

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ASPAVELI 1 080 mg infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje 1 080 mg pegcetakoplanu.
Jeden ml obsahuje 54 mg pegcetakoplanu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml obsahuje 41 mg sorbitolu.

Jedna injekční lahvička obsahuje 820 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý až mírně nažloutlý vodný roztok s pH 5,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ASPAVELI je určen v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH), kteří mají hemolytickou anemii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hematologických onemocnění. U pacientů, kteří dobře tolerovali léčbu ve specializovaných léčebných centrech, lze zvážit samostatné podávání a infuze v domácím prostředí. O možnosti samostatného podávání a infuzích v domácím prostředí má být rozhodnuto na základě posouzení a doporučení ošetřujícího lékaře.

Dávkování

Pegcetakoplan může podávat odborný zdravotnický pracovník, pacient nebo pečovatel podle příslušných pokynů.

Pegcetakoplan se podává dvakrát týdně v dávce 1 080 mg formou subkutánní infuze aplikované systémem infuzní pumpy používajícím komerčně dostupnou injekční stříkačku, určeným pro podávání dávek do 20 ml. Dávka podávaná dvakrát týdně má být podána 1. a 4. den každého týdne léčby.

PNH je chronické onemocnění a doporučuje se pokračovat v léčbě přípravkem ASPAVELI po celou dobu pacientova života, pokud nebude klinicky indikováno vysazení tohoto léčivého přípravku (viz bod 4.4).

Pacienti přecházející z inhibitoru C5 na přípravek ASPAVELI

Po dobu prvních 4 týdnů se pegcetakoplan podává dvakrát týdně v subkutánních dávkách po 1 080 mg navíc k pacientově aktuální dávce inhibitoru C5, aby bylo riziko hemolýzy při náhlém vysazení léčby co nejmenší. Po 4 týdnech musí pacient vysadit inhibitor C5, než bude pokračovat v monoterapii přípravkem ASPAVELI.

Přechod z jiných inhibitorů komplementu, než je ekulizumab, nebyl hodnocen. Vysazení jiných inhibitorů komplementu před dosažením ustáleného stavu pegcetakoplanu je třeba provádět opatrně (viz bod 5.2).

Úprava dávky

Režim dávkování lze změnit na 1 080 mg každý třetí den (např. 1. den, 4. den, 7. den, 10. den, 13. den a tak dále), pokud má pacient hladinu laktátdehydrogenázy (LDH) vyšší než 2násobek horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*, ULN). Pokud se dávka zvýší, musí se LDH sledovat dvakrát týdně nejméně po dobu 4 týdnů (viz bod 4.4).

Vynechaná dávka

Vynechaná dávka pegcetakoplanu musí být podána co nejdříve; poté se obnoví obvyklé dávkování.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Ačkoli v klinických studiích nebyly pozorovány žádné zřetelné rozdíly související s věkem, počet pacientů ve věku 65 a více let není dostatečný pro zjištění, zda reagují jinak než mladší pacienti. Nejsou dostupné žádné důkazy, které by naznačovaly, že při léčbě starší populace jsou nutná zvláštní opatření.

Porucha funkce ledvin

Závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) neměla žádný vliv na farmakokinetiku (FK) pegcetakoplanu; úprava dávky pegcetakoplanu u pacientů s poruchou funkce ledvin proto není nutná. Nejsou dostupné žádné údaje o použití pegcetakoplanu u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (ESRD), kteří potřebují hemodialýzu (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost pegcetakoplanu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater; nicméně není u nich doporučena žádná úprava dávkování, protože se nepředpokládá vliv poruchy funkce jater na clearance pegcetakoplanu.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku ASPAVELI u dětí s PNH ve věku od 0 do <18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Tento léčivý přípravek se nemá používat u dětí ve věku <12 let, protože pro tuto věkovou skupinu nejsou dostupné neklinické údaje vztahující se k bezpečnosti.

Způsob podání

Přípravek ASPAVELI se má podávat pouze subkutánně pomocí systému infuzní pumpy používajícího komerčně dostupnou injekční stříkačku. Pacient si může léčivý přípravek podávat samostatně. Při zahájení samostatného podávání sdělí pacientovi kvalifikovaný zdravotnický pracovník pokyny ke způsobu podání infuze, k použití systému infuzní pumpy používajícího injekční stříkačku, k vedení záznamů o léčbě, k rozpoznávání možných nežádoucích účinků a k opatřením, která je třeba učinit v případě jejich výskytu.

Infuze přípravku ASPAVELI se má podávat do břicha, stehen, boků nebo horní části paže. Místa infuze od sebe musí být vzdálena nejméně 7,5 cm. Místa infuze je nutno střídat. Infuze se nesmí podávat do citlivé, zarudlé či ztvrdlé kůže ani do podlitin. Infuze se nesmí podávat do tetování, jizev nebo strií. Podávání infuze obvykle trvá přibližně 30 minut (pokud se podává do dvou míst) nebo přibližně 60 minut (pokud se použije jedno místo). Infuze musí být zahájena ihned po natažení léčivého přípravku do injekční stříkačky. Podání přípravku musí být ukončeno do 2 hodin od přípravy injekční stříkačky. Návod k přípravě a infuzi tohoto léčivého přípravku je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na pegcetakoplan nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Léčba pegcetakoplanem nesmí být zahájena u pacientů:

- s nevyřešenou infekcí způsobenou opouzdřenými bakteriemi, mezi něž se řadí například *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae* (viz bod 4.4);
- kteří v současnosti nejsou naočkovaní proti bakteriím *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*, pokud nedostávají profylaktickou léčbu vhodnými antibiotiky, dokud od vakcinace neuplynou 2 týdny (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Závažné infekce způsobené opouzdřenými bakteriemi

Používání pegcetakoplanu může způsobit náchylnost pacientů k závažným infekcím vyvolaným opouzdřenými bakteriemi, mezi něž se řadí například *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*. Aby se snížilo riziko infekce, musí být všichni pacienti naočkovaní proti těmto bakteriím v souladu s platnými místními pokyny nejméně 2 týdny před podáním pegcetakoplanu, pokud riziko odložení léčby není vyšší než riziko rozvoje infekce.

Pacienti se známou vakcinační anamnézou

Před podáním pegcetakoplanu pacientům se známou vakcinační anamnézou je třeba se ujistit, že pacienti dostali vakcíny proti opouzdřeným bakteriím, včetně bakterií *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* typu A, C, W, Y a B, a *Haemophilus influenzae* typu B během 2 let před zahájením léčby pegcetakoplanem.

Pacienti bez známé vakcinační anamnézy

Pacientům bez známé vakcinační anamnézy mají být požadované vakcíny podány nejméně 2 týdny před tím, než dostanou první dávku pegcetakoplanu. Pokud je indikována okamžitá léčba, musí být požadovaná vakcína podána co nejdříve a pacienti musí absolvovat léčbu vhodnými antibiotiky, dokud od vakcinace neuplynou 2 týdny.

Sledování výskytu závažných infekcí u pacientů

Vakcinace nemusí být dostatečnou prevencí závažné infekce. Je třeba zvážit oficiální doporučení ke správnému použití antibakteriálních látek. U všech pacientů musí být sledován výskyt časných známek infekce způsobené opouzdřenými bakteriemi, včetně *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*, které musí být v případě podezření na infekci okamžitě vyhodnoceny a podle potřeby léčeny antibiotiky. Pacienti musí být o těchto známkách a příznacích informováni a musí ihned vyhledat lékařskou péči. Lékaři musí s pacienty projednat přínosy a rizika léčby pegcetakoplanem.

Hypersenzitivita

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce na tento přípravek. Pokud dojde k výskytu závažné hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe), je nutné ihned přerušit infuzi pegcetakoplanu a zahájit příslušnou léčbu.

Reakce v místě aplikace injekce

Při použití subkutánního pegcetakoplanu byly hlášeny reakce v místě aplikace injekce (viz bod 4.8). Pacienti je nutné řádně vyškolení ve správném způsobu podávání injekcí.

Laboratorní sledování PNH

Pacienti s PNH, kteří dostávají pegcetakoplan, musí být pravidelně sledováni, zda se u nich nevyskytnou známky a příznaky hemolýzy, včetně měření hladin LDH. Tito pacienti mohou potřebovat úpravu dávkování v rámci doporučeného dávkovacího schématu (viz bod 4.2).

Vliv na laboratorní testy

Může docházet k interferencím mezi reagensii na bázi oxidu křemičitého obsaženými v koagulačních panelech a pegcetakoplanem, které vedou k artefaktu prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT); proto je potřeba vyhnout se použití reagensii na bázi oxidu křemičitého v koagulačních panelech.

Vysazení léčby PNH

Jestliže pacienti s PNH ukončí léčbu pegcetakoplanem, musí být pečlivě sledováni, zda se u nich nevyskytnou známky a příznaky závažné intravaskulární hemolýzy. Závažnou intravaskulární hemolýzu lze identifikovat podle zvýšených hladin LDH spolu s náhlým poklesem velikosti klonu PNH nebo snížením hladiny hemoglobinu, nebo podle obnoveného výskytu příznaků, jako je únava, hemoglobinurie, bolest břicha, dušnost, závažná nežádoucí cévní příhoda (včetně trombózy), dysfagie nebo erektilní dysfunkce. Pokud je nutné tento léčivý přípravek vysadit, je třeba zvážit alternativní léčbu. Jestliže po vysazení dojde k závažné hemolýze, zvažte následující postupy/léčbu: transfuzi krve (erymasy), výměnnou transfuzi, antikoagulační léčbu a kortikosteroidy. Pacienti musí být nejméně 8 týdnů od poslední dávky, což představuje více než 5 poločasů tohoto léčivého přípravku, pozorně sledováni, aby došlo k vymytí léčivého přípravku (viz bod 5.2) a mohla být odhalena závažná hemolýza a jiné reakce. Navíc je třeba zvážit možnost pomalého vysazení.

Antikoncepce u žen ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku se doporučuje, aby během léčby pegcetakoplanem a nejméně po dobu 8 týdnů po poslední dávce pegcetakoplanu používaly účinné metody antikoncepce k zabránění otěhotnění (viz bod 4.6).

Kumulace polyetylglykolu (PEG)

ASPAVELI je léčivý přípravek obsahující PEG. Potenciální dlouhodobé účinky kumulace PEG v ledvinách, choroidálním plexu mozku a dalších orgánech nejsou známy (viz bod 5.3). Doporučuje se pravidelné laboratorní vyšetření funkce ledvin.

Edukační materiály

Všichni lékaři, kteří budou předepisovat přípravek ASPAVELI, se musí ujistit, že obdrželi a seznámili se s edukačními materiály pro lékaře. Lékaři musí pacientovi vysvětlit a projednat s ním přínosy a rizika léčby přípravkem ASPAVELI a předat mu informační soubor pro pacienty a kartu pacienta. Pacient musí být poučen, aby ihned vyhledal lékaře, pokud bude mít během léčby přípravkem ASPAVELI jakékoli známky a příznaky závažné infekce nebo hypersenzitivity, zejména pokud by se mohlo jednat o infekci opouzdřenými bakteriemi.

Pomocné látky se známým účinkem

Obsahuje sorbitol

Přípravek ASPAVELI 1 080 mg obsahuje 820 mg sorbitolu v jedné injekční lahvičce.

Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nesmí být tento léčivý přípravek podán/tito pacienti nesmí tento léčivý přípravek použít.

Obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Na základě údajů získaných *in vitro* se předpokládá, že pegcetakoplan má nízký potenciál pro lékové interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku se doporučuje, aby během léčby pegcetakoplanem a nejméně po dobu 8 týdnů po poslední dávce pegcetakoplanu používaly účinné metody antikoncepce k zabránění otěhotnění. U žen, které plánují otěhotnění, lze použití pegcetakoplanu zvážit po posouzení rizik a přínosů (viz Těhotenství).

Těhotenství

Údaje o podávání pegcetakoplanu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání pegcetakoplanu se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se pegcetakoplan vylučuje do lidského mateřského mléka. Není známo, zda může docházet k absorpci a škodlivým účinkům na kojené dítě. Podle údajů získaných u zvířat se pegcetakoplan vylučuje v nízké dávce (méně než 1 %, což není farmakologicky významné) do mateřského mléka opic (viz bod 5.3). Je nepravděpodobné, že by u kojenců docházelo ke klinicky významné expozici.

Doporučuje se během léčby pegcetakoplanem přerušit kojení.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o vlivu pegcetakoplanu na fertilitu u zvířat nebo u člověka. Ve studiích toxicity na opicích nebyly pozorovány žádné mikroskopické abnormality u samčích nebo samičích reprodukčních orgánů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ASPAVELI nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u pacientů léčených pegcetakoplanem byly reakce v místě aplikace injekce: erytém v místě vpichu, pruritus v místě vpichu, otok v místě vpichu, bolest v místě vpichu, podlitina v místě aplikace injekce. Dalšími nežádoucími účinky hlášenými u více než 10 % pacientů během klinických studií byly infekce horních cest dýchacích, průjem, hemolýza, bolest břicha, bolest hlavy, únava, pyrexie, kašel, infekce močových cest, komplikace očkování, bolest v končetině, závrať, artralgie a bolest zad. Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky byly hemolýza a sepsa.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích a postmarketingovém sledování s pegcetakoplanem u pacientů s PNH. Nežádoucí účinky jsou uváděny podle třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA a frekvence výskytu, přičemž se používají následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) nebo vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé frekvenční skupině jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky z klinických studií¹ a postmarketingového sledování

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích Infekce močových cest
	Časté	Sepse ² Covid-19 Gastrointestinální infekce Mykotická infekce Infekce kůže Orální infekce Infekce ucha Infekce Infekce dýchacích cest Virová infekce Bakteriální infekce Vaginální infekce Oční infekce
	Méně časté	Cervicitida Infekce tříselné krajiny Pneumonie Absces nosu Tuberkulóza Kandidóza jícnu Pneumonie při onemocnění covid-19 Anální absces
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Hemolýza
	Časté	Trombocytopenie Neutropenie
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypokalemie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy Závrať
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Kašel
	Časté	Dyspnoe Epistaxe Orofaryngeální bolest Nazální kongesce
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Bolest břicha Průjem
	Časté	Nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Erytém Vyrážka
	Méně časté	Kopřivka ³
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie Bolest zad Bolest v končetině
	Časté	Myalgie Svalové spazmy
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Akutní poškození ledvin Chromaturie

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Erytém v místě aplikace injekce Svědění v místě aplikace injekce Otok v místě aplikace injekce Podlitina v místě aplikace injekce Únava Pyrexie Bolest v místě aplikace injekce
	Časté	Reakce v místě aplikace injekce Zatvrdlina v místě aplikace injekce
Vyšetření	Časté	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy Zvýšená hladina bilirubinu
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Velmi časté	Komplikace očkování ⁴

¹Studie APL2-308, APL2-302, APL2-202, APL2-CP-PNH-204 a APL-CP0514 u pacientů s PNH.

Kde to bylo vhodné, termíny podobné z lékařského hlediska byly seskupeny na základě podobnosti lékařského konceptu.

²Sepse zahrnuje jeden případ septického šoku.

³Odhad z postmarketingového sledování.

⁴Komplikace očkování souvisely s povinným očkováním.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V důsledku mechanismu účinku může použití pegcetakoplanu potenciálně zvýšit riziko infekcí, zvláště infekcí způsobených opouzdřenými bakteriemi, včetně bakterií *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* typu A, C, W, Y a B a *Haemophilus influenzae* (viz bod 4.4). V průběhu studie APL2-302 nebyly žádné závažné infekce způsobené opouzdřenými bakteriemi hlášeny. Během této studie prodělalo infekci 48 pacientů. Nejčastějšími infekcemi u pacientů léčených pegcetakoplanem během studie APL2-302 byly infekce horních cest dýchacích (28 případů, 35 %). Většina infekcí hlášených u pacientů léčených pegcetakoplanem ve studii APL2-302 byla nezávažná a převážně mírné intenzity. U 10 pacientů se rozvinula infekce hlášená jako závažná; včetně jednoho pacienta, který zemřel v důsledku infekce covid-19. Nejčastějšími závažnými infekcemi byly sepsy (3 případy) (vedoucí k vysazení pegcetakoplanu u jednoho pacienta) a gastroenteritida (3 případy). Všechny tyto infekce byly vyřešeny. Během studie APL2-308 prodělalo infekci jedenáct pacientů. Všechny infekce kromě jedné byly hlášeny jako infekce mírné nebo středně závažné intenzity. Jeden pacient s infekcí, u kterého se vyvinul septický šok, zemřel.

Hemolýza

V průběhu studie APL2-302 hlásilo hemolýzu 19 pacientů léčených pegcetakoplanem. Sedm případů bylo hlášeno jako závažných a 5 případů vedlo k vysazení pegcetakoplanu a dávka pegcetakoplanu byla zvýšena u 10 pacientů. U pacientů léčených ve studii APL2-308 pegcetakoplanem se vyskytly 3 případy hemolýzy. Žádný z těchto případů nebyl hlášen jako závažný a u žádného hemolýza nevedla k vysazení pegcetakoplanu. Dávka pegcetakoplanu byla zvýšena u všech 3 pacientů.

Imunogenita

Incidence protilátek proti léku (ADA) (sérokonverzních ADA nebo posílených ADA při dřívějším výskytu) byly nízké, a pokud byly tyto protilátky přítomny, neměly žádný vliv na FK/FD, účinnost nebo bezpečnostní profil pegcetakoplanu. Během studií APL2-302 a APL2-308 měli 3 ze 126 pacientů s expozicí pegcetakoplanu potvrzené protilátky proti peptidu pegcetakoplanu. Všichni 3 pacienti byli také pozitivně testováni na neutralizační protilátky (NAb). Odpověď NAb neměla žádný zjevný vliv na FK nebo na klinickou účinnost. Osmnáct ze 126 pacientů si vytvořilo protilátky proti PEG; u 9 byla výsledkem sérokonverze a u 9 došlo k posílení při léčbě.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Dosud nebyl hlášen žádný případ předávkování. V případě předávkování se doporučuje pečlivě u pacienta sledovat výskyt známek a příznaků nežádoucích účinků a zajistit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory komplementu, ATC kód: L04AJ03

Mechanismus účinku

Pegcetakoplan je symetrická molekula, složená ze dvou identických pentadekapeptidů kovalentně navázaných na konce lineární molekuly PEG o molekulové hmotnosti 40 kDa. Peptidová část se váže na C3 složku komplementu a působí inhibiči na různých místech komplementové kaskády. Část sestávající z PEG o molekulové hmotnosti 40 kDa zajišťuje zlepšenou rozpustnost a delší dobu setrvání v těle po podání léčivého přípravku.

Pegcetakoplan se s vysokou afinitou váže na C3 protein komplementu a jeho aktivační fragment C3b, čímž reguluje štěpení C3 a tvorbu následných fragmentů aktivace komplementu. U PNH je extravaskulární hemolýza (EVH) usnadněna opsonizací C3b, zatímco intravaskulární hemolýza (IVH) je zprostředkována navazujícím membránolytickým komplexem (membrane attack complex, MAC). Pegcetakoplan reguluje komplementovou kaskádu proximálním působením na tvorbu C3b i MAC, čímž ovládá mechanismy vedoucí k EVH a IVH.

Farmakodynamické účinky

Ve studii APL2-302 se průměrná koncentrace C3 ve skupině s pegcetakoplanem zvýšila z výchozí hodnoty 0,94 g/l na 3,83 g/l v 16. týdnu a tato hodnota se udržela až do konce 48. týdne. Ve studii APL2-308 se průměrná koncentrace C3 zvýšila z výchozí hodnoty 0,95 g/l na 3,56 g/l ve 26. týdnu.

Ve studii APL2-302 se průměrný procentuální podíl erytrocytů typu PNH II + III zvýšil z výchozí hodnoty 66,80 % na 93,85 % v 16. týdnu a udržel se až do konce 48. týdne. Ve studii APL2-308 se průměrný procentuální podíl erytrocytů typu PNH II + III zvýšil z výchozí hodnoty 42,4 % na 90,0 % ve 26. týdnu.

Ve studii APL2-302 se průměrný procentuální podíl erytrocytů typu PNH I + III s depozicí C3 snížil z výchozí hodnoty 17,73 % na 0,20 % v 16. týdnu a tato hodnota se udržela až do konce 48. týdne. Ve studii APL2-308 se průměrný procentuální podíl erytrocytů typu PNH II + III s depozicí C3 snížil z výchozí hodnoty 2,85 % na 0,09 % ve 26. týdnu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost pegcetakoplanu u pacientů s PNH byla hodnocena ve dvou otevřených, randomizovaných a kontrolovaných studiích fáze 3: u pacientů již léčených inhibitory komplementu ve studii APL2-302 a u pacientů neléčených inhibitory komplementu ve studii APL2-308. V obou studiích byla použita dávka pegcetakoplanu 1 080 mg dvakrát týdně. Pokud to bylo zapotřebí, bylo možné upravit dávku na 1 080 mg každé 3 dny.

Studie s dospělými pacienty již léčenými inhibítorem komplementu (APL2-302)

Studie APL2-302 byla otevřená, randomizovaná studie s obdobím kontrolovaným aktivním srovnávacím přípravkem trvajícím 16 týdnů, následovaným 32týdenním otevřeným obdobím (OLP). Do této studie byli zařazováni pacienti s PNH léčení stabilní dávkou ekulizumabu během předchozích nejméně 3 měsíců a s hladinami hemoglobinu < 10,5 g/dl. Způsobilí pacienti vstoupili do 4týdenního zabíhacího období, během kterého dostávali pegcetakoplan 1 080 mg subkutánně dvakrát týdně navíc ke své aktuální dávce ekulizumabu. Potom byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 pro užívání buď 1 080 mg pegcetakoplanu dvakrát týdně, nebo pro svou aktuální dávku ekulizumabu po dobu trvání 16týdenního randomizovaného kontrolovaného období (RCP). Randomizace byla stratifikována podle počtu transfuzí erymasy (PRBC) během 12 měsíců před dnem D-28 (<4; ≥4) a počtu krevních destiček při screeningu (<100 000/mm³; ≥100 000/mm³). Pacienti, kteří dokončili období RCP, vstoupili do období OLP, v němž byl všem pacientům podáván pegcetakoplan po dobu až 32 týdnů (pacienti, jimž byl během období RCP podáván ekulizumab, absolvovali před přechodem na monoterapii pegcetakoplanem 4týdenní zaváděcí období).

Primární a sekundární cílové parametry účinnosti byly vyhodnoceny v 16. týdnu. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna v hladině hemoglobinu mezi výchozím stavem a 16. týdnem (během RCP). Výchozí stav byl definován jako průměr z měření provedených před podáním první dávky pegcetakoplanu (na začátku zabíhacího období). Hlavní sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly vyhnutí se nutnosti transfuzí, což bylo definováno jako podíl pacientů, kteří nepotřebovali během RCP transfuzi, a změnu mezi výchozím stavem a 16. týdnem v absolutním počtu retikulocytů (ARC), hladině LDH a skóre na škále únavy FACIT-Fatigue.

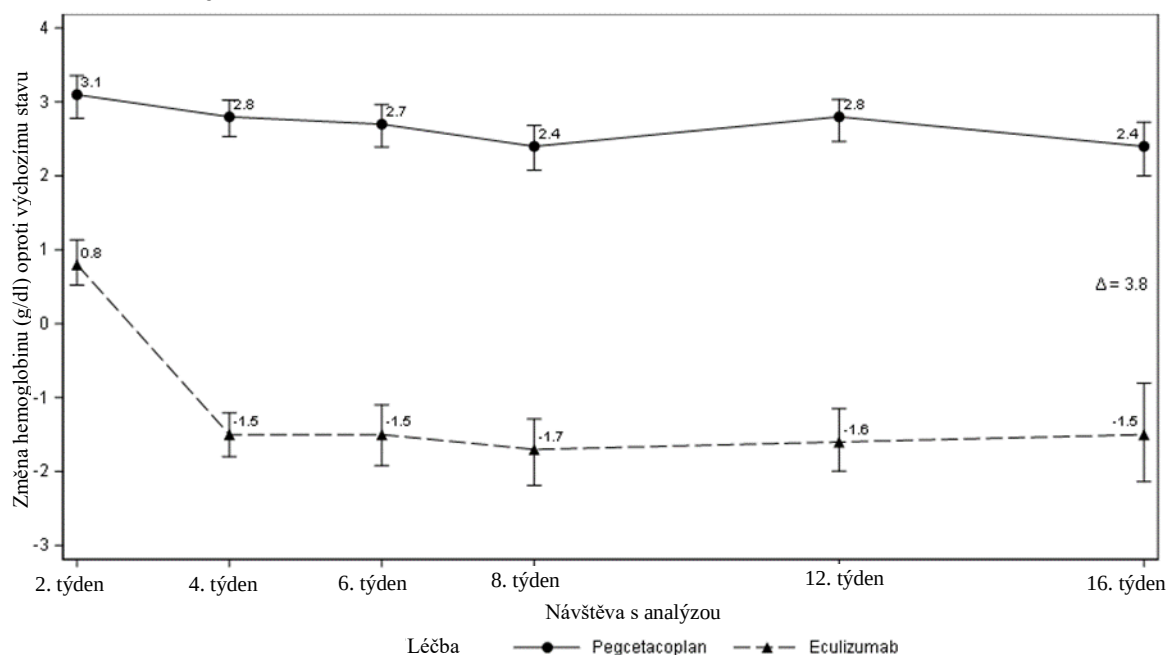
Do zabíhacího období vstoupilo celkem 80 pacientů. Na konci zabíhacího období bylo všech 80 pacientů randomizováno, 41 pro pegcetakoplan a 39 pro ekulizumab. Demografické údaje a výchozí charakteristiky onemocnění byly mezi léčebnými skupinami celkově dobře vyvážené (viz Tabulka 2). Celkem 38 pacientů ve skupině léčené pegcetakoplanem a 39 pacientů ve skupině s ekulizumabem dokončilo 16týdenní RCP a pokračovalo do 32týdenního otevřeného období. U celkem 12 z 80 (15 %) pacientů, jimž byl podáván pegcetakoplan, byl přípravek vysazen kvůli nežádoucím příhodám. U 15 pacientů byla podle protokolu upravena dávka na 1 080 mg každé 3 dny. Přínos byl hodnocen u 12 pacientů, u 8 z těchto 12 pacientů byl přínos úpravy dávky prokázán.

Tabulka 2: Výchozí demografické údaje a charakteristiky pacientů ve studii APL2-302

Parametr	Statistická hodnota	Pegcetakoplan (N=41)	Ekulizumab (N=39)
Věk (v letech)	Průměr (SD)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18-64 let	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥65 let	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Výchozí úroveň dávkování ekulizumabu			
Každé 2 týdny 900 mg i.v.	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
Každých 11 dnů 900 mg i.v.	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
Každé 2 týdny 1 200 mg i.v.	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Každé 2 týdny 1 500 mg i.v.	n (%)	2 (4,9)	0
Ženy	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Doba od stanovení diagnózy PNH (v letech) do dne D-28	Průměr (SD)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Hladina hemoglobinu (g/dl)	Průměr (SD)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Počet retikulocytů (10 ⁹ /l)	Průměr (SD)	218 (75,0)	216 (69,1)
Hladina LDH (U/l)	Průměr (SD)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
Celkové skóre na škále únavy FACIT-Fatigue*	Průměr (SD)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Počet transfuzí za posledních 12 měsíců před dnem D-28	Průměr (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)
Počet krevních destiček při screeningu (10 ⁹ /l)	Průměr (SD)	167 (98,3)	147 (68,8)
Počet krevních destiček při screeningu <100 000/mm ³	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Počet krevních destiček při screeningu ≥100 000/mm ³	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Anamnéza aplastické anémie	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Anamnéza myelodysplastického syndromu	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)

*Skóre únavy FACIT-Fatigue se měří na škále od 0 do 52, přičemž vyšší hodnoty znamenají menší únavu.

Při hodnocení primárního cílového parametru, tj. změny v hladině hemoglobinu oproti výchozímu stavu, byl pegcetakoplan účinnější než ekulizumab ($p < 0,0001$).

Obrázek 1. Upravená průměrná změna v hladině hemoglobinu (g/dl) mezi výchozím stavem a 16. týdnem ve studii APL2-302

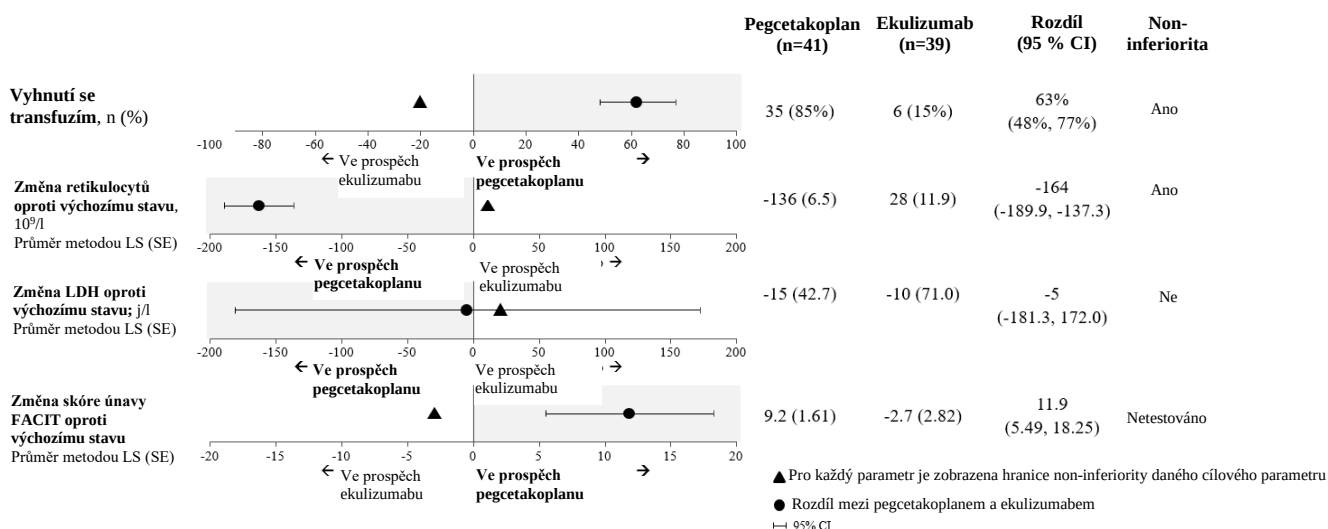
Byla prokázána non-inferiorita pro hlavní sekundární cílové parametry vyhnutí se nutnosti transfuzí a změnu v ARC oproti výchozímu stavu.

Nebyla prokázána non-inferiorita pro změnu v LDH oproti výchozímu stavu.

Vzhledem k tomu, že testování bylo prováděno hierarchicky, nebyla formálně statisticky testována změna ve skóre únavy FACIT-Fatigue oproti výchozímu stavu.

Upravené průměry, rozdíl v léčbě, intervaly spolehlivosti a statistické analýzy prováděné pro hlavní sekundární cílové parametry uvádí Obrázek 2.

Obrázek 2. Analýza hlavních sekundárních cílových parametrů ve studii APL2-302



Výsledky byly konsistentní napříč všemi podpůrnými analýzami primárního cílového parametru a hlavních sekundárních cílových parametrů, včetně všech pozorovaných údajů zahrnujících i údaje po podání transfuzí.

Normalizace hemoglobinu v 16. týdnu bylo dosaženo u 34 % pacientů ve skupině s pegcetakoplanem oproti 0 % pacientů ve skupině s eculizumabem. Normalizace LDH bylo dosaženo u 71 % pacientů ve skupině s pegcetakoplanem oproti 15 % pacientů ve skupině s eculizumabem.

Do 32týdenního období OLP vstoupilo celkem 77 pacientů. Během tohoto období byl všem pacientům podáván pegcetacoplan, což vedlo k celkové expozici až 48 týdnů. Výsledky ve 48. týdnu byly obecně konzistentní s výsledky v 16. týdnu a vyznívají ve prospěch setrvalé účinnosti.

Studie s dospělými pacienty neléčenými inhibitory komplementu (APL2-308)

Studie APL2-308 byla otevřená, randomizovaná, kontrolovaná studie, do níž byli zařazeni pacienti s PNH, kteří nebyli léčeni žádným inhibitory komplementu během 3 měsíců před zařazením a kteří měli hodnoty hemoglobinu nižší než dolní hranice normálních hodnot (*lower limit of normal*, LLN). Způsobilí pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k podávání pegcetakoplanu, nebo k podpůrné léčbě (např. transfuze, kortikosteroidy, doplňky jako jsou železo, kys. listová a vitamin B12), kteří představovali během 26týdenního období léčby kontrolní rameno.

Randomizační stratifikace vycházela z počtu transfuzí erymasy během 12 měsíců před -28. dnem (< 4; ≥ 4). Pacient zařazený do kontrolního ramene, který měl hodnoty hemoglobinu o ≥ 2 g/dl nižší než výchozí hodnota nebo se u něj vyskytla tromboembolická příhoda související s PNH, byl kdykoli během studie podle protokolu na zbytek studie způsobilý k převedení na pegcetacoplan.

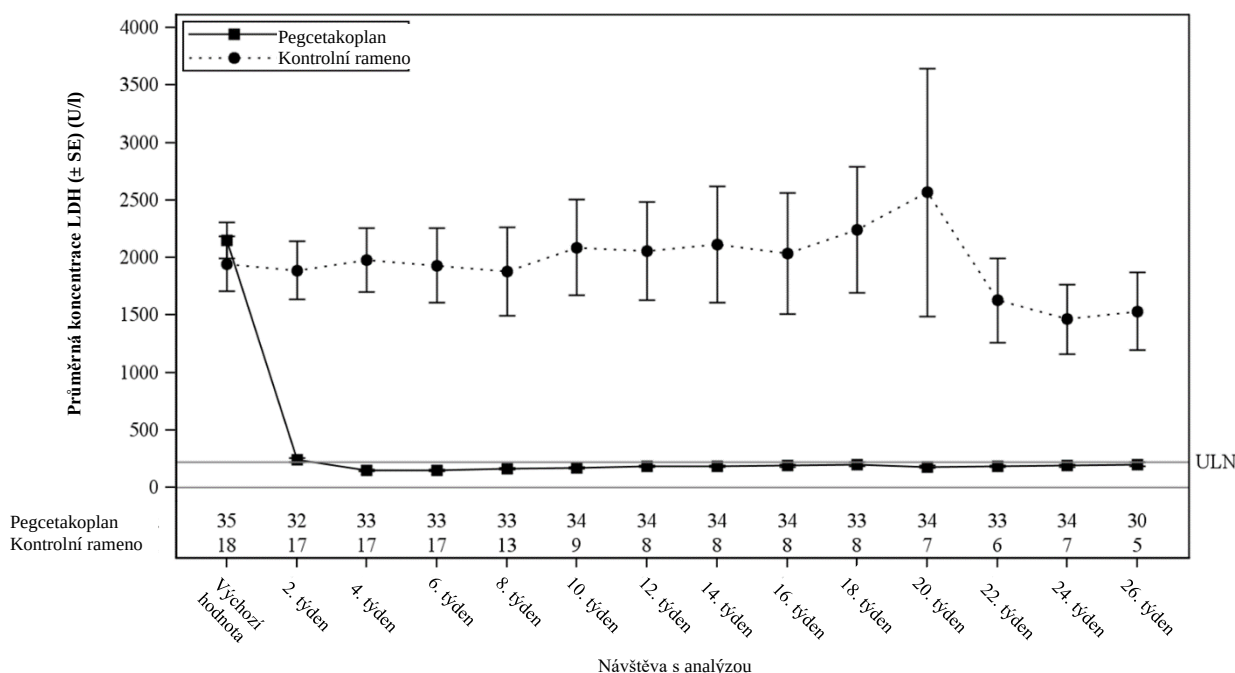
Randomizováno bylo celkem 53 pacientů, 35 pacientů k podávání pegcetakoplanu a 18 pacientů do kontrolního ramene. Demografické údaje a výchozí charakteristiky onemocnění byly mezi léčebnými rameny celkově dobře vyvážené. Průměrný věk v rameni s pegcetakoplanem byl 42,2 roku a v kontrolním rameni 49,1 roku. Průměrný počet transfuzí PRBC během posledních 12 měsíců před screeningem činil 3,9 v rameni s pegcetakoplanem a 5,1 v kontrolním rameni. Pět pacientů v každém rameni (14,3 % v rameni s pegcetakoplanem a 27,8 % v kontrolním rameni) mělo aplastickou anemii v anamnéze. Další výchozí hodnoty byly následující: průměrná výchozí hladina hemoglobinu (9,4 g/dl v rameni s pegcetakoplanem oproti 8,7 g/dl v kontrolním rameni), ARC ($230,2 \times 10^9/l$ v rameni s pegcetakoplanem oproti $180,3 \times 10^9/l$ v kontrolním rameni), LDH (2 151,0 U/l v rameni s pegcetakoplanem oproti 1 945,9 U/l v kontrolním rameni) a počet trombocytů ($191,4 \times 10^9/l$ v rameni s pegcetakoplanem oproti $125,5 \times 10^9/l$ v kontrolním rameni). Jedenáct z 18 pacientů randomizovaných do kontrolního ramene bylo převedeno na pegcetakoplan, protože se u nich hodnoty hemoglobinu snížily o ≥ 2 g/dl pod výchozí hodnotu. Z 53 randomizovaných pacientů podstoupilo 52 (97,8 %) profylaktickou léčbu antibiotiky v souladu s místními pokyny pro předepisování léčivých přípravků.

Primární a sekundární cílové parametry účinnosti byly hodnoceny ve 26. týdnu. Dva koprímární cílové parametry účinnosti byly stabilizace hemoglobinu definovaná jako zabránění snížení koncentrace hemoglobinu o > 1 g/dl oproti výchozímu stavu bez podání transfuze a změna koncentrace LDH oproti výchozímu stavu.

Ve skupině léčené pegcetakoplanem dosáhlo stabilizace hemoglobinu 30 z 35 pacientů (85,7 %) oproti 0 pacientů v kontrolním rameni. Upravený rozdíl mezi ramenem s pegcetakoplanem a kontrolním ramenem byl 73,1 % (95% CI, 57,2 % až 89,0 %; $p < 0,0001$).

Změny koncentrace LDH z výchozího stavu měřené jako průměr (SE) metodou nejmenších čtverců (LS) ve 26. týdně byly -1 870 U/l v rameni léčeném pegcetakoplanem oproti -400 U/l v kontrolním rameni ($p < 0,0001$). Rozdíl mezi ramenem s pegcetakoplanem a kontrolním ramenem byl -1 470 (95 % CI, -2 113 až -827). Rozdíly související s léčbou mezi ramenem s pegcetakoplanem a kontrolním ramenem byly patrné ve 2. týdně a zůstaly zachovány do konce 26. týdne (obrázek 3). Koncentrace LDH v kontrolním rameni zůstaly zvýšené.

Obrázek 3. Průměrná ($\pm$ SE) koncentrace LDH (U/l) v průběhu doby podle léčebných skupin ve studii APL2-308



Co se týče odpovědi hemoglobinu při nepodávání transfuzí, změny hladiny hemoglobinu a změny ARC jako vybraných klíčových sekundárních cílových parametrů účinnosti, byl v rameni léčeném pegcetakoplanem oproti kontrolnímu rameni prokázán významný rozdíl související s léčbou (tabulka 3).

Tabulka 3: Analýza klíčových sekundárních cílových parametrů ve studii APL2-308

Parametr	Pegcetakoplan (n = 35)	Kontrolní rameno (n = 18)	Rozdíl (95 % CI) p-hodnota
Odpověď hemoglobinu při nepodávání transfuzí^a n (%)	25 (71 %)	1 (6 %)	54 % (34 %; 74 %) p < 0,0001
Změna hladiny hemoglobinu oproti výchozímu stavu ve 26. týdnu (g/dl) Průměr metodou LS (SE)	2,9 (0,38)	0,3 (0,76)	2,7 (1,0; 4,4)
Změna ARC oproti výchozímu stavu ve 26. týdnu (10⁹/l) Průměr metodou LS (SE)	-123 (9,2)	-19 (25,2)	-104 (-159; -49)

^a Odpověď hemoglobinu byla definována jako zvýšení hladiny hemoglobinu ≥ 1 g/dl ve 26. týdnu oproti výchozímu stavu.

ARC = absolutní počet retikulocytů, CI = interval spolehlivosti, LS = nejmenší čtverce, SE = standardní chyba

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ASPAVELI u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v indikaci paroxysmální noční hemoglobinurie (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Pegcetakoplan se podává jako subkutánní infuze a postupně se vstřebává do systémového oběhu, přičemž medián T_{max} zjištěný po jedné subkutánní dávce u zdravých dobrovolníků byl 108 až 144 hodin (4,5 až 6,0 dnů). Ustáleného stavu koncentrací v séru po podávání dávky 1 080 mg dvakrát týdně pacientům s PNH bylo dosaženo přibližně za 4 až 6 týdnů po podání první dávky. U pacientů již léčených inhibitory komplementu (studie APL2-302) byl geometrický průměr (% CV) koncentrace v séru v ustáleném stavu u pacientů léčených po dobu 16 týdnů byly v rozsahu 655 (18,6 %) až 706 (15,1 %) $\mu\text{g/ml}$. Hodnota koncentrace v ustáleném stavu u pacientů (n = 22), jimž byl pegcetakoplan dále podáván až do 48. týdne, činila 623 $\mu\text{g/ml}$ (39,7 %), což naznačuje setrvalou terapeutickou koncentraci pegcetakoplanu až do konce 48. týdne. U pacientů neléčených inhibitory komplementu (studie APL2-308) byl geometrický průměr (% CV) sérové koncentrace v ustáleném stavu ve 26. týdnu 744 $\mu\text{g/ml}$ (25,5 %) při podávání dvakrát týdně. Biologická dostupnost subkutánní dávky pegcetakoplanu se na základě populační FK analýzy odhaduje na 76 %.

Distribuce

Průměrný (% CV) distribuční objem pegcetakoplanu u pacientů s PNH, stanovený na základě populační farmakokinetické analýzy, činí přibližně 3,98 l (32 %).

Metabolismus/eliminace

Vzhledem k PEGylované peptidové struktuře se předpokládá, že metabolismus pegcetakoplanu se uskutečňuje prostřednictvím katabolických drah a že přípravek je odbouráván na malé peptidy, aminokyseliny a PEG. Výsledky studie s látkou značenou radioaktivním izotopem u makaků jávských naznačují, že hlavní cestou eliminace označené peptidové části je exkrece močí. Ačkoli eliminace PEG nebyla studována, je známo, že je vylučován ledvinami.

Pegcetakoplan nezpůsobil inhibici nebo indukci testovaných izoform enzymů CYP, jak vyplývá z výsledků studií *in vitro*. Pegcetakoplan nebyl substrátem ani inhibitory transportérů pro absorpci nebo eflux u člověka.

Po podání více subkutánních dávek přípravku pegcetakoplanu pacientům s PNH činí průměrná hodnota (% CV) clearance 0,015 l/h (30 %) a medián efektivního poločasu eliminace ($t_{1/2}$) je 8,6 dne (odhady na základě populační farmakokinetické analýzy).

Linearita/nelinearita

Expozice pegcetakoplanu se zvyšuje úměrně dávce v rozmezí 45 až 1 440 mg.

Zvláštní populace

Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy nebyl zjištěn žádný vliv věku (19-81 let), rasy ani pohlaví na farmakokinetiku pegcetakoplanu.

Předpokládá se, že v porovnání s referenčním pacientem s tělesnou hmotností 70 kg bude průměrná koncentrace v ustáleném stavu u pacientů s tělesnou hmotností 50 kg přibližně o 20 % vyšší.

Předpokládá se, že pacienti s tělesnou hmotností 40 kg budou mít průměrnou koncentraci vyšší o 45 %. O bezpečnostním profilu pegcetakoplanu u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 50 kg je k dispozici jen velmi málo údajů.

Starší pacienti

I když v těchto studiích nebyly pozorovány žádné zřetelné rozdíly související s věkem, počet pacientů ve věku 65 a více let není dostatečný pro zjištění, zda reagují jinak než mladší pacienti. Viz bod 4.2.

Porucha funkce ledvin

Ve studii zahrnující 8 pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin, definovanou jako clearance kreatininu (CrCl) nižší než 30 ml/min podle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice (se 4 pacienty s hodnotami nižšími než 20 ml/min), neměla porucha funkce ledvin žádný vliv na farmakokinetiku jedné 270mg dávky pegcetakoplanu. K dispozici je jen velmi málo údajů o pacientech s PNH s poruchou funkce ledvin, jimž byla podávána klinická dávka 1 080 mg dvakrát týdně. Nejsou dostupné žádné klinické údaje o použití pegcetakoplanu u pacientů s ESRD, kteří potřebují hemodialýzu. Viz bod 4.2.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické údaje *in vitro* a *in vivo* neodhalily žádné zvláštní obavy z toxicity u člověka. Účinky pozorované u zvířat při úrovních expozice podobných úrovním expozice v klinických podmínkách jsou popsány níže. Tyto účinky nebyly v klinických studiích pozorovány.

Reprodukce u zvířat

Podávání pegcetakoplanu březím samicím makaka jávského při subkutánní dávce 28 mg/kg/den (tj. 2,9násobku C_{max} v ustáleném stavu u člověka) od období gestace až do porodu vedlo ke statisticky významnému zvýšení výskytu potratů nebo porodů mrtvých mláďat. U mláďat narozených v termínu nebyly pozorovány žádné projevy toxických účinků na matku ani teratogenní účinky. Navíc nebyly pozorovány žádné účinky na vývoj kojenců až do 6 měsíců po porodu. Systémová expozice pegcetakoplanu byla zjištěna u plodů opic, které dostávaly dávku 28 mg/kg/den od období organogeneze až do konce druhého trimestru, ale expozice byla minimální (méně než 1 %, tj. farmakologicky nevýznamná).

Karcinogeneze

Dlouhodobé studie kancerogenního potenciálu pegcetakoplanu na zvířatech nebyly provedeny.

Genotoxicita

Pegcetakoplan nebyl mutagenní při testování *in vitro* v testech založených na reverzních mutacích bakterií (Amesův test) a nebyl genotoxický při *in vitro* testu na lidských buňkách TK6 nebo v *in vivo* testu na vznik mikrojader u myší.

Toxikologie u zvířat

Byly provedeny studie opakovaných dávek u králíků a makaků jávských s každodenními subkutánními dávkami pegcetakoplanu až 7krát vyššími, než je dávka podávaná u člověka (1 080 mg dvakrát týdně). Histologické nálezy u obou druhů zahrnovaly dávkově závislou epiteliální vakuolizaci a infiltráty tvořené vakuolizovanými makrofágy v různých tkáních. Tyto nálezy byly spojeny s vysokými kumulativními dávkami PEG s dlouhým řetězcem u jiných PEGylovaných léků již uvedených na trh, neměly klinické následky a nebyly považovány za nepříznivý jev. Ve studiích pegcetakoplanu u zvířat nebyla reverzibilita po jednom měsíci prokázána a dlouhodobě nebyla hodnocena. Data z literatury naznačují reverzibilitu PEG vakuol.

Mikroskopicky byly pozorovány degenerativní změny na ledvinových tubulech u obou druhů při expozicích ($C_{\max}$ a AUC) nižších nebo srovnatelných s expozicemi po dávce podávané u člověka při každodenním podávání pegcetakoplanu po dobu 4 týdnů až 9 měsíců; tyto změny byly minimální a neprogresivní. Ačkoli u zvířat nebyly pozorovány zjevné známky ledvinové dysfunkce, klinický význam a funkční následky těchto nálezů nejsou známy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sorbitol (E 420)
Ledová kyselina octová
Trihydrát natrium-acetátu
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla typu I se zátkou (z chlorbutylu nebo z brombutylu) s odtrhávacím („flip-off“) víčkem (z polypropylenu) a pertlem (z hliníku) obsahující 54 mg/ml sterilního roztoku.

Jedno jednokusové balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Vícečetné balení obsahující 8 injekčních lahviček (8 balení po 1 injekční lahvičce).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek ASPAVELI se dodává jako roztok připravený k okamžitému použití („ready-to-use“) v injekčních lahvičkách na jedno použití. Protože roztok neobsahuje žádnou konzervační látku, musí být infuze tohoto léčivého přípravku podána ihned po přípravě injekční stříkačky.

Přípravek ASPAVELI je čirý, bezbarvý až mírně nažloutlý vodný roztok. Pokud se tekutina jeví zakalená, obsahuje částice nebo je tmavě žlutá, nesmí se používat.

Přibližně 30 minut před použitím vždy nechte injekční lahvičku dojít pokojové teploty.

Odstraňte z injekční lahvičky ochranné odtrhávací víčko, aby se obnažila středová část šedé pryžové zátky. Vyčistěte zátku novým tamponem navlhčeným v alkoholu a nechte ji uschnout. Nepoužívejte, pokud ochranné odtrhávací víčko chybí nebo je poškozené.

1. možnost: Pokud používáte bezjehlový přepouštěcí systém (například adaptér injekční lahvičky), postupujte podle pokynů, které vám dodal výrobce tohoto zařízení.

2. možnost: Pokud pro přenesení obsahu použijete transferovou jehlu a injekční stříkačku, postupujte podle následujících pokynů:

- Připojte sterilní transferovou jehlu ke sterilní injekční stříkačce.
- Vytažením pístu naplňte injekční stříkačku přibližně 20 ml vzduchu.
- Ujistěte se, že se injekční lahvička nachází ve svislé poloze. Neotáčejte injekční lahvičku vzhůru nohama.
- Zatlačte transferovou jehlu na injekční stříkačce naplněné vzduchem skrz střed zátky na injekční lahvičce.
- Hrot transferové jehly nesmí být ponořen do roztoku, aby se netvořily bublinky.
- Opatrně vytlačte vzduch z injekční stříkačky do injekční lahvičky. Vzduch se přemístí ze stříkačky do injekční lahvičky.
- Otočte injekční lahvičku vzhůru nohama.
- S hrotem transferové jehly ponořeným do roztoku pomalu vytahujte píst, aby se do injekční stříkačky natáhla všechna tekutina.
- Vyjměte naplněnou injekční stříkačku a transferovou jehlu z injekční lahvičky.
- Na transferovou jehlu již nenasazujte chránič. Jehlu odšroubujte a vyhod'te do schránky na ostrý odpad.

Připravte infuzní pumpu a hadičku podle pokynů výrobce zařízení.

Možnými místy podání infuze jsou břicho, stehna, oblast kyčlí nebo horní části paží. Místa infuze mezi jednotlivými aplikacemi střídějte. Pokud podáváte infuzi do více míst, musí být od sebe vzdálena nejméně 7,5 cm.

Podání infuze obvykle trvá přibližně 30 minut (pokud se podává do dvou míst) nebo přibližně 60 minut (pokud se použije jedno místo).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. prosince 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku ASPAVELI na trh v jednotlivých členských státech musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) s příslušným národním kontrolním úřadem odsouhlasit obsah a formát edukačního programu a programu řízení distribuce, a to včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a všech dalších aspektů programu.

Cíle edukačního programu a programu řízení distribuce jsou následující:

- Zajistit, že pacient byl očkován proti kmenům *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* a *H. influenzae* nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem ASPAVELI.
- Zajistit léčbu širokospektrými antibiotiky po dobu 2 týdnů po podání vakcín u pacientů, u kterých nelze dodržet odstup 2 týdnů před zahájením léčby přípravkem ASPAVELI.

- Zajistit, aby byl přípravek ASPAVELI vydáván pouze po písemném potvrzení, že pacient byl očkován proti kmenům *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* a *H. influenzae* a/nebo podstupuje profylaktickou léčbu antibiotiky podle národních pokynů.
- Zajistit, aby předepisující lékaři nebo vydávající lékárníci každoročně obdrželi připomínku povinného přeočkování pacientů v souladu s národními vakcinačními pokyny (včetně *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* a *H. influenzae*).
- Poskytnout zdravotnickým pracovníkům a pacientům informace o známkách a symptomech závažných infekcí.
- Zajistit, aby předepisující lékaři předali pacientům příbalovou informaci a kartu pacienta a vysvětlili hlavní rizika přípravku ASPAVELI s použitím těchto materiálů.
- Zajistit, aby pacienti, kteří mají příznaky závažných infekcí, vyhledali lékařskou pohotovost a předložili poskytovateli pohotovostní péče svou kartu pacienta.
- Informovat předepisující lékaře a pacienty o riziku IVH (intravaskulární hemolýzy) po vysazení anebo odložení podání léčivého přípravku a o potřebě udržovat účinnou léčbu inhibitory komplementu.
- Informovat předepisující lékaře o riziku potenciálních dlouhodobých účinků akumulace PEG (polyetylglykolu) a o doporučení monitorování podle klinické indikace včetně laboratorních testů.

MAH zajistí, aby v každém státě, kde bude přípravek ASPAVELI uveden na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/pečovatelé, o nichž se předpokládá, že budou přípravek ASPAVELI předepisovat a používat, přístup k níže uvedenému souboru edukačních materiálů nebo aby jim tento soubor byl poskytnut:

- Edukační materiály pro lékaře
- Informační materiály pro pacienty

Edukační materiály pro lékaře:

- Souhrn údajů o přípravku (SmPC)
- Příručka pro zdravotnické pracovníky
- Karta pacienta

• Příručka pro zdravotnické pracovníky:

- Léčba přípravkem ASPAVELI může zvýšit riziko závažných infekcí opouzdřenými bakteriemi.
- Pacienti musí být očkováni proti kmenům *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* a *H. influenzae* a/nebo absolvovat profylaktickou léčbu antibiotiky.
- Každoroční připomínky povinného přeočkování (v souladu se stávajícími národními pokyny k očkování).
- Riziko IVH po vysazení přípravku anebo odložení podání léčivého přípravku, kritéria tohoto stavu, potřebné sledování po léčbě a navrhovaný postup zvládnutí.
- Riziko možných dlouhodobých účinků kumulace PEG a doporučení monitorování dle klinické indikace, včetně laboratorních testů.
- Nutnost informovat pacienty/pečovatele o následujících bodech:
 - rizika léčby přípravkem ASPAVELI
 - známky a symptomy závažných infekcí a hypersenzitivních reakcí a jak v takových případech postupovat
 - účel příručky pro pacienty/pečovatele a její obsah
 - nutnost mít vždy u sebe kartu pacienta a informovat všechny pečující zdravotnické pracovníky, že pacient podstupuje léčbu přípravkem ASPAVELI
 - nezbytnost očkování/profylaxe antibiotiky
 - možnost zařazení do peregistrační studie bezpečnosti (PASS)/registru
- Pokyny k tomu, jak postupovat v případě nežádoucích příhod.
- Informace o studii PASS, význam zapojení se do takových studií a jak do nich pacienty zařadit.
- Připomenutí významu hlášení specifických nežádoucích účinků, zejména závažných infekcí, závažných hypersenzitivních reakcí a rizika IVH po vysazení léčivého přípravku.

- **Karta pacienta:**

- Upozornění pro zdravotnické pracovníky ošetřující pacienta za jakýchkoli okolností, včetně pohotovostní péče, že pacient používá přípravek ASPAVELI.
- Znamky nebo symptomy závažných infekcí a upozornění, že je nutné okamžitě vyhledat zdravotnické ošetření, pokud se uvedené známky nebo symptomy vyskytnou.
- Kontaktní údaje lékaře předepisujícího přípravek ASPAVELI.

Informační soubor pro pacienty:

- Příbalová informace
- Příručka pro pacienty/pečovatele

- **Příručka pro pacienty/pečovatele:**

- Léčba přípravkem ASPAVELI může zvýšit riziko závažných infekcí určitými bakteriemi, riziko hypersenzitivních reakcí a riziko IVH po vysazení léčivého přípravku.
- Popis známek a symptomů závažných infekcí, hypersenzitivních reakcí a IVH po vysazení léčivého přípravku a nutnost vyhledat okamžitě lékařskou péči v nejbližší nemocnici.
- Význam očkování před léčbou přípravkem ASPAVELI a/nebo podstoupení profylaktické léčby antibiotiky.
- Každoroční připomínky povinného přeočkování (v souladu se stávajícími národními pokyny k očkování).
- Podrobný popis způsobů samostatného podání přípravku ASPAVELI pacientem.
- Doporučení ženám ve fertilním věku používat účinnou antikoncepci.
- Připomenutí významu hlášení specifických nežádoucích účinků, zejména závažných infekcí a závažných hypersenzitivních reakcí a riziku IVH po vysazení léčivého přípravku.
- Návod, jak zhlédnout video k samostatnému podání přípravku pacientem dostupné na internetu.
- Zařazení do poregistrační studie bezpečnosti (PASS)/registru.

Roční připomínka povinného přeočkování

MAH bude každý rok zasílat všem předepisujícím lékařům a lékárníkům, kteří přípravek ASPAVELI předepisují/vydávají, připomínku, že je nutno zkontrolovat, zda pacient léčený přípravkem ASPAVELI musí v souladu s národními směrnicemi k očkování absolvovat přeočkování proti bakteriím *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* a *H. influenzae*.

Systém řízení distribuce

MAH také zajistí, aby byl v každém členském státě, kde bude přípravek ASPAVELI uveden na trh, zaveden systém zaměřený na kontrolu distribuce přesahující úroveň běžných opatření k minimalizaci rizik. Před vydáním přípravku musí být splněna následující podmínka:

- Předložení písemného potvrzení nebo ekvivalentního dokumentu podle národních norem o tom, že pacient byl očkovan proti *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* a *H. influenzae* a/nebo absolvoval profylaktickou léčbu antibiotiky v souladu s národními pokyny k očkování.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA OBSAHUJE 1 INJEKČNÍ LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ASPAVELI 1 080 mg infuzní roztok
pegcetakoplan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje 1 080 mg (54 mg/ml) pegcetakoplanu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sorbitol, ledová kyselina octová, trihydrát natrium-acetátu, hydroxid sodný a voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze na jedno použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1595/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ASPAVELI 1 080 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA OBSAHUJE 8 INJEKČNÍCH LAHVIČEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ASPAVELI 1 080 mg infuzní roztok
pegcetakoplan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje 1 080 mg (54 mg/ml) pegcetakoplanu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sorbitol, ledová kyselina octová, trihydrát natrium-acetátu, hydroxid sodný a voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok
8 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze na jedno použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1595/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ASPAVELI 1 080 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA OBSAHUJE 1 INJEKČNÍ LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ASPAVELI 1 080 mg infuzní roztok
pegcetakoplan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje 1 080 mg (54 mg/ml) pegcetakoplanu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Infuzní roztok
1 injekční lahvička. Součást vícečetného balení, samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze na jedno použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1595/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ASPAVELI 1 080 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

ASPAVELI 1 080 mg infuzní roztok
pegcetakoplan
Subkutánní podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

20 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

ASPAVELI 1 080 mg infuzní roztok pegcetakoplan

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, nebo lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ASPAVELI a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ASPAVELI používat
3. Jak se přípravek ASPAVELI používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ASPAVELI uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ASPAVELI a k čemu se používá

Co je přípravek ASPAVELI

ASPAVELI je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku pegcetakoplan. Pegcetakoplan je navržen tak, aby se vázal na C3 bílkovinu komplementu, která je součástí systému obranyschopnosti těla nazývaného „komplementový systém“. Pegcetakoplan brání tomu, aby imunitní systém těla usmrcoval červené krvinky.

K čemu se přípravek ASPAVELI používá

Přípravek ASPAVELI se používá k léčbě dospělých pacientů s onemocněním, které se nazývá paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH), kterým toto onemocnění způsobuje anemii.

U pacientů s PNH je „komplementový systém“ nadměrně aktivní a napadá jejich červené krvinky, což může vést k nízkým počtům těchto krvinek (anemii), únavě, potížím při vykonávání běžných funkcí, bolestem, bolestí břicha, tmavé moči, dušnosti, potížím při polykání, poruše erekce a krevním sraženinám. Tento léčivý přípravek umí zablokovat útoky komplementového systému na červené krvinky tím, že se naváže na bílkovinu C3 a zablokuje ji, takže příznaky onemocnění jsou pod kontrolou. Bylo prokázáno, že léčivý přípravek zvyšuje počet červených krvinek (zmenšuje anemii), což může uvedené příznaky zlepšit.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ASPAVELI používat

Nepoužívejte přípravek ASPAVELI

- jestliže jste alergický(á) na pegcetakoplan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte infekci způsobenou tzv. opouzdřenou bakterií.

- jestliže v současnosti nejste naočkován(a) proti bakteriím *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku ASPAVELI se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Příznaky infekce

Než začnete používat přípravek ASPAVELI, informujte svého lékaře, jestliže máte jakoukoli infekci.

Vzhledem k tomu, že přípravek je zaměřený na komplementový systém, který je součástí systému obranyschopnosti těla proti infekci, zvyšuje používání tohoto přípravku riziko infekcí, včetně infekcí způsobených tzv. opouzdřenými bakteriemi, jako jsou bakterie *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* a *Haemophilus influenzae*. Zmíněné infekce patří k závažným infekcím postihujícím Váš nos, hrdlo a plíce, nebo mozkové pleny, a mohou se šířit krví po těle.

Než začnete používat přípravek ASPAVELI, poraďte se s lékařem a zajistěte si očkování proti bakteriím *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* a *Haemophilus influenzae*, pokud jste vakcíny proti těmto bakteriím nedostal(a) již v minulosti. I v případě, že jste v minulosti dostal(a) vakcíny proti těmto bakteriím, možná budete potřebovat před zahájením používání tohoto přípravku další očkování. Toto očkování má proběhnout nejméně 2 týdny před zahájením léčby. Pokud nemůžete podstoupit očkování 2 týdny předem, Váš lékař Vám předepíše antibiotika, která budete užívat, dokud od očkování neuplynou 2 týdny, aby se snížilo riziko infekce. Po očkování Vás možná bude Váš lékař pečlivěji sledovat, aby zjistil, zda nemáte příznaky infekce.

Příznaky infekce

Pokud u sebe zpozorujete kterýkoli z následujících příznaků, musíte ihned informovat svého lékaře:

- bolest hlavy a horečka,
- horečka a vyrážka,
- horečka se zimnicí či třesavkou nebo bez nich,
- dušnost,
- rychlý srdeční tep,
- studená vlhká pokožka
- bolest hlavy se ztuhlým krkem nebo ztuhlými zády,
- bolest hlavy s pocitem na zvracení (nevolností) nebo zvracením,
- oči citlivé na světlo,
- bolesti svalů s příznaky podobnými chřipce,
- zmatenost,
- extrémní bolest nebo nepříjemné pocity.

Dbejte na to, abyste měl(a) svá očkování aktuální. Pamatujte také, že vakcíny snižují riziko závažných infekcí, ale nezabrání všem závažným infekcím. V souladu s národními doporučeními může Váš lékař usoudit, že k zabránění infekci je potřeba přijmout další opatření, jako je podávání antibakteriálních léčivých přípravků.

Alergické reakce

U některých pacientů se mohou objevit alergické reakce. V případě závažné alergické reakce přerušete infuzi přípravku ASPAVELI a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc. Závažná alergická reakce se může projevit jako potíže s dýcháním, bolest na hrudi nebo svírání na hrudi a/nebo pocit závratě/mdloby, silné svědění kůže nebo vyvýšené pupeny na kůži, otok obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrdla, který může způsobit potíže s polykáním nebo kolaps.

Reakce v místě vpichu

Při použití přípravku ASPAVELI byly pozorovány reakce v místě vpichu. Před vlastním podáním byste měli absolvovat odpovídající školení o správné injekční technice.

Laboratorní sledování

Během léčby přípravkem ASPAVELI bude Váš lékař provádět pravidelné kontroly, včetně krevních testů na hladinu laktátdehydrogenázy (LDH) a testů funkce ledvin, a v případě potřeby může upravit dávku.

Účinky na laboratorní testy

Je třeba se vyhnout používání křemičitých činidel při koagulačních testech, protože to může vést k umělému prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT).

Děti a dospívající

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem mladším 18 let, protože nejsou dostupné žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti u této skupiny.

Další léčivé přípravky a přípravek ASPAVELI

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Ženy, které mohou otěhotnět

Účinky tohoto léčivého přípravku na nenarozené dítě nejsou známy. Během léčby a po dobu 8 týdnů po léčbě se u žen schopných otěhotnění doporučuje používání účinných metod antikoncepce. Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Těhotenství/kojení

Podávání přípravku ASPAVELI se v těhotenství a během kojení nedoporučuje. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek ASPAVELI obsahuje sorbitol

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry nebo pokud máte diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte svého lékaře, než užijete tento léčivý přípravek nebo než Vám bude tento přípravek podán.

Přípravek ASPAVELI obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek ASPAVELI používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Nejméně 2 týdny před zahájením léčby tímto léčivým přípravkem Váš lékař zkontroluje Vaši zdravotní dokumentaci a možná Vás naočkuje jednou či více vakcínami. Pokud nemůžete podstoupit očkování nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem ASPAVELI, Váš lékař Vám předepíše antibiotika, která budete užívat, dokud od očkování neuplynou 2 týdny, aby se snížilo riziko infekce.

Dávka

Počáteční doporučená dávka u dospělých s PNH je 1 080 mg dvakrát týdně. 1. a 4. den každého týdne léčby byste si měli podat dávku, kterou máte aplikovat dvakrát týdně.

Pokud přecházíte na léčbu přípravkem ASPAVELI z jiného typu léku na PNH zvaného inhibitor C5, bude Vám navíc k Vaší stávající předepsané dávce inhibitoru C5 podáván po dobu 4 týdnů přípravek ASPAVELI. Po 4 týdnech musíte přestat inhibitor C5 užívat.

Dávku ani interval dávkování nesmíte měnit, dokud se neporadíte se svým lékařem. Bude-li to Váš lékař považovat za vhodné, může dávku upravit na 1 080 mg každý třetí den (např. 1. den, 4. den, 7. den, 10. den, 13. den a tak dále). Pokud se domníváte, že jste vynechal(a) dávku, co nejdříve se poraďte se svým lékařem.

Způsob a cesta podání

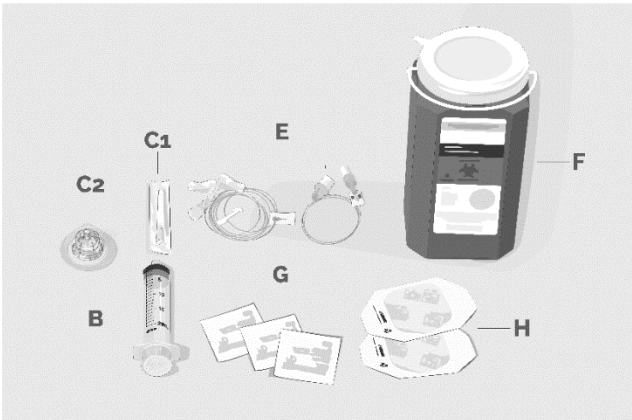
Přípravek ASPAVELI je určen k podání jako infuze (kapačka) pod kůži pomocí infuzní pumpy. První dávku léčivého přípravku Vám podá zdravotnický pracovník na klinice nebo v léčebném centru.

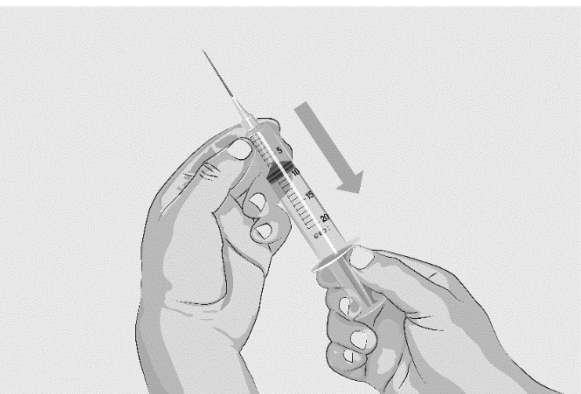
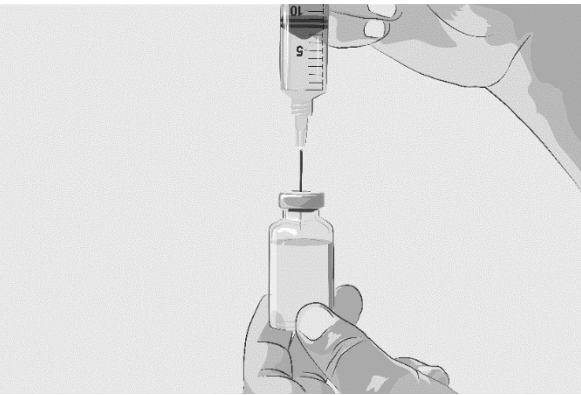
Pokud bude léčba bez problémů, lékař s Vámi může projednat možnost, že byste si léčivý přípravek podával(a) sám (sama) doma. Pokud bude tato možnost přijatelná, zdravotnický pracovník proškolí Vás nebo Vašeho pečovatele, jak infuzi podávat.

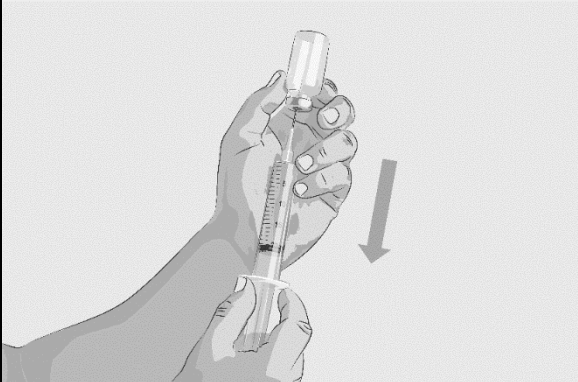
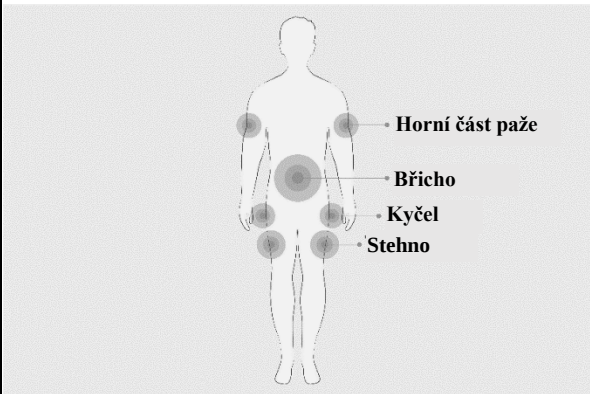
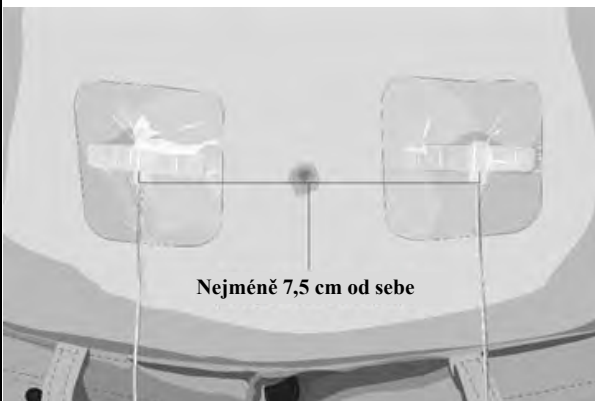
Rychlost(i) infuze

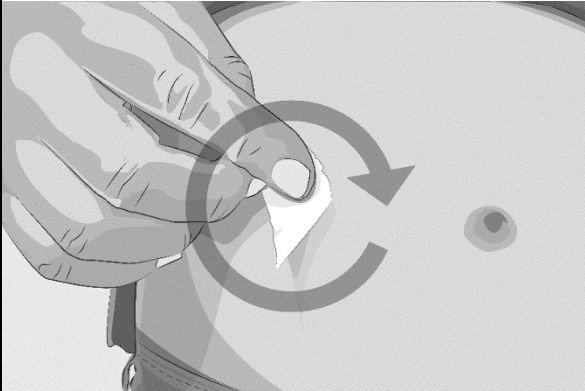
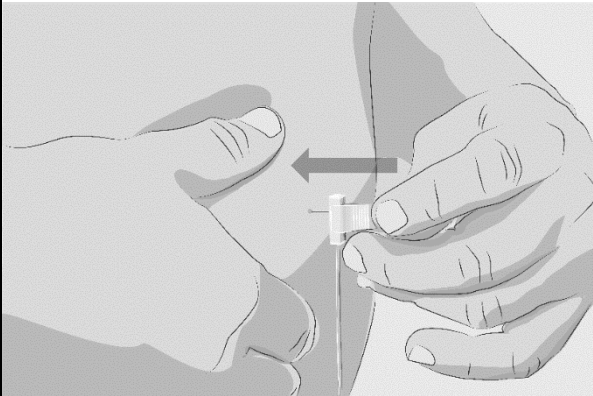
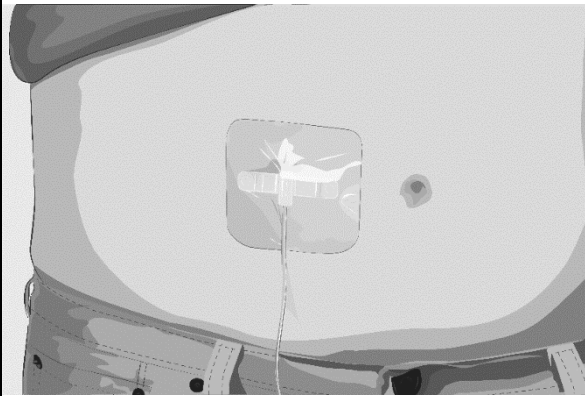
Podání infuze obvykle trvá přibližně 30 minut, pokud se podává do 2 míst, nebo přibližně 60 minut, pokud se použije 1 místo. Infuze musí být zahájena ihned (a dokončena do 2 hodin od přípravy injekční stříkačky) po natažení léčivého přípravku do injekční stříkačky.

Návod k použití

Krok 1	Připravte se na podání infuze Než začnete: 1. Vyjměte krabičku s jednou injekční lahvičkou z chladničky. Nechte injekční lahvičku v krabičce zahřívat při pokojové teplotě přibližně 30 minut. a. Nesnažte se průběh zahřívání urychlit pomocí mikrovlnné trouby nebo jiného zdroje tepla. 2. Najděte si dobře osvětlenou rovnou pracovní plochu, například stůl. 3. Připravte si spotřební materiál (Obrázek 1): A. Systém infuzní pumpy používající injekční stříkačku a pokyny výrobce (nejsou zobrazeny) B. Kompatibilní injekční stříkačka - C1. Transferová jehla NEBO - C2. Bezjehlový přepouštěcí systém k nasátí přípravku z injekční lahvičky D. Infuzní set (není zobrazen; může se lišit podle pokynů výrobce zařízení) E. Infuzní hadička a spojka ve tvaru písmene Y (je-li potřebná) F. Nádoba na ostré předměty G. Tampony navlhčené v alkoholu H. Gáza a náplast nebo průhledné krytí Pracovní plochu důkladně vyčistěte utěrkou navlhčenou v alkoholu. Důkladně si umyjte ruce mýdlem a vodou. Osušte si ruce.	Obrázek 1 Příklad spotřebních materiálů 
Krok 2	Zkontrolujte injekční lahvičku a tekutinu Vyjměte injekční lahvičku z krabičky. Pečlivě prohlédněte tekutinu v injekční lahvičce. Přípravek ASPAVELI je čirá, bezbarvá až mírně nažloutlá tekutina. Zkontrolujte, zda nejsou přítomny částice nebo změny barvy (Obrázek 2). Nepoužívejte injekční lahvičku: • Jestliže se tekutina jeví zakalená, obsahuje částice nebo je tmavě žlutá. • Jestliže ochranné odtrhací víčko chybí nebo je poškozené. • Jestliže uplynula doba použitelnosti (EXP) uvedená na štítku.	Obrázek 2 

Krok 3	Připravte a naplňte injekční stříkačku Odstraňte z injekční lahvičky ochranné odtrhací víčko, aby se obnažila středová část šedé pryžové zátky (Obrázek 3). Vyhod'te víčko do odpadu. Vyčistěte zátku novým tamponem navlhčeným v alkoholu a nechte ji uschnout. 1. možnost: Pokud používáte bezjehlový přepouštěcí systém (například adaptér injekční lahvičky), postupujte podle pokynů, které Vám dodal výrobce tohoto zařízení. NEBO 2. možnost: Pokud pro přenesení obsahu použijete transferovou jehlu a injekční stříkačku, postupujte podle následujících pokynů: - Připojte sterilní transferovou jehlu ke sterilní injekční stříkačce. - Vytažením pístu naplňte injekční stříkačku přibližně 20 ml vzduchu (Obrázek 4). - Ujistěte se, že se injekční lahvička nachází ve svislé poloze. NEOTÁČEJTE injekční lahvičku vzhůru nohama. Zatlačte transferovou jehlu na injekční stříkačce naplněné vzduchem skrz střed zátky na injekční lahvičce. - Hrot transferové jehly nesmí být ponořen do roztoku, aby se netvořily bublinky (Obrázek 5). - Opatrně vytlačte vzduch z injekční stříkačky do injekční lahvičky. Vzduch se přemístí z injekční stříkačky do injekční lahvičky. - Otočte injekční lahvičku vzhůru nohama (Obrázek 6).	Obrázek 3  Obrázek 4  Obrázek 5  Obrázek 6 
----------------------	---	--

	G. S hrotem transferové jehly ponořeným do roztoku pomalu vytahujte píst, aby se do injekční stříkačky natáhla všechna tekutina (Obrázek 7). H. Vyjměte naplněnou injekční stříkačku a transferovou jehlu z injekční lahvičky. I. Na transferovou jehlu již nenasazujte chránič. Jehlu uvolněte a vyhod'te do nádoby na ostré předměty.	Obrázek 7 
Krok 4	Připravte systém infuzní pumpy používající injekční stříkačku a hadičku Připravte si spotřební materiál a připravte infuzní pumpu a hadičku podle pokynů výrobce zařízení.	
Krok 5	Připravte místo (místa) pro podání infuze A. Pro podání infuze (infuzí) vyberte místo na Vašem břiše (mimo oblasti pěti centimetrů kolem pupku), stehnech, v oblasti kyčlí nebo horní části paží (Obrázek 8). B. Pro infuzi (infuze) použijte jiné místo (místa) než posledně. Pokud podáváte infuzi do více míst, musí být od sebe vzdálena nejméně 7,5 cm. Místa infuze mezi jednotlivými aplikacemi střídejte (Obrázek 9). C. Nepodávejte infuzi do následujících míst: - Nepodávejte infuzi do citlivé, zarudlé či ztvrdlé kůže ani do podlitin. - Infuze se nesmí podávat do tetování, jizev nebo strií.	Obrázek 8  Obrázek 9 

	D. Vyčistěte pokožku v každém místě podání infuze novým tamponem navlhčeným v alkoholu. Vždy začněte ve středu a krouživými pohyby postupujte směrem ven (Obrázek 10). E. Nechte pokožku uschnout.	Obrázek 10 
Krok 6	Zaveďte a připevněte infuzní jehlu (jehly) A. Sevrete kůži v místě podání infuze (kam se chystáte zavest infuzní jehlu) mezi palcem a ukazovákem. Zaveďte jehlu do kůže (Obrázek 11). Úhel zavedení jehly se řídí podle pokynů výrobce zařízení. B. Připevněte jehlu (jehly) pomocí sterilní gázy a náplasti nebo průhledného krytí přiloženého na místo (místa) podání infuze (Obrázek 12).	Obrázek 11  Obrázek 12 
Krok 7	Zahajte podání infuze Zahajte podání infuze podle pokynů výrobce zařízení. Infuzi zahajte ihned po natažení roztoku do injekční stříkačky.	
Krok 8	Dokončete infuzi Dokončete infuzi podle pokynů výrobce zařízení.	
Krok 9	Zaznamenejte podání infuze Léčbu zaznamenejte podle pokynů odborného zdravotnického pracovníka.	

Krok 10	Závěrečné kroky A. Po dokončení infuze sejměte krytí míst(a) podání infuze a pomalu vytáhněte jehlu (jehly). Překryjte místo podání infuze novým krycím materiálem. B. Odpojte infuzní set od pumpy a zlikvidujte jej odhozením do nádoby na ostré předměty (Obrázek 13). C. Vyhod'te do odpadu všechen nepoužitý spotřební materiál a rovněž veškerý nespoteřbovaný přípravek a prázdnou injekční lahvičku tak, jak Vám doporučil odborný zdravotnický pracovník. D. Vyčistěte a uschovejte systém infuzní pumpy používající injekční stříkačku podle pokynů výrobce zařízení.	Obrázek 13 
--------------------	--	---

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek ASPAVELI

Vynechaná dávka přípravku ASPAVELI musí být podána co nejdříve; poté podejte následující dávku v obvyklou naplánovanou dobu.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek ASPAVELI

PNH je celoživotní stav, takže se předpokládá, že tento přípravek budete používat dlouhodobě. Pokud si přejete přestat používat tento přípravek, poraďte se svým lékařem. Jestliže náhle přestanete používat tento přípravek, můžete být ohrožen(a) zhoršením příznaků.

Jestliže se Váš lékař rozhodne ukončit Vaši léčbu tímto léčivým přípravkem, dodržujte pokyny k ukončení. Váš lékař Vás bude nejméně po dobu 8 týdnů po ukončení léčby pečlivě sledovat, zda se u Vás nevyskytnou známky rozpadu červených krvinek (hemolýza) způsobeného PNH. Rozpad červených krvinek mohou provázet následující příznaky nebo problémy:

- únava,
- dušnost,
- krev v moči,
- bolest břicha,
- pokles počtu červených krvinek,
- krevní sraženiny (trombóza),
- potíže s polykáním,
- porucha erekce u mužů.

Pokud se u Vás objeví tyto známky a příznaky, kontaktujte svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Před léčbou s Vámi lékař probere možné nežádoucí účinky a vysvětlí Vám rizika a přínosy léčby přípravkem ASPAVELI.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je závažná infekce.

Pokud u sebe zpozorujete jakékoli příznaky infekce (viz bod 2, „Příznaky infekce“), musíte ihned informovat svého lékaře.

Jestliže si nejste jistý (jistá), co znamenají níže uvedené nežádoucí účinky, požádejte svého lékaře, aby Vám je vysvětlil.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- Reakce v místě injekce: Zahrnují zarudnutí (erytém), otok, svědění (pruritus), podlitiny a bolest. Tyto reakce obvykle během několika dní vymizí.
- Infekce nosu, hrdla nebo dýchacích cest (infekce horních cest dýchacích)
- Průjem
- Rozpad červených krvinek (hemolýza)
- Bolest žaludku (bolest břicha)
- Bolest hlavy
- Únava (vyčerpání)
- Horečka nebo zvýšená teplota (pyrexie)
- Kašel
- Infekce močových cest
- Komplikace související s povinným očkováním
- Bolest horních a dolních končetin (bolest končetin)
- Závrať
- Bolest kloubů (artralgie)
- Bolest zad

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- Reakce v místě injekce, jako je zarudnutí nebo ztvrdnutí kůže
- Infekce ucha, úst nebo kůže
- Bolest v krku
- Snížený počet krevních destiček (trombocytopenie), který může způsobit krvácení nebo tvorbu modřin snadněji než obvykle
- Pocit na zvracení
- Snížená hladina draslíku v krvi (hypokalemie)
- Krvácení z nosu (epistaxe)
- Zarudnutí kůže (erytém)
- Bolest svalů (myalgie)
- Infekce žaludku a střev, která může způsobit příznaky mírného až silného pocitu na zvracení, zvracení, křeče, průjem (gastrointestinální infekce)
- Zvýšené hodnoty jaterních testů
- Potíže s dýcháním (dyspnoe)
- Snížený počet bílých krvinek (neutropenie)
- Porucha funkce ledvin
- Změna barvy moči
- Vysoký krevní tlak
- Svalové křeče
- Ucpaný nos (nazální kongesce)
- Vyrážka
- Infekce v krvi (seps)
- Virová infekce
- Plísňová infekce
- Infekce dýchacích cest
- Oční infekce
- Covid-19
- Bakteriální infekce
- Vaginální infekce

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Zánět děložního hrdla
- Infekce třísel
- Váček hnisu v nose (nosní absces)
- Zánět plic (pneumonie)

- Tuberkulóza
- Kvasinková infekce jícnu
- Hnisavé ložisko v řitním otvoru (anální absces)
- Kopřivka

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ASPAVELI uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
- Uchovávejte injekční lahvičku v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ASPAVELI obsahuje

Léčivou látkou je 1 080 mg pegcetakoplanu (54 mg/ml v injekční lahvičce o objemu 20 ml).

Dalšími složkami jsou sorbitol (E 420) (viz bod 2 „Přípravek ASPAVELI obsahuje sorbitol“): ledová kyselina octová, trihydrát natrium-acetátu (viz bod 2, „Přípravek ASPAVELI obsahuje sodík“), hydroxid sodný (viz bod 2, „Přípravek ASPAVELI obsahuje sodík“) a voda pro injekci.

Jak přípravek ASPAVELI vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek ASPAVELI je čirý, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok pro subkutánní infuzi (54 mg/ml v injekční lahvičce o objemu 20 ml). Roztoky, které jsou zakalené, obsahují částice nebo mají změněnou barvu, se nesmí používat.

Velikosti balení

Přípravek ASPAVELI se dodává v balení, které obsahuje 1 injekční lahvičku, nebo ve vícečetném balení, které obsahuje 1 x 8 injekčních lahviček.

Upozorňujeme, že tato balení neobsahují tampony navlhčené v alkoholu, jehly a další spotřební materiál nebo vybavení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.