li kellu livelli ta' emoglobina ≥2 g/dL taht il-linja baži jew li ppreżenta ruħu b'avveniment tromboemboliku assoċjat ma' PNH, skont il-protokoll kien jista' jaqleb għal pegcetacoplan għall-bqija tal-istudju.

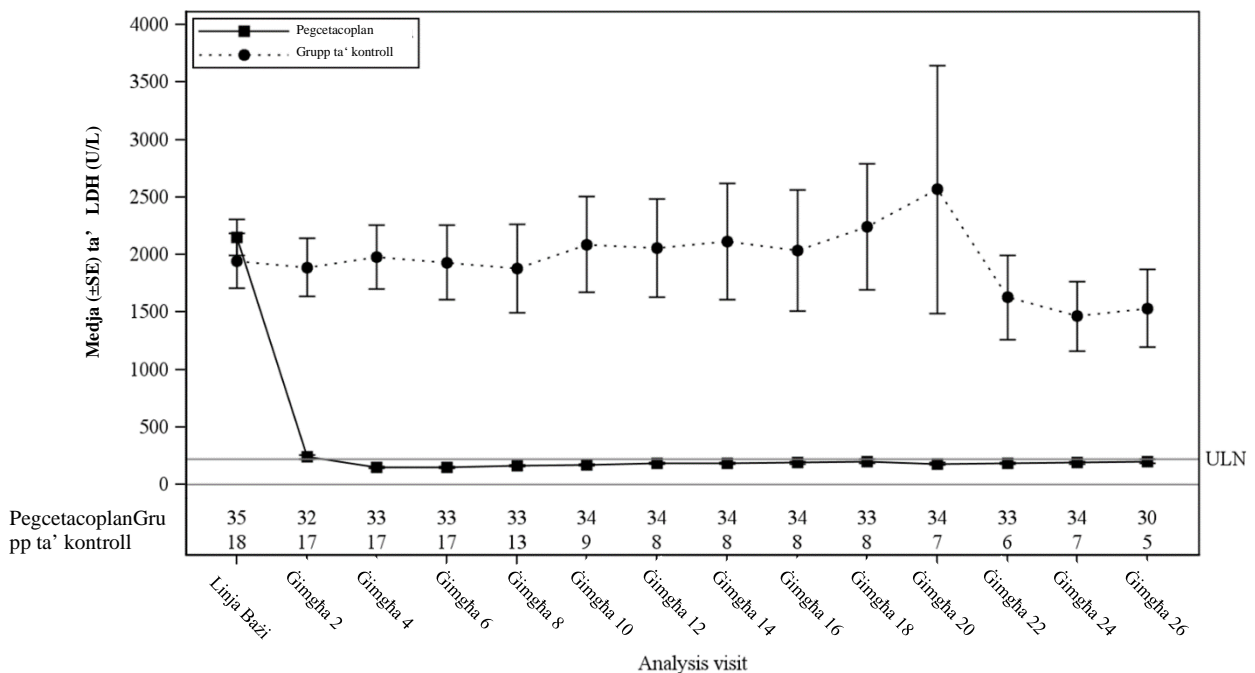
Għadd totali ta' 53 pazjent kienu magħżula b'mod każwali, 35 għal pegcetacoplan u 18-il pazjent għall-grupp ta' kontroll. Id-demografika u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi ġeneralment kienu bbilanċjati sew bejn il-gruppi ta' trattament. L-età medja kienet 42.2 snin fil-grupp ta' pegcetacoplan u 49.1 sena fil-grupp ta' kontroll. In-numru medju ta' trasfużjonijiet ta' PRBC fit-12-il xahar ta' qabel l-iskrinjar kien ta' 3.9 fil-grupp ta' pegcetacoplan u 5.1 fil-grupp ta' kontroll. Hames pazjenti f'kull grupp (14.3% fil-grupp ta' pegcetacoplan u 27.8% fil-grupp ta' kontroll) kellhom storja medika ta' anemija aplastika. Valuri oħra fil-linja bażi kienu kif ġej: livelli medji ta' emoglobina fil-linja bażi (grupp ta' pegcetacoplan: 9.4 g/dL vs. grupp ta' kontroll; 8.7 g/dL), ARC (grupp ta' pegcetacoplan: $230.2 \times 10^9/L$ vs. grupp ta' kontroll: $180.3 \times 10^9/L$), LDH (grupp ta' pegcetacoplan: 2151.0 U/L vs. grupp ta' kontroll: 1945.9 U/L) u għadd ta' plejtlits (grupp ta' pegcetacoplan: $191.4 \times 10^9/L$ vs. grupp ta' kontroll: $125.5 \times 10^9/L$). Hdx minn 18-il pazjent magħżula b'mod każwali għall-grupp ta' kontroll qalbu għal pegcetacoplan għaliex il-livelli ta' emoglobina tagħhom naqsu b' ≥ 2 g/dL taħt il-linja bażi. Mit-53 pazjent magħżula b'mod każwali, 52 (97.8%) irċewew terapija b'antibijotiku bhala profilassi skont il-linji gwida lokali tal-preskrizzjoni.

Il-punti finali primarji u sekondarji tal-effikaċja ġew evalwati f'Ġimgħa 26. Iż-żewġ punti finali koprimarji tal-effikaċja kienu l-istabbilizzazzjoni tal-emoglobina, definita bhala l-evitar ta' tnaqqis ta' >1 g/dL fil-koncentrazzjoni ta' emoglobina mil-linja bażi fin-nuqqas ta' trasfużjoni, u l-bidla fil-koncentrazzjoni ta' LDH mil-linja bażi.

Fil-grupp ittrattat b'pegcetacoplan, 30 minn 35 pazjent (85.7%) kisbu stabbilizzazzjoni tal-emoglobina kontra 0 pazjenti fil-grupp ta' kontroll. Id-differenza aġġustata bejn pegcetacoplan u l-grupp ta' kontroll kienet ta' 73.1% (CI ta' 95%, 57.2% sa 89.0%; $p < 0.0001$).

Il-bidliet fil-medja (SE) ta' least-square (LS) mil-linja bażi fil-koncentrazzjoni ta' LDH f'Ġimgħa 26 kienu -1870 U/L fil-grupp ittrattat b'pegcetacoplan kontra -400 U/L fil-grupp ta' kontroll ($p < 0.0001$). Id-differenza bejn pegcetacoplan u l-grupp ta' kontroll kienet ta' -1470 (CI ta' 95%, -2113 għal -827). Id-differenzi fit-trattament bejn il-grupp ta' pegcetacoplan u dak ta' kontroll kienu evidenti f'Ġimgħa 2 u nżammu sa Ġimgħa 26 (Figura 3). Il-koncentrazzjonijiet ta' LDH fil-grupp ta' kontroll baqgħu għoljin.

Figura 3. Koncentrazzjoni Medja (\pm SE) ta' LDH (U/L) maż-żmien skont il-grupp ta' trattament fl-istudju APL2-308



Għall-punti finali sekondarji tal-effikaċja ewlenin magħżula ta' rispons fl-emoglobina fin-nuqqas ta' trasfużjonijiet, il-bidla fil-livell ta' emoglobina, u l-bidla fl-ARC, il-grupp ittrattat b'pegcetacoplan wera differenza fit-trattament sinifikanti kontra l-grupp ta' kontroll (Tabella 3).

Tabella 3: Analizi tal-punti finali sekondarji ewlenin fl-istudju APL2-308

Parametru	Pegcetacoplan (N=35)	Grupp ta' kontroll (N=18)	Differenza (CI ta' 95%) valur p
Rispons fl-emoglobina fin-nuqqas ta' trasfuzjonijiet^a n (%)	25 (71%)	1 (6%)	54% (34%, 74%) p < 0.0001
Bidla mil-linja baži sa Ġimgha 26 fil-livell tal-emoglobina (g/dL) Medja ta' LS (SE)	2.9 (0.38)	0.3 (0.76)	2.7 (1.0, 4.4)
Bidla mil-linja baži sa Ġimgha 26 fl-ARC (10⁹/L) Medja ta' LS (SE)	-123 (9.2)	-19 (25.2)	-104 (-159, -49)

^a Ir-rispons fl-emoglobina kien definiti bħala żieda ta' ≥ 1 g/dL fl-emoglobina mil-linja baži f'Ġimgha 26. ARC = Absolute reticulocyte count (Għadd assolut ta' retikuloċiti), CI = Confidence interval (Intervall ta' kunfidenza), LS = Least square, SE = Standard error (Żball standard)

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'ASPAVELI f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f'emoglobinurja parossismali matul il-lejl (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Pegcetacoplan jingħata permezz ta' infużjoni taht il-ġilda u jiġi assorbit gradwalment fiċ-ċirkolazzjoni sistemika b' T_{max} medjan bejn 108 u 144 siegħa (4.5 sa 6.0 ijiem) wara doża waħda taht il-ġilda lil voluntiera f'sahhithom. Konċentrazzjonijiet fis-serum fi stat fiss wara dożaġġ ta' 1 080 mg darbtejn fil-ġimgha f'pazjenti b'PNH intlahqu bejn wiehed u iehor 4 sa 6 ġimghat wara l-ewwel doża. F'pazjenti li kienu hađu inibitur tal-kumplement fil-passat (I-Istudju APL2-302), il-konċentrazzjonijiet medji ġeometriċi (%CV) fi stat fiss fis-serum varjaw minn 655 (18.6%) u 706 (15.1%) $\mu\text{g/mL}$ f'pazjenti ttrattati għal 16-il ġimgha. Il-konċentrazzjonijiet fi stat fiss fil-pazjenti (n=22) li komplew jirċievu pegcetacoplan sa Ġimgha 48 kienu 623 $\mu\text{g/mL}$ (39.7%), li jindikaw konċentrazzjonijiet terapewtiċi sostenibbli ta' pegcetacoplan sa Ġimgha 48. F'pazjenti li qatt ma kienu hađu inibitur tal-kumplement qabel (I-Istudju APL2-308) il-konċentrazzjoni medja ġeometrika (%CV) fi stat fiss fis-serum f'Ġimgha 26 kienet 744 $\mu\text{g/mL}$ (25.5%) b'dożaġġ ta' darbtejn fil-ġimgha. Il-bijodisponibilità ta' doża taht il-ġilda ta' pegcetacoplan hija stmata li hija 76% abbaži ta' analiżi PK tal-popolazzjoni.

Distribuzzjoni

Il-volum medju (%CV) ta' distribuzzjoni ta' pegcetacoplan huwa madwar 3.98 L (32%) f'pazjenti b'PNH abbaži ta' analiżi PK tal-popolazzjoni.

Metaboliżmu/eliminazzjoni

Abbaži tal-istruttura tiegħu ta' PEGylated peptide, il-metaboliżmu ta' pegcetacoplan huwa mistenni li jseħh permezz ta' mogħdijiet kataboliċi u li jiġi degradat f'peptidi żgħar, aċidi amminici, u PEG. Ir-riżultati ta' studju radjutikkettat fuq xadini cynomolgus jissuġġerixxu li r-rotta primarja ta' eliminazzjoni tal-parti ttikkettata tal-peptide hija permezz ta' tnehhija fl-awrina. Għalkemm l-eliminazzjoni ta' PEG ma ġietx studjata, huwa magħruf li jgħaddi minn tnehhija mill-kliewi.

Pegcetacoplan ma wera l-ebda inibizzjoni jew induzzjoni tal-isoformi tal-enzima CYP ittestjati kif muri mir-riżultati ta' studji *in vitro*. Pegcetacoplan la kien sottostrat u lanqas inibitur tat-trasportaturi tal-assorbiment jew tal-effluss fil-bniedem.

Wara dożaġġ multiplu ta' pegcetacoplan taht il-ġilda f'pazjenti b'PNH, it-tnehhija medja (%CV) hija ta' 0.015 L/siegħa (30%) u l-half-life medjana effettiva tal-eliminazzjoni ($t_{1/2}$) hija ta' 8.6 ijiem kif stmat mill-analiżi PK tal-popolazzjoni.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-esponiment ta' pegcetacoplan jizdied b' mod proporzjonali għad-doża minn 45 sa 1 440 mg.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma gie identifikat l-ebda impatt tal-età (19-81 sena), razza jew sess tal-persuna fuq il-farmakokinetika ta' pegcetacoplan abbażi tar-rizultati tal-analiżi PK tal-popolazzjoni.

Mqabbla ma' pazjenti ta' referenza b'piż tal-ġisem ta' 70 kg, il-koncentrazzjoni medja fi stat fiss hija mistennija li tkun madwar 20% oġhla f' pazjenti b'piż tal-ġisem ta' 50 kg. Pazjenti li jiżnu 40 kg huma mbassra li jkollhom koncentrazzjoni medja ta' 45% oġhla. Hemm disponibbli *data* minima dwar il-profil tas-sigurtà ta' pegcetacoplan għal pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 50 kg.

Anzjani

Għalkemm ma kienx hemm differenzi evidenti relatati mal-età osservati f' dawn l-istudji, in-numru ta' pazjenti b'età ta' 65 sena jew aktar mhux biżżejjed biex jiġi determinat jekk dawn jirrispondux b' mod differenti minn pazjenti iżgħar. Ara sezzjoni 4.2.

Indeboliment tal-kliewi

Fi studju ta' 8 pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi, definit bħala tnehhija tal-kreatinina (CrCl, *creatinine clearance*) ta' inqas minn 30 mL/min bl-użu tal-formula Cockcroft-Gault (b'4 pazjenti b'valuri ta' inqas minn 20 mL/min), l-indeboliment tal-kliewi ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' 270 mg ta' pegcetacoplan. Hemm *data* minima dwar pazjenti b'PNH b'indeboliment tal-kliewi li ngħataw id-doża klinika ta' 1 080 mg darbtejn fil-ġimgħa. M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli dwar l-użu ta' pegcetacoplan f' pazjenti b'ESRD li jehtiegu emodjalisi. Ara sezzjoni 4.2.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif *in vitro* u *in vivo* dwar it-tossikoloġija ma juri l-ebda effett tossiku ta' tħassib speċjali għall-bnedmin. L-effetti osservati fl-annimali f'livelli ta' esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniku huma deskritti hawn taht. Dawn l-effetti ma ġewx osservati fi studji kliniċi.

Riproduzzjoni fl-annimali

It-trattament b'Pegcetacoplan ta' xadini cynomolgus tqal b'doża taht il-ġilda ta' 28 mg/kg/jum (2.9 darbiet is- C_{max} tal-bniedem fi stat fiss) mill-perjodu tat-tqala sat-twelid wassal għal żieda statistikament sinifikanti ta' abort spontanju jew ta' frieh imwielda mejta. Ma kienx osservat effett tossiku fuq l-omm jew effetti teratoġeniċi fi frieh imwielda fi żmienhom. Barra minn hekk, ma kinux osservati effetti fuq l-iżvilupp fil-frieh sa 6 xhur wara t-twelid. Esponiment sistemiku għal pegcetacoplan kien osservat f'feti ta' xadini ttrattati b'28 mg/kg/jum mill-perjodu tal-organogenezi u matul it-tieni trimestru kollu, iżda l-esponiment kien minimu (inqas minn 1%, u mhux farmakoloġikament sinifikanti).

Karċinogenezi

Ma twettqux studji fit-tul b'pegcetacoplan dwar il-karċinogenezi fl-annimali.

Ġenotossicità

Pegcetacoplan ma kienx mutageniku meta gie ttestjat f'assays *in vitro* ta' mutazzjoni inversa fil-batterja (Ames) u ma kienx ġenotossiku f'assay *in vitro* f'ċelluli TK6 tal-bnedmin jew f'assay *in vivo* tal-mikronukleu fil-ġrieden.

Tossikoloġija fl-annimali

Twettqu studji b'doži ripetuti fil-fniek u xadini cynomolgus b'doži ta' kuljum ta' pegcetacoplan taht il-ġilda sa 7 darbiet id-doża tal-bniedem (1 080 mg darbtejn fil-ġimgħa). Sejbiet istoloġiċi fiż-żewġ speċijiet inkludew vakwolazzjoni epiteljali u infiltrati ta' makrofaġi vakwolati f'ħafna tessuti dipendenti mid-doża. Dawn is-sejbiet ġew assoċjati ma' doži kumulattivi kbar ta' PEG ta' katina twila f'prodotti mediċinali PEGylated oħra mqiegħda fis-suq, kienu mingħajr konsegwenza klinika, u ma

kinux ikkunsidrati bhala avversi. Ir-riversibilita ma ntwerietx fl-istudji fl-animali b'pegcetacoplan wara xahar u ma gietx evalwata ghal zmien itwal. *Data* mil-letteratura tissuggerixxi r-riversibilita tal-vakwoli tal-PEG.

Degenerazzjoni tat-tubuli tal-kliewi kienet osservata fuq livell mikroskopiku fiz-żewg speċijiet f'esponimenti (C_{max} u AUC) inqas minn jew komparabbli ghal dawk ghad-doza tal-bniedem u kienet minima u mhux progressiva bejn 4 gimgħat u 9 xhur ta' għoti ta' pegcetacoplan kuljum. Għalkemm ma gewx osservati sinjali ċari ta' disfunzjoni tal-kliewi fl-animali, is-sinifikat kliniku u l-konsegwenza funzjonali ta' dawn is-sejbiet mhumiex magħrufa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sorbitol (E 420)
Glacial acetic acid
Sodium acetate trihydrate
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigg (2°C – 8°C).
Aħżen fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kunjett tal-ħgieg tat-Tip I b'tapp (chlorobutyl), u sigill (aluminju) b'għatu li jitneħħa b'daqqa ta' saba' (polypropylene) fih 54 mg/mL ta' soluzzjoni sterili.

Kull pakkett wieħed fih kunjett wieħed.

Pakkett multiplu fih 8 kunjetti (8 pakketti ta' 1).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

ASPAVELI huwa disponibbli bhala soluzzjoni lesta għall-użu f'kunjetti li jintużaw darba biss. Minħabba li s-soluzzjoni ma fiha l-ebda preservattiv, dan il-prodott mediċinali għandu jingħata bhala infużjoni immedjament wara li tiġi ppreparata s-siringa.

ASPAVELI huwa soluzzjoni milwiema ċara, bla kulur sa kemxejn safranija. M'għandux jintuża, jekk il-likwidu jidher imdardar, ikun fih xi frak, jew ikun isfar skur.

Dejjem halli l-kunjett jilħaq it-temperatura tal-kamra għal madwar 30 minuta qabel l-użu.

Nehhi l-ghatu protettiv li jitnehha b'daqqa ta' saba' mill-kunjett biex tesponi l-porzjon ċentrali tat-tapp griż tal-lasktu tal-kunjett. Naddaf it-tapp b'imselha ġdida tal-alkoħol u ħalli t-tapp jinxef. Tużax jekk l-ghatu protettiv li jitnehha b'daqqa ta' saba' ikun nieqes jew ikollu xi ħsara.

Għażla 1: Jekk tuża apparat biex titrasferixxi mingħajr labra (bħal adapter tal-kunjett), segwi l-istruzzjonijiet ipprovduti mill-manifattur tal-apparat.

Għażla 2: Jekk it-trasferiment isir bl-użu ta' labra biex titrasferixxi u siringa, segwi l-istruzzjonijiet ta' hawn taħt:

- Waħhal labra sterili biex titrasferixxi ma' siringa sterili.
- Iġbed il-plaġer lura biex timla s-siringa bl-arja, li għandu jkun madwar 20 mL.
- Kun żgur li l-kunjett huwa f'pożizzjoni wieqfa. Iddawwarx il-kunjett ta' taħt fuq.
- Daħhal is-siringa mimlija bl-arja bil-labra biex titrasferixxi mwaħħla f'nofs it-tapp tal-kunjett.
- Biex tevita li jiffurmaw bżieġaq tal-arja l-ponta tal-labra biex titrasferixxi m'għandhiex tkun fis-soluzzjoni.
- Imbotta l-arja mis-siringa għal ġewwa l-kunjett bil-mod. Dan se jinjetta l-arja mis-siringa għal ġewwa l-kunjett.
- Aqleb il-kunjett ta' taħt fuq.
- Bil-ponta tal-labra biex titrasferixxi fis-soluzzjoni, iġbed il-plaġer bil-mod biex timla s-siringa bil-likwidu kollu.
- Nehhi s-siringa mimlija u l-labra biex titrasferixxi mill-kunjett.
- M'għandekx terġa' tpoġġi l-ghatu lura fuq il-labra biex titrasferixxi. Ħoll il-labra u armiha fil-kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta.

Segwi l-istruzzjonijiet tal-manifattur tal-apparat biex tipprepara l-pompa tal-infużjoni u l-pajp.

Partijiet potenzjali fejn tista' tingħata l-infużjoni jinkludu l-addome, il-koxox, il-ġenbejn jew in-naħa ta' fuq tad-dirġajn. Ibdel is-siti tal-infużjoni minn infużjoni għall-oħra. Jekk hemm siti tal-infużjoni multipli, dawn għandhom ikunu mill-inqas 7.5 cm 'il bogħod minn xulxin.

Il-ħin tipiku tal-infużjoni huwa ta' madwar 30 minuta (jekk jintużaw żewġ siti) jew madwar 60 minuta (jekk jintuża sit wiehed).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Diċembru 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
112 51 Stockholm
L-Iżvezja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' ASPAVELI f'kull Stat Membru d-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u d-disinn tal-programm edukattiv ta' distribuzzjoni kkontrollata, inklużi l-mezzi ta' komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspekk ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv ta' distribuzzjoni kkontrollata għandu l-mira li:

- Jiżgura li l-pazjenti rċevew tilqim kontra *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, u *H. influenzae* mill-inqas ġimagħtejn qabel ma jinbeda t-ttrattament b' ASPAVELI
- Jiżgura li pazjenti li ma jistgħux jistennew ġimagħtejn qabel ma jinbeda t-ttrattament b' ASPAVELI jirċievu antibijotiċi ta' spettru wiesgħa sa ġimagħtejn wara li jirċievu l-vaċċini

- Jiżgura li ASPAVELI jinghata biss wara konferma bil-miktub li l-pazjent irċieva tilqima kontra *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, u *H. Influenzae* u/jew qed jirċievi antibijotiku profilattiku skont il-linji gwida nazzjonali
- Jiżgura li min jagħti r-riċetti għall-mediċina jew l-ispizjara jirċievu tfakkiriet kull sena għal tilqim obbligatorju mill-ġdid skont il-linji gwida nazzjonali attwali dwar it-tilqim (inklużi *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, u *H. influenzae*)
- Jipprovdi informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi ta' infezzjonijiet serji lill-fornituri tal-kura tas-saħħa u pazjenti
- Jiżgura li min jagħti r-riċetti għall-mediċina jipprovdi fuljett ta' taġhrif u kard tal-pazjent lill-pazjenti u jispjega r-riskji prinċipali ta' ASPAVELI billi juża dawn il-materjali
- Jiżgura li pazjenti li jesperjenzaw sintomi ta' infezzjonijiet serji jfittxu trattament mediku ta' emerġenza u jipprezentaw il-kard tal-pazjent taġħhom lill-fornitur tal-kura ta' emerġenza
- Jeduka lil min jagħti r-riċetti għall-mediċina u lill-pazjenti dwar ir-riskju ta' IVH wara t-twaqqif tal-prodott mediċinali u l-ittardjar tal-ġhoti u l-bżonn li jinżamm it-trattament b'inibitur effettiv tal-kumplement
- Jeduka lil dawk li jagħtu r-riċetta għall-mediċina dwar ir-riskju ta' effetti potenzjali fit-tul ta' akkumulazzjoni tal-PEG u r-rakkomandazzjoni li jsir monitoraġġ kif indikat klinikament, inkluż permezz ta' ttestjar tal-laboratorju.

Il-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn ASPAVELI jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha u l-pazjenti/il-persuni li jieħdu ħsiebhom kollha li huma mistennija jippreskrivu u jużaw ASPAVELI jkollhom aċċess għal/jinghataw il-pakkett edukattiv li ġej:

- Materjal edukattiv għat-tabib
- Pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent

Materjal edukattiv għat-tabib:

- L-SmPC
- Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa
- Kard tal-pazjent

• Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

- It-trattament b' ASPAVELI jista' jżid ir-riskju ta' infezzjonijiet serji b' batterji inkapsulati.
- Il-ħtieġa li l-pazjenti jiġu mlaqqma kontra *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, u *H. influenzae* u/jew jirċievu profilassi b' antibijotici.
- Tfakkira kull sena għal tilqim obbligatorju mill-ġdid (skont il-linji gwida nazzjonali attwali dwar it-tilqim).
- Ir-riskju ta' IVH wara t-twaqqif u l-posponiment tal-ġhoti tal-prodott mediċinali, il-kriterji taġħha, il-monitoraġġ meħtieġ wara t-trattament, u l-immaniġġjar propost taġħha.
- Ir-riskju ta' effetti potenzjali fit-tul ta' akkumulazzjoni tal-PEG u r-rakkomandazzjoni li jsir monitoraġġ kif indikat klinikament, inkluż permezz ta' ttestjar tal-laboratorju.
- Il-ħtieġa li tinghata informazzjoni lill-pazjenti/lill-persuni li jieħdu ħsiebhom dwar dan li ġej:
 - ir-riskji tat-trattament b' ASPAVELI
 - is-sinjali u s-sintomi ta' infezzjonijiet serji, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, u x'azzjoni għandha tittiehed
 - il-gwida għall-pazjenti/persuni li jieħdu ħsiebhom u l-kontenut taġħha
 - il-ħtieġa li jzommu il-kard tal-pazjent magħhom u li jgħidu lil kull professjonist tal-kura tas-saħħa li huwa/hija qed jirċievi/tirċievi trattament b' ASPAVELI
 - il-ħtieġa ta' tilqim/profilassi antibijotika
 - ir-registrazzjoni fl-PASS, *post-authorisation safety study*)
- Istruzzjonijiet dwar kif għandhom jiġu ttrattati avvenimenti avversi possibbli.
- Informazzjoni dwar il-PASS, l-importanza li wieħed jikkontribwixxi għal studju bħal dan, u kif iddaħħal il-pazjenti.
- Rimarki dwar l-importanza ta' rappurtar dwar reazzjonijiet avversi speċifiċi, jiġifieri: infezzjonijiet serji, reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva, u riskju ta' IVH wara li jitwaqqaf il-prodott mediċinali.

- **Kard tal-pazjent:**

- Messaġġ ta' twissija għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jittrattaw lill-pazjenti fi kwalunkwe hin, inkluż f'kondizzjonijiet ta' emerġenza, li l-pazjent qed juża ASPAVELI.
- Sinjali jew sintomi tal-infezzjonijiet serji u twissija biex tfittex attenzjoni immedjata minn professjonist tal-kura tas-saħħa jekk dawn t'hawn fuq ikunu preżenti.
- Dettalji tal-kuntatt ta' min jippreskrivi ASPAVELI.

Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent:

- Fuljett ta' informazzjoni għall-pazjent
- Gwida għall-pazjent/persuna li tiehu hsiebu

- **Gwida għall-pazjent/persuna li tiehu hsiebu:**

- It-trattament b' ASPAVELI jista' jżid ir-riskju ta' infezzjonijiet serji kkawżati minn batterji inkapsulati, reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva, u riskju ta' IVH wara li jitwaqqaf il-prodott mediċinali.
- Deskrizzjoni tas-sinjali u s-sintomi ta' infezzjonijiet serji, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, IVH wara t-twaqqif tal-prodott mediċinali, u l-htieġa li tfittex kura ta' emerġenza fl-eqreb sptar.
- L-importanza ta' tilqim qabel it-trattament b' ASPAVELI u/jew li tirċievi profilassi permezz ta' antibijotiċi.
- Tfakkira ta' kull sena dwar tilqim obligatorju mill-ġdid (skont il-linji gwida nazzjonali attwali dwar it-tilqim).
- Deskrizzjoni dettaljata tal-modalitajiet użati għall-ghoti ta' ASPAVELI mill-pazjent innifsu.
- Rakkomandazzjoni għall-użu ta' kontraċezzjoni effettiva f'nisa li jistgħu joħorgu tqal.
- Rimarki dwar l-importanza li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi speċifiċi, jiġifieri: infezzjonijiet serji, reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva, u riskju ta' IVH wara li jitwaqqaf il-prodott mediċinali.
- Istruzzjonijiet dwar kif tara l-vidjow dwar it-trattament mill-pazjent innifsu fuq kwalunkwe apparat konness mal-internet.
- Reġistrazzjoni fil-PASS.

Tfakkira ta' kull sena dwar tilqim obligatorju mill-ġdid

Il-MAH għandu jibgħat kull sena lill-persuni li jagħtu r-riċetti għall-medicina jew lill-ispizjara li jippreskrivu/iqassmu ASPAVELI, tfakkira sabiex min jagħti r-riċetti għall-medicina/l-ispizjar/a jiċċekkjaw jekk huwiex meħtieġ tilqim mill-ġdid kontra *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, u *H. influenzae* għall-pazjenti tiegħu/tagħha li qed jiġu ttrattati b' ASPAVELI, skont il-linji gwida nazzjonali dwar it-tilqim.

Sistema għad-distribuzzjoni kkontrollata

Il-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn ASPAVELI jitqiegħed fis-suq, tkun fis-seħħ sistema immirata biex tikkontrolla d-distribuzzjoni lil hinn mil-livell ta' miżuri ta' rutina għall-minimizzazzjoni tar-riskji. Ir-rekwiżit li ġej jeħtieġ li jiġi sodisfatt qabel ma jingħata l-prodott.

- Sottomissjoni ta' konferma bil-miktub, jew ekwivalenti kif permess mil-legiżlazzjoni nazzjonali, li l-pazjent huwa mlaqqam kontra *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, u *H. influenzae* u/jew li qed jirċievi trattament profilattiku permezz ta' antibijotiċi skont il-linji gwida nazzjonali dwar it-tilqim.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA LI FIHA KUNJETT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ASPAVELI 1 080 mg soluzzjoni għall-infużjoni
pegcetacoplan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 20 mL fih 1 080 mg pegcetacoplan (54 mg/mL)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sorbitol, glacial acetic acid, sodium acetate trihydrate, sodium hydroxide, u ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba waħda biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigg.
Aħżen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1595/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ASPAVELI 1 080 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA LI FIHA 8 KUNJETTI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ASPAVELI 1 080 mg soluzzjoni għall-infużjoni
pegcetacoplan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 20 mL fih 1 080 mg pegcetacoplan (54 mg/mL)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sorbitol, glacial acetic acid, sodium acetate trihydrate, sodium hydroxide, u ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni
8 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba waħda biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg.
Ahžen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1595/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ASPAVELI 1 080 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' ĠEWWA
KARTUNA TA' ĠEWWA LI FIHA KUNJETT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ASPAVELI 1 080 mg soluzzjoni għall-infużjoni
pegcetacoplan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 20 mL fih 1 080 mg pegcetacoplan (54 mg/mL)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett wiehed. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba waħda biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.
Ahżen fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1595/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ASPAVELI 1 080 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ASPAVELI 1 080 mg soluzzjoni għall-infużjoni
pegcetacoplan
Użu għal taħt il-ġilda.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

20 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Jekk inti qed taqleb għal ASPAVELI minn tip ieħor ta' mediċina għal PNH, imsejha inibitur ta' C5, għandek tiegħu ASPAVELI flimkien mad-doża kurrenti tiegħek tal-inibitur ta' C5 kif preskritt għal 4 ġimgħat. Wara 4 ġimgħat għandek tiegħu l-inibitur ta' C5 tiegħek.

Id-doża jew l-intervall tad-dożaġġ m'għandhomx jinbidlu mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tiegħek għal 1 080 mg kull tielet jum (eż., Jum 1, Jum 4, Jum 7, Jum 10, Jum 13, u aktar) jekk xieraq. Jekk taħseb li nsejt tiegħu doża, kellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun.

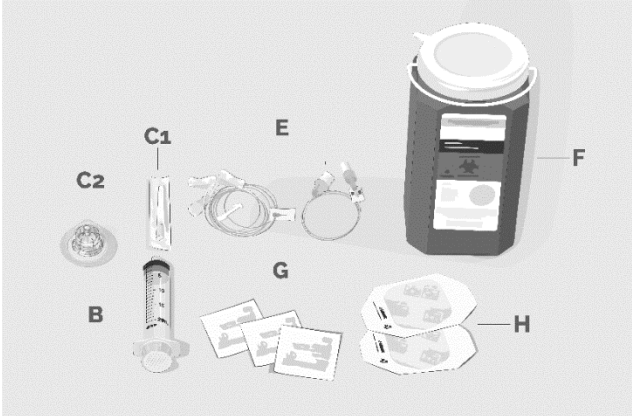

Mod ta' kif u mnejn jingħata

ASPAVELI huwa maħsub biex jingħata bħala infużjoni (dripp) taħt il-ġilda bl-użu ta' pompa tal-infużjoni. L-ewwel doži tiegħek tal-mediċina jingħatawlek minn professjonisti tal-kura tas-saħħa fi klinika jew ċentru tat-trattament. Jekk it-trattament imur tajjeb, it-tabib tiegħek jista' jiddiskuti miegħek il-possibbiltà li tagħti l-mediċina lilek innifsek inti stess id-dar. Jekk dan ikun xieraq, professjonist tal-kura tas-saħħa se jharrġek jew lill-persuna li tiegħu hsiebek dwar kif għandha tingħata l-infużjoni.

Rata(i) tal-infużjoni

Il-hin tipiku tal-infużjoni huwa madwar 30 minuta jekk tuża 2 siti tal-infużjoni jew madwar 60 minuta jekk tuża sit wieħed. L-infużjoni għandha tinbeda minnufih (u titlesta fi żmien sagħtejn wara li tiġi ppreparata s-siringa) wara li dan il-prodott mediċinali jingħbed fis-siringa.

Istruzzjonijiet għall-użu

<p>Pass 1</p>	<p>Ipprepara għall-infużjoni Qabel ma tibda:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nehhi kartuna b'kunjett wiehed mill-frigġ. Żomm il-kunjett fil-kartuna f'temperatura tal-kamra u hallih jishon għal madwar 30 minuta. <ol style="list-style-type: none"> a. Tippruvax thaffef il-proċess biex jishon bl-użu ta' microwave jew kwalunkwe sors ieħor ta' shana. 2. Sib post ċatt u mdawwal sewwa fejn taħdem, bħal mejda. 3. Iġbor il-provvisti tiegħek (Figura 1): <ol style="list-style-type: none"> A. Sistema ta' pompa tal-infużjoni b'siringa u l-istruzzjonijiet tal-manifattur (mhux murija) B. Siringa kompatibbli C1. Labra biex titrasferixxi JEW C2. Apparat biex titrasferixxi mingħajr labra biex tiġbed il-prodott mill-kunjett D. Sett tal-infużjoni (mhux muri; ivarja skont l-istruzzjonijiet tal-manifattur tal-apparat) E. Pajp tal-infużjoni u Y-connector (jekk meħtieġ) F. Kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta G. Imsielah bl-alkoħol H. Garża u tejp, jew dressing trasparenti <p>Naddaf sew il-wiċċ fejn se taħdem b'imselha bl-alkoħol.</p> <p>Aħsel idejk sew bis-sapun u l-ilma. Nixxef idejk.</p>	<p>Figura 1 Eżempju tal-Provvisti</p> 
<p>Pass 2</p>	<p>Iċċekkja l-kunjett u l-likwidu Nehhi l-kunjett mill-kartuna. Spezzjona l-likwidu fil-kunjett b'attenzjoni. ASPAVELI huwa likwidu ċar, bla kulur sa kemxejn safrani. Iċċekkja għal frak jew bidliet fil-kulur (Figura 2).</p> <p>Tużax il-kunjett jekk:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il-likwidu jidher imdardar, fih xi frak, jew huwa ta' lewn isfar skur. • L-ghatu protettiv li jitneħħa b'daqqa ta' saba' jkun nieqes jew ikollu xi hsara. • Id-data ta' skadenza (EXP) fuq it-tikketta tkun għaddiet. 	<p>Figura 2</p> 

Pass 3**Ipprepara u imla s-siringa**

Nehhi l-ghatu protettiv li jitnehha b'daqqa ta' saba' mill-kunjett biex tesponi l-porzjon centrali tat-tapp griz tal-lasktu tal-kunjett (Figura 3). Armi l-ghatu.

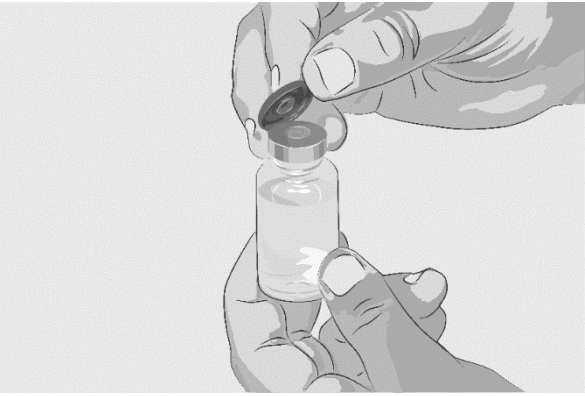
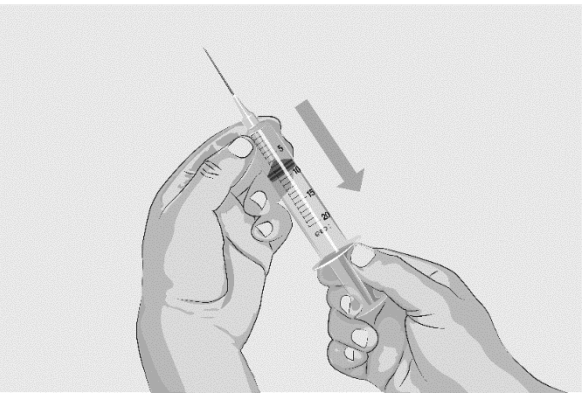
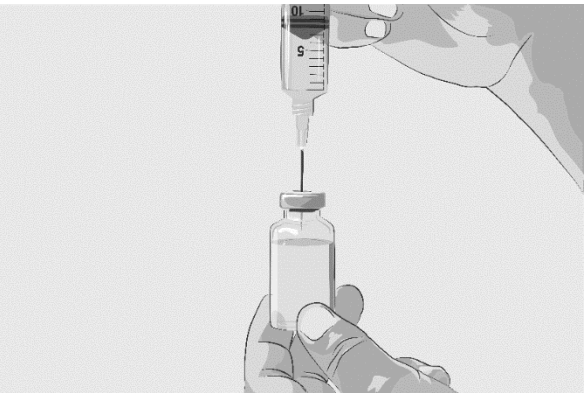
Naddaf it-tapp b'imselha gdida tal-alkohol u halli t-tapp jinxef.

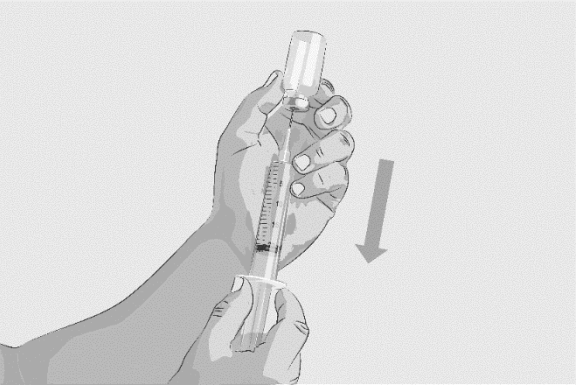
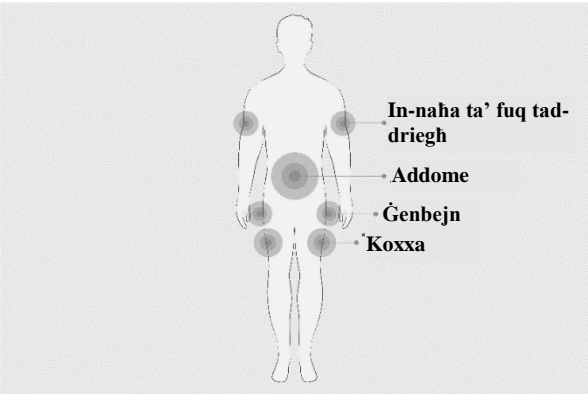
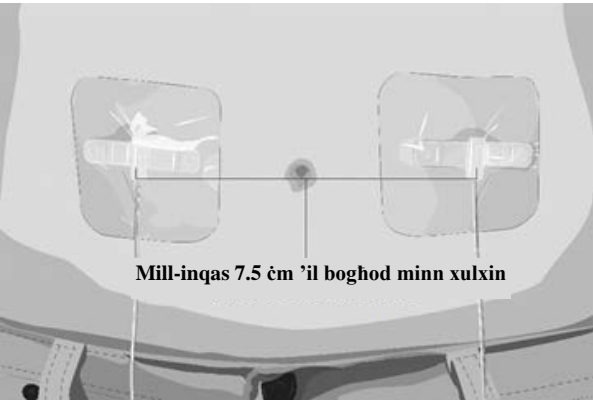
Ghażla 1: Jekk tuza apparat biex titrasferixxi minghajr labra (bhal adapter tal-kunjett), segwi l-istruzzjonijiet ipprovduti mill-manifattur tal-apparat.

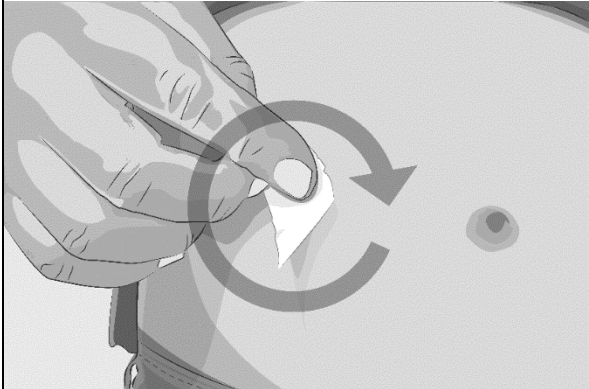
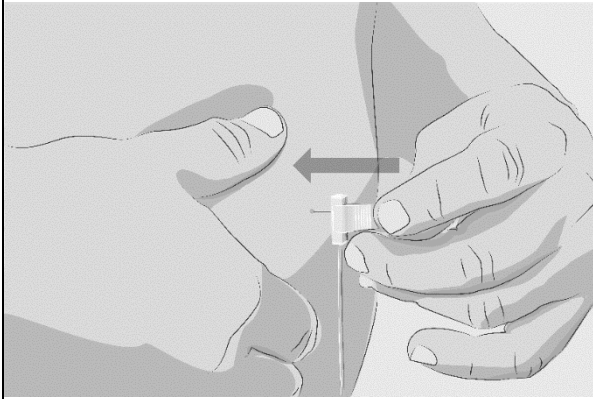
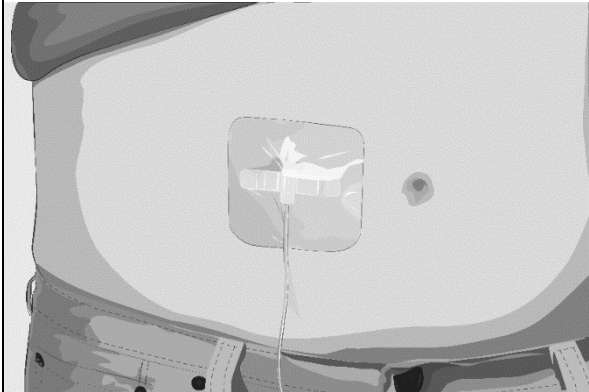
JEW


Ghażla 2: Jekk it-trasferiment isir bl-użu ta' labra biex titrasferixxi u siringa, segwi l-istruzzjonijiet ta' hawn taht:

- A. Wahhal labra sterili biex titrasferixxi ma' siringa sterili.
- B. Igbed il-planger lura biex timla s-siringa bl-arja, li ghandha tkun ta' madwar 20 mL (Figura 4).
- C. Kun zgur li l-kunjett huwa f'pozizzjoni wieqfa. IDDAWWARX il-kunjett ta' taht fuq. Dahhal is-siringa mimlija bl-arja bil-labra biex titrasferixxi mwaħħla f'nofs it-tapp tal-kunjett.
- D. Biex tevita li jinholqu bziezaq tal-arja l-ponta tal-labra biex titrasferixxi m'ghandhiex tkun fis-soluzzjoni. (Figura 5).
- E. Imbotta l-arja mis-siringa ghal gewwa l-kunjett bil-mod. Dan se jinjetta l-arja mis-siringa ghal gewwa l-kunjett.
- F. Dawwar il-kunjett ta' taht fuq (Figura 6).

Figura 3**Figura 4****Figura 5****Figura 6**

	<p>G. Bil-ponta tal-labra biex titrasferixxi fis-soluzzjoni iġbed il-planger bil-mod biex timla s-siringa bil-likwidu kollu (Figura 7).</p> <p>H. Neħhi s-siringa mimlija u l-labra biex titrasferixxi mill-kunjett.</p> <p>I. M'ghandekx terġa' tpoġġi l-ghatu lura fuq il-labra biex titrasferixxi. Holl il-labra u armiha fil-kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta.</p>	<p>Figura 7</p> 
<p>Pass 4</p>	<p>Ipprepara s-sistema tal-pompa tal-infużjoni b'siringa u l-pajp Iġbor il-provvisti tal-pompa tal-infużjoni u segwi l-istruzzjonijiet tal-manifattur tal-apparat biex tipprepara l-pompa tal-infużjoni u l-pajp.</p>	
<p>Pass 5</p>	<p>Ipprepara s-sit(i) tal-infużjoni</p> <p>A. Aghżel zona għall-infużjoni(jiet) fuq iż-żaqq (hlief għaż-zona ta' ħames centimetri madwar iż-żokkra), il-koxox, il-ġenbejn jew in-naħa ta' fuq ta' dirghajk (Figura 8).</p> <p>B. Uża sit(i) differenti minn dak/dawk li użajt għall-aħħar infużjoni tiegħek. Jekk hemm siti tal-infużjoni multipli, dawn għandhom ikunu mill-inqas 7.5 cm 'il bogħod minn xulxin. Ibdel is-siti tal-infużjoni bejn infużjoni u oħra (Figura 9).</p> <p>C. Evita ż-żoni tal-infużjoni li ġejjin:</p> <ol style="list-style-type: none"> Tagħtix l-infużjoni f'żoni fejn il-ġilda tkun delikata, imbenġla, ħamra jew iebsa. Evita tatwaġġi, ċikatriċi, jew stretch marks. 	<p>Figura 8</p>  <p>Figura 9</p>  <p>Mill-inqas 7.5 cm 'il bogħod minn xulxin</p>

	<p>D. Naddaf il-ġilda f'kull sit(i) tal-infużjoni b'inselha tal-alkoħol ġdida, billi tibda min-nofs u timxi 'il barra f' moviment ċirkolari (Figura 10).</p> <p>E. Halli l-ġilda tinxfef.</p>	<p>Figura 10</p> 
<p>Pass 6</p>	<p>Dahhal u wahhal il-labra/labrar tal-infużjoni</p> <p>A. Oqros il-ġilda ta' madwar is-sit tal-infużjoni (fejn behsiebek iddahhal il-labra) bejn is-saba' l-kbir u l-werrej. Dahhal il-labra fil-ġilda (Figura 11). Segwi l-istruzzjonijiet tal-manifattur tal-apparat dwar l-angolu tal-labra.</p> <p>B. Wahhal il-labra/labrar b' mod li ma tiċċaqlaqx/jiċċaqlaqx billi tuża garża sterili u tejp jew dressing trasparenti mqiegħda fuq is-sit(i) tal-infużjoni (Figura 12).</p>	<p>Figura 11</p>  <p>Figura 12</p> 
<p>Pass 7</p>	<p>Ibda l-infużjoni</p> <p>Segwi l-istruzzjonijiet tal-manifattur tal-apparat biex tibda l-infużjoni. Ibda l-infużjoni minnufih wara li tiġbed is-soluzzjoni fis-siringa.</p>	
<p>Pass 8</p>	<p>Lesti l-infużjoni</p> <p>Segwi l-istruzzjonijiet tal-manifattur tal-apparat biex tlesti l-infużjoni.</p>	
<p>Pass 9</p>	<p>Żomm record tal-infużjoni</p> <p>Żomm record tat-trattament tiegħek kif ordnat mill-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek.</p>	

<p>Pass 1 0</p>	<p>Naddaf</p> <p>A. Wara li l-infużjoni titlesta, nehhi d-dressing u oħroġ il-labra/labar bil-mod. Għatti s-sit tal-infużjoni bi dressing ġdida.</p> <p>B. Ifred is-sett tal-infużjoni minn mal-pompa u armih fil-kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta (Figura 13).</p> <p>C. Armi l-provvisti kollha li jintremew wara l-użu li ntuzaw kif ukoll kwalunkwe prodott mhux użat u l-kunjett vojti kif rakkomandat mill-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek.</p> <p>D. Naddaf u aħžen is-sistema ta' pompa tal-infużjoni b'siringa skont l-istruzzjonijiet tal-manifattur tal-apparat.</p>	<p>Figura 13</p> 
-----------------------------------	--	--

Jekk tinsa tuża ASPAVELI

Jekk tinsa tieħu doża, din għandha tittiehed malajr kemm jista' jkun; imbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin ippjanat tas-soltu.

Jekk tieqaf tuża ASPAVELI

PNH hija kondizzjoni li tibqa' tbatu biha tul ħajtek kollha u għalhekk huwa mistenni li se tuża din il-medicina għal żmien twil. Jekk tixtieq tieqaf tuża l-medicina, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek l-ewwel. Jekk tieqaf tieħu l-medicina f'daqqa, tista' tkun f'riskju li s-sintomi tiegħek imorru għall-aghhar.

Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament tiegħek b'din il-medicina, segwi l-istruzzjonijiet tiegħu dwar kif għandek tieqaf. It-tabib tiegħek se jissorveljak mill-qrib għal mill-inqas 8 ġimgħat wara li twaqqaf it-trattament għal kwalunkwe sinjal ta' qerda taċ-ċelluli ħomor tad-demem (emolisi) minhabba l-PNH. Sintomi jew problemi li jistgħu jseħħu minhabba l-qerda taċ-ċelluli ħomor tad-demem jinkludu:

- għeja
- qtugħ ta' nifs
- demm fl-awrina
- uġiġħ fiż-żona tal-istonku (addome)
- tnaqqis fin-numru tal-ghadd ta' ċelluli ħomor tad-demem tiegħek
- emboli tad-demem (trombozi)
- diffikultà biex tibra'
- disfunzjoni erettili fl-irġiel

Jekk għandek xi wiehed minn dawn is-sinjali u sintomi, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli miegħek u se jispjegalek ir-riskji u l-benefiċċji ta' ASPAVELI qabel it-trattament.

L-aktar effett sekondarju serju huwa infezzjoni serja.

Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi ta' infezzjoni li ġejjin (ara sezzjoni 2 "Sintomi ta' infezzjoni"), għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk m'intix ċert/a x'inhuma l-effetti sekondarji ta' hawn taht, staqsi lit-tabib tiegħek biex jispjegalek.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni: Dawn jinkludu ħmura (eritema), neffa, ħakk, tbengil u wġiġħ. Dawn ir-reazzjonijiet normalment jgħaddu fi ftit jiem.
- Infezzjoni tal-immieher, tal-gerżuma, jew fil-passaġġi tan-nifs (infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq)
- Dijarea
- Qerda taċ-ċelluli ħomor tad-demem (emolisi)
- Uġiġħ fl-istonku (uġiġħ addominali)
- Uġiġħ ta' ras
- Għeja
- Deni jew temperatura għolja
- Sogħla
- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- Kumplikazzjonijiet relatati mat-tilqim obbligatorju
- Uġiġħ fid-dirgħajn u fir-riglejn (uġiġħ fl-estremittajiet)
- Sturdament
- Uġiġħ fil-ġogi (artralġja)
- Uġiġħ fid-dahar

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, bħal ħmura, jew ebusija tal-ġilda
- Infezzjoni fil-widna, fil-ħalq jew fil-ġilda
- Uġiġħ fil-gerżuma
- Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits fid-demem (tromboċitopenija) li jista' jikkawża fsada jew li titbengiel b'mod aktar faċli mis-soltu
- Dardir (thossok ser tirremetti)
- Livelli mnaqqsa ta' potassium fid-demem (ipokalmija)
- Fsada mill-immieher (epistassi)
- Ħmura fil-ġilda (eritema)
- Uġiġħ fil-muskoli (majalġja)
- Infezzjoni fl-istonku u fl-imsaren, li tista' tikkawża sintomi ta' dardir ħafif sa sever, rimettar, brim, dijarea (infezzjoni gastrointestinali)
- Testijiet tal-fwied elevati
- Diffikultà biex tieħu n-nifs (qtuġħ ta' nifs)
- Għadd imnaqqas ta' ċelluli bojod tad-demem (newtopenija)
- Funzjoni tal-kliewi indebolita
- Bidla fil-kulur tal-awrina
- Pressjoni għolja
- Spażmi fil-muskoli
- Immieher misdud (kongestjoni fl-immieher)
- Raxx
- Infezzjoni fid-demem (sepsis)
- Infezzjoni kkawżata minn virus
- Infezzjoni kkawżata minn fungi
- Infezzjoni fl-apparat respiratorju
- Infezzjoni fl-għajnejn
- COVID-19
- Infezzjoni kkawżata minn batterja
- Infezzjoni fil-vaġina

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Infjammazzjoni taċ-ċerviċi
- Infezzjoni fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq
- Musmar bil-materja fl-immieher (axxess fl-immieher)

- Pulmonite
- Tuberkulozi
- Infezzjoni kkawżata minn ħmira fl-esofagu
- Akkumulazzjoni ta' materja fl-anus (axxess anali)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen ASPAVELI

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "EXP/JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C).
- Żomm il-kunjett fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih ASPAVELI

Is-sustanza attiva hi pegcetacoplan 1 080 mg (54 mg/mL f'kunjett ta' 20 mL).

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sorbitol (E 420) (ara sezzjoni 2 "ASPAVELI fih sorbitol"), glacial acetic acid, sodium acetate trihydrate (ara sezzjoni 2 "ASPAVELI fih sodium"), sodium hydroxide (ara sezzjoni 2 "ASPAVELI fih sodium"), u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher ASPAVELI u l-kontenut tal-pakkett

ASPAVELI huwa soluzzjoni ċara, bla kulur sa kemxejn safranija għal infużjoni taht il-ġilda (54 mg/mL f'kunjett ta' 20 mL). Soluzzjonijiet li huma mdardra jew li fihom xi frak jew li bidlu l-kulur m'għandhomx jintużaw.

Daqsijiet tal-pakketti

ASPAVELI huwa disponibbli f'pakkett ta' kunjett wieħed jew f'pakkett multiplu ta' 1 x 8 kunjetti.

Jekk jogħġbok innota li l-imsielaħ tal-alkoħol, il-labar, u l-provvisti jew tagħmir ieħor mhumiex fil-pakkett.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Il-Manifattur

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
112 51 Stockholm
L-Iżvezja

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.