

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ASPAVELI 1.080 mg διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 1.080 mg πεγκσετακοπλάνης.
Κάθε ml περιέχει 54 mg πεγκσετακοπλάνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε ml περιέχει 41 mg σορβιτόλης.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 820 mg σορβιτόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο ως ελαφρώς υποκίτρινο υδατικό διάλυμα με pH 5,0.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ASPAVELI ενδείκνυται για χρήση στη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ) οι οποίοι είναι αναιμικοί μετά από θεραπεία με αναστολέα C5 για τουλάχιστον 3 μήνες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με αιματολογικές διαταραχές. Η αυτοχορήγηση και η κατ' οίκον έγχυση πρέπει να εξετάζονται για ασθενείς που έχουν ανεχθεί καλά τη θεραπεία σε εξειδικευμένα κέντρα θεραπείας. Η απόφαση για τη δυνατότητα αυτοχορήγησης και κατ' οίκον εγχύσεων πρέπει να λαμβάνεται μετά από αξιολόγηση και σύσταση του θεράποντος ιατρού.

Δοσολογία

Η πεγκσετακοπλάνη μπορεί να χορηγηθεί από επαγγελματία υγείας ή να χορηγηθεί από τον ασθενή ή τον φροντιστή μετά από κατάλληλες οδηγίες.

Η πεγκσετακοπλάνη χορηγείται δύο φορές την εβδομάδα ως υποδόρια έγχυση 1.080 mg με εμπορικά διαθέσιμη αντλία έγχυσης με σύστημα σύριγγας που μπορεί να χορηγήσει δόσεις έως 20 ml. Η δόση των δύο φορών την εβδομάδα πρέπει να χορηγείται την Ημέρα 1 και την Ημέρα 4 κάθε εβδομάδας θεραπείας.

Η ΠΝΑ είναι μια χρόνια νόσος και η θεραπεία με το ASPAVELI συνιστάται να συνεχίζεται εφ' όρου ζωής του ασθενούς, εκτός εάν η διακοπή αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς που μεταπηδούν σε ASPAVELI από έναν αναστολέα C5

Για τις πρώτες 4 εβδομάδες, η πεγκσετακοπλάνη χορηγείται ως υποδόριες δόσεις των 1.080 mg δύο φορές την εβδομάδα επιπρόσθετα στην τρέχουσα δόση της θεραπείας του ασθενούς με αναστολέα C5, για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου αιμόλυσης με την απότομη διακοπή της θεραπείας. Μετά από 4 εβδομάδες, ο ασθενής πρέπει να διακόψει τον αναστολέα C5 πριν συνεχίσει σε μονοθεραπεία με το ASPAVELI.

Προσαρμογή της δόσης για το ASPAVELI

Το δοσολογικό σχήμα μπορεί να αλλάξει σε 1.080 mg κάθε τρίτη ημέρα (π.χ., Ημέρα 1, Ημέρα 4, Ημέρα 7, Ημέρα 10, Ημέρα 13 και ούτω καθεξής) εάν ένα άτομο έχει επίπεδο γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) μεγαλύτερο από 2 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο. Σε περίπτωση αύξησης της δόσης, η LDH πρέπει να παρακολουθείται δύο φορές την εβδομάδα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράλειψη δόσης του ASPAVELI

Εάν παραλειφθεί μια δόση πεγκσετακοπλάνης, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν και στη συνέχεια να συνεχιστεί το κανονικό πρόγραμμα.

Ειδικό πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (>65 ετών)

Αν και δεν παρατηρήθηκαν εμφανείς διαφορές που να σχετίζονται με την ηλικία στις κλινικές μελέτες, ο αριθμός των ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω δεν είναι επαρκής για να προσδιοριστεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από νεότερους ασθενείς. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις για τη θεραπεία ηλικιωμένου πληθυσμού.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική (ΦΚ) της πεγκσετακοπλάνης· συνεπώς, δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης της πεγκσετακοπλάνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της πεγκσετακοπλάνης σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) που απαιτούν αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πεγκσετακοπλάνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία· ωστόσο, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης, καθώς η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την κάθαρση της πεγκσετακοπλάνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ASPAVELI σε παιδιά με ΠΝΑ ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας <12 ετών, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα για την ασφάλεια για αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Τρόπος χορήγησης

Το ASPAVELI πρέπει να χορηγείται μόνο μέσω υποδόριας χορήγησης χρησιμοποιώντας μία εμπορικά διαθέσιμη αντλία έγχυσης με σύστημα σύριγγας. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να αυτοχορηγηθεί. Όταν αρχίζει η αυτοχορήγηση, ο ασθενής θα λάβει οδηγίες από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας σχετικά με τις τεχνικές έγχυσης, τη χρήση αντλίας έγχυσης με σύστημα σύριγγας, την τήρηση αρχείου θεραπείας, την αναγνώριση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών και τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν σε περίπτωση εμφάνισής τους.

Το ASPAVELI πρέπει να εγχέεται στην κοιλιακή χώρα, τον μηρό ή τους άνω βραχίονες. Τα σημεία έγχυσης πρέπει να απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 7,5 cm. Τα σημεία έγχυσης πρέπει να εναλλάσσονται μεταξύ των χορηγήσεων. Η έγχυση σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, μωλωπισμένο, ερυθρό ή σκληρό πρέπει να αποφεύγεται. Η έγχυση σε τατουάζ, ουλές ή ραγάδες πρέπει να αποφεύγεται. Η τυπική διάρκεια έγχυσης είναι περίπου 30 λεπτά (εάν χρησιμοποιούνται δύο σημεία) ή περίπου 60 λεπτά (εάν χρησιμοποιείται ένα σημείο). Η έγχυση πρέπει να αρχίσει αμέσως μετά την αναρρόφηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στη σύριγγα. Η χορήγηση πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 2 ωρών μετά την προετοιμασία της σύριγγας. Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία και έγχυση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην πεγκσετακοπλάνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η θεραπεία με την πεγκσετακοπλάνη δεν πρέπει να ξεκινήσει σε ασθενείς:

- με λοίμωξη που δεν έχει αντιμετωπιστεί προκαλούμενη από ενθυλακωμένα βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων των *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* και *Haemophilus influenzae* (βλ. παράγραφο 4.4).
- οι οποίοι δεν είναι επί του παρόντος εμβολιασμένοι κατά των *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* και *Haemophilus influenzae* εκτός εάν λάβουν προφυλακτική αγωγή με κατάλληλα αντιβιοτικά μέχρι 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σοβαρές λοιμώξεις προκαλούμενες από ενθυλακωμένα βακτήρια

Η χρήση της πεγκσετακοπλάνης μπορεί να προδιαθέσει τα άτομα σε σοβαρές λοιμώξεις προκαλούμενες από ενθυλακωμένα βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων των *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* και *Haemophilus influenzae*. Για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, όλοι οι ασθενείς πρέπει να εμβολιασθούν κατά αυτών των βακτηρίων σύμφωνα με τις ισχύουσες τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από τη λήψη του ASPAVELI, εκτός εάν ο κίνδυνος καθυστέρησης της θεραπείας υπερτερεί του κινδύνου ανάπτυξης λοίμωξης.

Ασθενείς με γνωστό ιστορικό εμβολιασμού

Πριν από τη λήψη θεραπείας με το ASPAVELI, σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό εμβολιασμού, πρέπει να διασφαλίζεται ότι οι ασθενείς έχουν λάβει εμβόλια κατά των ενθυλακωμένων βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων των *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* τύπων A, C, W, Y και B, και *Haemophilus influenzae* τύπου B εντός 2 ετών πριν από την έναρξη του ASPAVELI.

Ασθενείς χωρίς γνωστό ιστορικό εμβολιασμού

Για ασθενείς χωρίς γνωστό ιστορικό εμβολιασμού, τα απαιτούμενα εμβόλια πρέπει να χορηγηθούν τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από τη λήψη της πρώτης δόσης του ASPAVELI. Εάν ενδείκνυται άμεση θεραπεία, τα απαιτούμενα εμβόλια πρέπει να χορηγούνται το συντομότερο δυνατόν και ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει αγωγή με κατάλληλα αντιβιοτικά μέχρι 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό.

Παρακολούθηση ασθενών για σοβαρές λοιμώξεις

Ο εμβολιασμός μπορεί να μην επαρκεί για την πρόληψη σοβαρής λοίμωξης. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πρώιμα σημεία λοίμωξεων προκαλούμενων από ενθυλακωμένα βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων των *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* και *Haemophilus influenzae*, να αξιολογούνται αμέσως εάν υπάρχει υποψία λοίμωξης και να λαμβάνουν θεραπεία με κατάλληλα αντιβιοτικά εάν είναι απαραίτητο. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για αυτά τα σημεία και συμπτώματα και να λαμβάνονται μέτρα για να αναζητήσουν αμέσως ιατρική φροντίδα. Οι ιατροί πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με το ASPAVELI.

Υπερευαισθησία

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Εάν εμφανιστεί σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας), η έγχυση με το ASPAVELI πρέπει να διακοπεί αμέσως και να χορηγηθεί κατάλληλη θεραπεία.

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης με τη χρήση του υποδόριου ASPAVELI (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται κατάλληλα στη σωστή τεχνική της ένεσης.

Εργαστηριακή παρακολούθηση της ΠΝΑ

Οι ασθενείς με ΠΝΑ που λαμβάνουν ASPAVELI πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για σημεία και συμπτώματα αιμόλυσης, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης των επιπέδων LDH, και ενδέχεται να απαιτούν προσαρμογή της δόσης εντός του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος (βλ. παράγραφο 4.2).

Επιδράσεις στις εργαστηριακές εξετάσεις

Ενδέχεται να υπάρξει παρεμβολή μεταξύ των αντιδραστηρίων οξειδίου του πυριτίου στα πάνελ πήξης και της πεγκσετακοπλάνης, με αποτέλεσμα την τεχνητή παράταση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT). Συνεπώς, η χρήση αντιδραστηρίων οξειδίου του πυριτίου στα πάνελ πήξης πρέπει να αποφεύγεται.

Διακοπή της θεραπείας για ΠΝΑ

Εάν οι ασθενείς με ΠΝΑ διακόψουν τη θεραπεία με το ASPAVELI, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα σοβαρής ενδοαγγειακής αιμόλυσης. Η σοβαρή ενδοαγγειακή αιμόλυση αναγνωρίζεται από αυξημένα επίπεδα LDH μαζί με αιφνίδια μείωση του μεγέθους κλώνου ΠΝΑ ή της αιμοσφαιρίνης ή επανεμφάνιση συμπτωμάτων όπως κόπωση, αιμοσφαιρινουρία, κοιλιακό άλγος, δύσπνοια, μείζον ανεπιθύμητο αγγειακό συμβάν (συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης), δυσφαγία ή στυτική δυσλειτουργία. Εάν η διακοπή αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος είναι απαραίτητη, θα πρέπει να εξεταστεί εναλλακτική θεραπεία. Εάν εμφανιστεί σοβαρή αιμόλυση μετά τη διακοπή, εξετάστε τις ακόλουθες διαδικασίες/θεραπείες: μετάγγιση αίματος (συμπκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια [RBC]), αφαιμαξομετάγγιση, αντιπηκτική αγωγή και κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τουλάχιστον 8 εβδομάδες από την τελευταία δόση, το οποίο αντιπροσωπεύει πάνω από 5 ημίσειες ζωές αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, επιτρέποντας την απομάκρυνση του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 5.2) για την ανίχνευση σοβαρής αιμόλυσης και άλλων αντιδράσεων. Επιπλέον, πρέπει να εξετάζεται η βραδεία απεξάρτησή.

Αντισύλληψη σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Συνιστάται οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης για την πρόληψη της εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεγκσετακοπλάνη και για τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση της πεγκσετακοπλάνης (βλ. παράγραφο 4.6).

Συσσώρευση πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG)

Το ASPAVELI είναι ένα πεγκυλιωμένο φαρμακευτικό προϊόν. Οι δυνητικές μακροχρόνιες επιδράσεις της συσσώρευσης PEG στους νεφρούς, το χοριοειδές πλέγμα του εγκεφάλου και άλλα όργανα είναι άγνωστες (βλ. παράγραφο 5.3). Συνιστάται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας.

Εκπαιδευτικό υλικό

Όλοι οι ιατροί που σκοπεύουν να συνταγογραφήσουν το ASPAVELI πρέπει να διασφαλίσουν ότι έχουν λάβει και είναι εξοικειωμένοι με το εκπαιδευτικό υλικό για τον ιατρό. Οι ιατροί πρέπει να εξηγούν και να συζητούν με τον ασθενή τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με το ASPAVELI και να του παρέχουν το πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή και την κάρτα ασθενούς. Ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται ώστε να αναζητήσει άμεση ιατρική φροντίδα εάν εμφανίσει οποιοδήποτε σημείο ή σύμπτωμα σοβαρής λοίμωξης ή υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ASPAVELI, ιδιαίτερα εάν είναι ενδεικτικό λοίμωξης με ενθυλακωμένα βακτήρια.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Περιεκτικότητα σε σορβιτόλη

Το ASPAVELI 1.080 mg περιέχει 820 mg σορβιτόλης σε κάθε φιαλίδιο.

Οι ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να λαμβάνουν/ να τους χορηγείται αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Με βάση τα δεδομένα *in vitro*, η πεγκσετακοπλάνη έχει χαμηλή δυνατότητα κλινικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Συνιστάται οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης για την πρόληψη της εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεγκσετακοπλάνη και για τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση της πεγκσετακοπλάνης. Για γυναίκες που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες, η χρήση του ASPAVELI μπορεί να εξεταστεί μετά από αξιολόγηση των κινδύνων και των οφελών (βλ. Κύηση).

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση πεγκσετακοπλάνης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το ASPAVELI δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πεγκσετακοπλάνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η δυνατότητα απορρόφησης και βλάβης στο βρέφος που θηλάζει είναι άγνωστη. Δεδομένα σε ζώα υποδεικνύουν χαμηλή απέκκριση (λιγότερο από 1%, μη φαρμακολογικά σημαντική) της πεγκσετακοπλάνης στο γάλα πιθήκων (βλ. παράγραφο 5.3). Είναι απίθανο ένα βρέφος που θηλάζει να έχει κλινικά σχετική έκθεση.

Συνιστάται η διακοπή του θηλασμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πεγκσετακοπλάνη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ζώα ή στον άνθρωπο για την επίδραση της πεγκσετακοπλάνης στη γονιμότητα. Σε μελέτες τοξικότητας, δεν παρατηρήθηκαν μικροσκοπικές ανωμαλίες στα αρσενικά ή θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα σε πιθήκους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το ASPAVELI δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το ASPAVELI ήταν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης: ερύθημα της θέσης ένεσης, κνησμός της θέσης ένεσης, οίδημα της θέσης ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης, μώλωπας της θέσης ένεσης. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε περισσότερο από το 10% των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών ήταν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, διάρροια, αιμόλυση, κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, κόπωση και πυρεξία, βήχας, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, επιπλοκές εμβολιασμού, ζάλη, πόνος στα άκρα, αρθραλγία, οσφυαλγία, ναυτία. Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αιμόλυση και σήψη.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν από τις κλινικές μελέτες με την πεγκσετακοπλάνη σε ασθενείς με ΠΝΑ. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα κατά MedDRA, με χρήση του ακόλουθου κανόνα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) ή σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος
	Συχνές	Σήψη Γαστρεντερική λοίμωξη Μυκητιασική λοίμωξη Δερματική λοίμωξη Στοματική λοίμωξη Λοίμωξη του ωτός Λοίμωξη Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος Ιογενής λοίμωξη Βακτηριακή λοίμωξη Κριθή
	Όχι συχνές	COVID-19 Τραχηλίτιδα Λοίμωξη της βουβωνικής χώρας Πνευμονία Ρινικό απόστημα Οφθαλμικός έρπης ζωστήρας Αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αιμόλυση
	Συχνές	Θρομβοπενία Ουδετεροπενία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υποκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Άγχος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία Ζάλη
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση

Κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Βήχας
	Συχνές	Δύσπνοια Επίσταξη Στοματοφαρυγγικό άλγος Ρινική συμφόρηση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος Διάρροια Ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Ερύθημα Εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία Οσφυαλγία Πόνος στα άκρα
	Συχνές	Μυαλγία Μυϊκοί σπασμοί
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Οξεία νεφρική βλάβη Χρωματουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Ερύθημα της θέσης ένεσης Κνησμός της θέσης ένεσης Οίδημα της θέσης ένεσης Μώλωπας της θέσης ένεσης Κόπωση Πυρεξία Άλγος της θέσης ένεσης
	Συχνές	Αντίδραση της θέσης ένεσης Σκλήρυνση της θέσης ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αλανινική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Χολερυθρίνη αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Πολύ συχνές	Επιπλοκές εμβολιασμού ¹

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στον πίνακα προέρχονται από τις κλινικές μελέτες APL2-302, Μελέτη 202, Μελέτη 204 και Μελέτη CP0514 στην ΠΙΝΑ.

Οι ιατρικά παρόμοιοι όροι ομαδοποιούνται, κατά περίπτωση, βάσει παρόμοιας ιατρικής έννοιας.

¹Οι επιπλοκές εμβολιασμού σχετίζονταν με τους υποχρεωτικούς εμβολιασμούς.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Με βάση τον μηχανισμό δράσης της, η χρήση της πεγκσετακοπλάνης μπορεί δυνητικά να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων, ιδιαίτερα λοιμώξεων που προκαλούνται από ενθυλακωμένα βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων των *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* των τύπων A, C, W, Y και B, και *Haemophilus influenzae* (βλ. παράγραφο 4.4). Καμία σοβαρή λοίμωξη που προκλήθηκε από ενθυλακωμένα βακτήρια δεν αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης APL2-302. Σαράντα οκτώ ασθενείς παρουσίασαν λοίμωξη κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι συχνότερες λοιμώξεις σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγκσετακοπλάνη κατά τη διάρκεια της μελέτης APL2-302 ήταν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (28 περιπτώσεις, 35%). Οι περισσότερες λοιμώξεις που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγκσετακοπλάνη κατά τη διάρκεια της μελέτης APL2-302 ήταν μη σοβαρές και κυρίως ήπιας έντασης. Δέκα ασθενείς εμφάνισαν λοιμώξεις που αναφέρθηκαν ως σοβαρές, συμπεριλαμβανομένου ενός ασθενούς που απεβίωσε λόγω COVID-19. Οι πλέον συχνές σοβαρές λοιμώξεις ήταν σήψη (3 περιπτώσεις) (που οδήγησε στη διακοπή της πεγκσετακοπλάνης σε έναν ασθενή) και γαστρεντερίτιδα (3 περιπτώσεις), οι οποίες όλες υποχώρησαν πλήρως.

Αιμόλυση

Δεκαεννέα ασθενείς ανέφεραν αιμόλυση κατά τη διάρκεια της μελέτης APL2-302 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πεγκσετακοπλάνη. Επτά περιπτώσεις αναφέρθηκαν ως σοβαρές, και 5 περιπτώσεις οδήγησαν στη διακοπή της πεγκσετακοπλάνης και η δόση της πεγκσετακοπλάνης αυξήθηκε σε 10 ασθενείς.

Ανοσογονικότητα

Η επίπτωση αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (ADA) (ADA ορομετατροπής ή ενισχυμένα ADA από το προϋπάρχον επίπεδο) ήταν χαμηλή και, όταν υπήρχαν, δεν είχαν αξιοσημείωτο αντίκτυπο στη ΦΚ/ΦΔ, την αποτελεσματικότητα ή το προφίλ ασφάλειας της πεγκσετακοπλάνης. Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης APL2-302, 2 από τους 80 ασθενείς ανέπτυξαν πεπτιδικά αντισώματα έναντι της πεγκσετακοπλάνης. Και οι δύο ασθενείς βρέθηκαν επίσης θετικοί για εξουδετερωτικό αντίσωμα (NAb). Η απόκριση NAb δεν είχε εμφανή αντίκτυπο στη ΦΚ ή στην κλινική αποτελεσματικότητα. Έξι από τους 80 ασθενείς ανέπτυξαν επίπτωση αντισωμάτων έναντι της PEG· στους δύο ήταν ορομετατροπής και στους 4 ήταν ενισχυμένα από τη θεραπεία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας μέχρι σήμερα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται να παρακολουθείται ο ασθενής για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να ξεκινά η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, Εκλεκτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AA54

Μηχανισμός δράσης

Η πεγκσετακοπλάνη είναι ένα συμμετρικό μόριο που αποτελείται από δύο πανομοιότυπα δεκαπενταπεπτιδικά ομοιοπολικά συνδεδεμένα στα άκρα ενός γραμμικού μορίου PEG 40-kDa. Τα πεπτιδικά τμήματα συνδέονται με το C3 του συμπληρώματος και ασκούν ευρεία αναστολή του καταρράκτη του συμπληρώματος. Το τμήμα PEG 40-kDa προσδίδει βελτιωμένη διαλυτότητα και μεγαλύτερο χρόνο παραμονής στο σώμα μετά τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η πεγκσετακοπλάνη συνδέεται με την πρωτεΐνη C3 του συμπληρώματος και το θραύσμα ενεργοποίησής του C3b με υψηλή συγγένεια, ρυθμίζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη διάσπαση του C3 και τη δημιουργία καταρροϊκών επενεργητών της ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Στην ΠΝΑ, η εξωαγγειακή αιμόλυση (EVH) διευκολύνεται από την οψωνοποίηση του C3b, ενώ η ενδοαγγειακή αιμόλυση (IVH) διαμεσολαβείται από το καταρροϊκό σύμπλεγμα επίθεσης στη μεμβράνη (MAC). Η πεγκσετακοπλάνη ασκεί ευρεία ρύθμιση του καταρράκτη του συμπληρώματος δρώντας εγγύς του σχηματισμού C3b και MAC, ελέγχοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τους μηχανισμούς που οδηγούν σε EVH και IVH.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στη μελέτη APL2-302, η μέση συγκέντρωση C3 αυξήθηκε από 0,94 g/l κατά την έναρξη σε 3,83 g/l την Εβδομάδα 16 στην ομάδα της πεγκσετακοπλάνης. Το ποσοστό των RBC ΠΝΑ τύπου II + III κατά την έναρξη ήταν 66,80%, το οποίο στη συνέχεια αυξήθηκε σε 93,85% την Εβδομάδα 16. Το μέσο

ποσοστό των RBC ΠΝΑ τύπου II + III με εναπόθεση C3 ήταν 17,73% κατά την έναρξη και αυτό μειώθηκε σε 0,20% την εβδομάδα 16.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ASPAVELI σε ασθενείς με ΠΝΑ αξιολογήθηκε σε μια μελέτη φάσης 3 (APL2-302) στην οποία μια περίοδος ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο διάρκειας 16 εβδομάδων ακολουθήθηκε από μια περίοδο ανοικτής επισήμανσης (OLP) διάρκειας 32 εβδομάδων. Στη μελέτη αυτή εντάχθηκαν ασθενείς με ΠΝΑ που είχαν λάβει θεραπεία με σταθερή δόση εκουλιζουμάμπης για τουλάχιστον τους προηγούμενους 3 μήνες και με επίπεδα αιμοσφαιρίνης < 10,5 g/dl.

Μελέτη APL2-302

Η δόση του ASPAVELI ήταν 1.080 mg δύο φορές την εβδομάδα. Οι κατάλληλοι ασθενείς εισήλθαν σε εισαγωγική περίοδο 4 εβδομάδων κατά τη διάρκεια της οποίας έλαβαν ASPAVELI 1.080 mg υποδορίως δύο φορές την εβδομάδα επιπρόσθετα στην τρέχουσα δόση εκουλιζουμάμπης. Στη συνέχεια, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε 1.080 mg ASPAVELI δύο φορές την εβδομάδα είτε την τρέχουσα δόση εκουλιζουμάμπης καθ' όλη τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης περιόδου (RCP) 16 εβδομάδων. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση τον αριθμό των μεταγγίσεων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (PRBC) εντός των 12 μηνών πριν από την Ημέρα -28 (<4, ≥4) και τον αριθμό αιμοπεταλίων κατά τον προκαταρκτικό έλεγχο (<100 000/mm³, ≥100 000/mm³). Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν την RCP εισήλθαν στην OLP, κατά τη διάρκεια της οποίας όλοι οι ασθενείς έλαβαν ASPAVELI για έως 32 εβδομάδες (οι ασθενείς που έλαβαν εκουλιζουμάμπη κατά τη διάρκεια της RCP εισήλθαν σε εισαγωγική περίοδο 4 εβδομάδων πριν από τη μετάβαση σε μονοθεραπεία με ASPAVELI). Εάν ήταν απαιτούμενο, η δόση του ASPAVELI μπορούσε να προσαρμοστεί σε 1.080 mg κάθε 3 ημέρες.

Το πρωτεύον και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκαν την Εβδομάδα 16. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή από την έναρξη έως την Εβδομάδα 16 (κατά τη διάρκεια της RCP) στο επίπεδο αιμοσφαιρίνης. Ως έναρξη ορίστηκε ο μέσος όρος των μετρήσεων πριν από την πρώτη δόση της πεγκσετακοπλάνης (στην αρχή της εισαγωγικής περιόδου). Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η αποφυγή μετάγγισης, που ορίζεται ως η αναλογία των ασθενών που δεν χρειάστηκαν μετάγγιση κατά τη διάρκεια της RCP, και η μεταβολή από την έναρξη έως την Εβδομάδα 16 στον απόλυτο αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων (ARC), στο επίπεδο LDH και στη βαθμολογία κλίμακας FACIT-Κόπωση.

Συνολικά 80 ασθενείς εισήλθαν στην εισαγωγική περίοδο. Στο τέλος της εισαγωγικής περιόδου, και οι 80 τυχαιοποιήθηκαν, 41 στο ASPAVELI και 39 στην εκουλιζουμάμπη. Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν γενικά καλώς ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας (βλ. Πίνακα 2). Συνολικά 38 ασθενείς στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με το ASPAVELI και 39 ασθενείς στην ομάδα της εκουλιζουμάμπης ολοκλήρωσαν την περίοδο RCP 16 εβδομάδων και συνέχισαν στην περίοδο ανοικτής επισήμανσης 32 εβδομάδων. Συνολικά, 12 από 80 (15%) ασθενείς που λάμβαναν ASPAVELI διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο 15 ασθενείς είχαν προσαρμογή της δόσης τους σε 1.080 mg κάθε 3 ημέρες. Δώδεκα ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς το όφελος και 8 από τους 12 ασθενείς επέδειξαν όφελος από την προσαρμογή της δόσης.

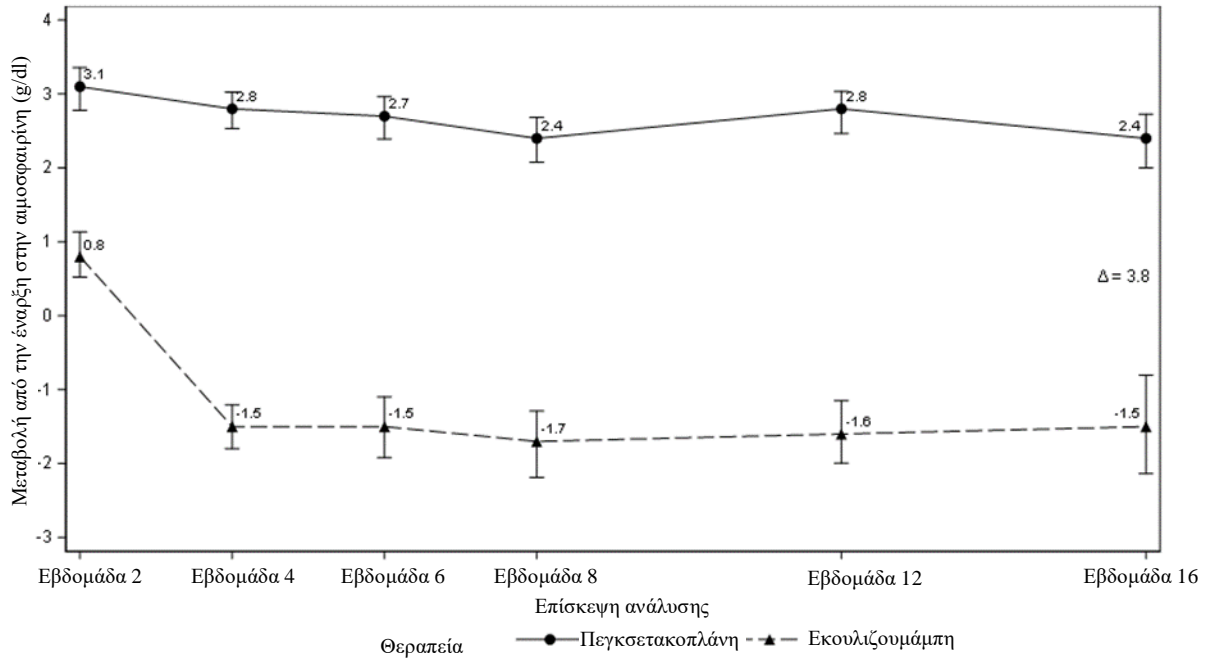
Πίνακας 2: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη στη μελέτη APL2-302

Παράμετρος	Στατιστικός δείκτης	ASPAVELI (N=41)	Εκουλιζουμάμπη (N=39)
Ηλικία (έτη)	Μέση τιμή (SD)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18-64 ετών	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥65 ετών	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Δοσολογικό επίπεδο της εκουλιζουμάμπης κατά την έναρξη			
Κάθε 2 εβδομάδες IV 900 mg	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
Κάθε 11 ημέρες IV 900 mg	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
Κάθε 2 εβδομάδες IV 1.200 mg	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Κάθε 2 εβδομάδες IV 1.500 mg	n (%)	2 (4,9)	0
Γυναίκες	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Χρόνος από τη διάγνωση της ΠΝΑ (έτη) έως την Ημέρα -28	Μέση τιμή (SD)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Επίπεδο αιμοσφαιρίνης (g/dl)	Μέση τιμή (SD)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων ($10^9/l$)	Μέση τιμή (SD)	218 (75,0)	216 (69,1)
Επίπεδο LDH (U/l)	Μέση τιμή (SD)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
Συνολική FACIT-Κόπωση*	Μέση τιμή (SD)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Αριθμός μεταγγίσεων τους τελευταίους 12 μήνες πριν από την Ημέρα -28	Μέση τιμή (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)
Αριθμός αιμοπεταλίων κατά τον προκαταρκτικό έλεγχο (αριθμός/ mm^3)	Μέση τιμή (SD)	167 (98,3)	147 (68,8)
<100 000	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
≥100 000	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Ιστορικό απλαστικής αναιμίας	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Ιστορικό μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)

*Η βαθμολογία FACIT-Κόπωση μετράται σε μια κλίμακα 0-52, με υψηλότερες τιμές να υποδηλώνουν λιγότερη κόπωση.

Το ASPAVELI ήταν ανώτερο από την εκουλιζουμάμπη για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μεταβολής της αιμοσφαιρίνης από την έναρξη ($P<0,0001$).

Εικόνα 1. Προσαρμοσμένη μέση μεταβολή στην αιμοσφαιρίνη (g/dl) από την έναρξη έως την Εβδομάδα 16



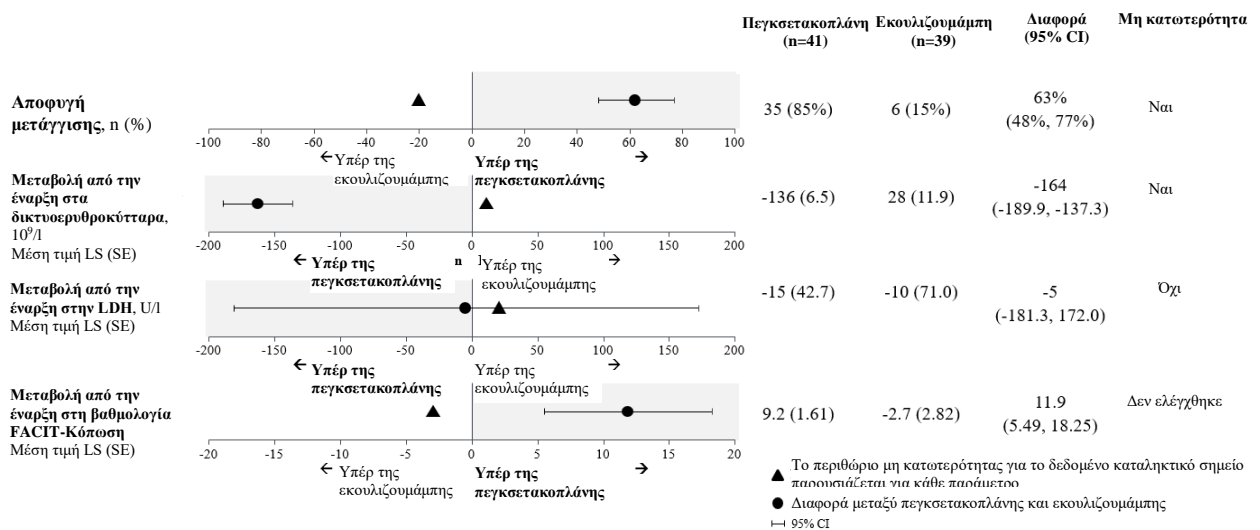
Η μη κατωτερότητα καταδείχθηκε στα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της αποφυγής μετάγγισης και της μεταβολής στον ARC από την έναρξη.

Η μη κατωτερότητα δεν εκπληρώθηκε όσον αφορά τη μεταβολή στην LDH από την έναρξη.

Λόγω των ιεραρχικών δοκιμών, οι στατιστικές δοκιμές για τη μεταβολή από την έναρξη για τη βαθμολογία FACIT-Κόπωση δεν ελέγχθηκαν επίσημα.

Οι προσαρμοσμένες μέσες τιμές, η διαφορά θεραπείας, τα διαστήματα εμπιστοσύνης και οι στατιστικές αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν για τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία παρουσιάζονται στην Εικόνα 2.

Εικόνα 2. Ανάλυση βασικών δευτερευόντων καταληκτικών σημείων



Τα αποτελέσματα ήταν συνεπή σε όλες τις υποστηρικτικές αναλύσεις του πρωτεύοντος και των βασικών δευτερευόντων καταληκτικών σημείων, συμπεριλαμβανομένων όλων των παρατηρούμενων δεδομένων με τα δεδομένα μετά τη μετάγγιση να περιλαμβάνονται.

Η ομαλοποίηση της αιμοσφαιρίνης επετεύχθη στο 34% των ασθενών στην ομάδα του ASPAVELI έναντι 0% στην ομάδα της εκουλιζουμάμπης την Εβδομάδα 16. Η ομαλοποίηση της LDH επετεύχθη στο 71% των ασθενών στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με το ASPAVELI έναντι 15% στην ομάδα της εκουλιζουμάμπης.

Συνολικά 77 ασθενείς εισήλθαν στην OLP 32 εβδομάδων, κατά τη διάρκεια της οποίας όλοι οι ασθενείς έλαβαν ASPAVELI, με αποτέλεσμα συνολική έκθεση έως 48 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα την Εβδομάδα 48 ήταν γενικά συνεπή με εκείνα της Εβδομάδας 16 και υποστηρίζουν τη συνεχή αποτελεσματικότητα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ASPAVELI σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η πεγκσετακοπλάνη χορηγείται με υποδόρια έγχυση και απορροφάται σταδιακά στη συστηματική κυκλοφορία με διάμεσο T_{max} μεταξύ 108 και 144 ωρών (4,5 έως 6,0 ημέρες) μετά από εφάπαξ υποδόρια δόση σε υγιείς εθελοντές. Συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στον ορό μετά από χορηγήσεις δύο φορές την εβδομάδα 1.080 mg σε ασθενείς με ΠΝΑ επιτεύχθηκαν περίπου 4 έως 6 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση και οι μέσες (%CV) συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στον ορό κυμάνθηκαν μεταξύ 655 (18,6%) και 706 (15,1%) $\mu\text{g/ml}$ σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για 16 εβδομάδες. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στους ασθενείς (n=22) που συνέχισαν να λαμβάνουν πεγκσετακοπλάνη έως την Εβδομάδα 48 ήταν 622,94 $\mu\text{g/ml}$ (39,7%), υποδεικνύοντας συνεχιζόμενες θεραπευτικές συγκεντρώσεις πεγκσετακοπλάνης έως την Εβδομάδα 48. Η βιοδιαθεσιμότητα μιας υποδόριας δόσης πεγκσετακοπλάνης εκτιμάται ότι είναι 77% με βάση την ανάλυση ΦΚ πληθυσμού.

Κατανομή

Ο μέσος (%CV) όγκος κατανομής της πεγκσετακοπλάνης είναι περίπου 3,9 l (35%) σε ασθενείς με ΠΝΑ με βάση την ανάλυση ΦΚ πληθυσμού.

Μεταβολισμός/αποβολή

Με βάση τη δομή του ως πεγκυλιωμένου πεπτιδίου, ο μεταβολισμός της πεγκσετακοπλάνης αναμένεται να συμβεί μέσω καταβολικών οδών και να αποικοδομηθεί σε μικρά πεπτιδία, αμινοξέα και PEG. Τα αποτελέσματα μιας μελέτης ραδιοσήμανσης σε πιθήκους *cynomolgus* υποδεικνύουν ότι η κύρια οδός αποβολής του σημασμένου πεπτιδικού τμήματος είναι μέσω της απέκκρισης με τα ούρα. Αν και η αποβολή της PEG δεν μελετήθηκε, είναι γνωστό ότι υφίσταται νεφρική απέκκριση.

Η πεγκσετακοπλάνη δεν παρουσίασε καμία αναστολή ή επαγωγή των ισομορφών του ενζύμου CYP που ελέγχθηκαν, όπως καταδεικνύεται από τα αποτελέσματα των *in vitro* μελετών. Η πεγκσετακοπλάνη δεν ήταν ούτε υπόστρωμα ούτε αναστολέας των ανθράπων μεταφορέων πρόσληψης ή εκροής.

Μετά από πολλαπλές υποδόριες χορηγήσεις πεγκσετακοπλάνης σε ασθενείς με ΠΝΑ, η μέση τιμή (%CV) κάθαρσης είναι 0,015 (28%) l/h και η διάμεση αποτελεσματική ημίσεια ζωή αποβολής ($t_{1/2}$) είναι 8,0 ημέρες όπως εκτιμήθηκε από την ανάλυση ΦΚ πληθυσμού.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση της πεγκσετακοπλάνης αυξάνεται κατά τρόπο ανάλογο προς τη δόση από 45 έως 1.440 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν διαπιστώθηκε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της πεγκσετακοπλάνης σε σχέση με την ηλικία (19-81 ετών) και το φύλο με βάση τα αποτελέσματα της ανάλυσης ΦΚ πληθυσμού. Η φυλή αποδείχθηκε επίσης ότι δεν έχει αντίκτυπο· ωστόσο, τα δεδομένα είναι περιορισμένα και, ως εκ τούτου, δεν θεωρούνται οριστικά.

Οι ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 50 kg προβλέπεται να έχουν έως και 34% υψηλότερη μέση έκθεση σε σταθερή κατάσταση σε σύγκριση με ένα άτομο 70 kg, με βάση την ανάλυση ΦΚ πληθυσμού. Υπάρχουν ελάχιστα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το προφίλ ασφάλειας της πεγκσετακοπλάνης για ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 50 kg.

Ηλικιωμένοι

Αν και δεν παρατηρήθηκαν εμφανείς διαφορές που σχετίζονται με την ηλικία σε αυτές τις μελέτες, ο αριθμός των ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω δεν είναι επαρκής για να προσδιοριστεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά από νεότερους ασθενείς. Βλ. παράγραφο 4.2.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη 8 ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η οποία ορίστηκε ως κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) μικρότερη από 30 ml/min χρησιμοποιώντας την εξίσωση Cockcroft-Gault (με 4 ασθενείς με τιμές μικρότερες από 20 ml/min), η νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης 270 mg πεγκσετακοπλάνης. Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για ασθενείς με ΠΝΑ με νεφρική δυσλειτουργία στους οποίους έχει χορηγηθεί η κλινική δόση των 1.080 mg δύο φορές την εβδομάδα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χρήση της πεγκσετακοπλάνης σε ασθενείς με ESRD που απαιτούν αιμοκάθαρση. Βλ. παράγραφο 4.2.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

In vitro και *in vivo* τοξικολογικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν τοξικότητα ιδιαίτερης ανησυχίας για τον άνθρωπο. Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης περιγράφονται παρακάτω. Αυτές οι επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες.

Αναπαραγωγή σε ζώα

Η θεραπεία εγκύων πιθήκων cynomolgus με πεγκσετακοπλάνη σε υποδόρια δόση 28 mg/kg/ημέρα (2,9 φορές τη C_{max} σταθερής κατάστασης του ανθρώπου) από την περίοδο της κύησης έως τον τοκετό οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση των αποβολών ή της θνησιγένειας. Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα για τη μητέρα ή τερατογόνες επιδράσεις στους απογόνους που γεννήθηκαν τελειόμηνα. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη σε βρέφη έως και 6 μήνες μετά τον τοκετό. Συστηματική έκθεση στην πεγκσετακοπλάνη ανιχνεύθηκε σε έμβρυα πιθήκων που έλαβαν θεραπεία με 28 mg/kg/ημέρα από την περίοδο της οργανογένεσης έως το δεύτερο τρίμηνο, αλλά η έκθεση ήταν ελάχιστη (λιγότερο από 1%, μη φαρμακολογικά σημαντική).

Καρκινογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης της πεγκσετακοπλάνης σε ζώα.

Γονοτοξικότητα

Η πεγκσετακοπλάνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος όταν δοκιμάστηκε σε *in vitro* δοκιμασίες αντίστροφης βακτηριακής μετάλλαξης (Ames) και δεν ήταν γονοτοξική σε *in vitro* δοκιμασία σε ανθρώπινα TK6 κύτταρα ή σε *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων σε ποντικούς.

Τοξικολογία σε ζώα

Πραγματοποιήθηκαν μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε κουνέλια και πιθήκους cynomolgus με ημερήσιες υποδόριες δόσεις πεγκσετακοπλάνης έως 7 φορές την ανθρώπινη δόση (1.080 mg δύο φορές την εβδομάδα). Τα ιστολογικά ευρήματα και στα δύο είδη περιλάμβαναν δόσοεξαρτώμενη κενотоπιώση του επιθηλίου και διηθήματα κενотоπιωμένων μακροφάγων σε πολλαπλούς ιστούς. Τα ευρήματα αυτά έχουν συσχετιστεί με μεγάλες αθροιστικές δόσεις PEG μακράς αλυσίδας σε άλλα

πεγκυλιωμένα φάρμακα που κυκλοφορούν στην αγορά, ήταν χωρίς κλινικές συνέπειες και δεν θεωρήθηκαν δυσμενή. Η αναστρεψιμότητα δεν καταδείχθηκε στις μελέτες της πεγκσετακοπλάνης σε ζώα μετά από έναν μήνα και δεν αξιολογήθηκε για μεγαλύτερη διάρκεια. Δεδομένα από τη βιβλιογραφία υποδηλώνουν αναστρεψιμότητα των κενοτοπίων PEG.

Εκφύλιση των νεφρικών σωληναρίων παρατηρήθηκε μικροσκοπικά και στα δύο είδη σε εκθέσεις (C_{max} και AUC) μικρότερες ή συγκρίσιμες με εκείνες για την ανθρώπινη δόση και ήταν ελάχιστη και μη προοδευτική μεταξύ 4 εβδομάδων και 9 μηνών καθημερινής χορήγησης πεγκσετακοπλάνης. Παρόλο που δεν παρατηρήθηκαν έκδηλα σημεία νεφρικής δυσλειτουργίας στα ζώα, η κλινική σημαντικότητα και οι λειτουργικές συνέπειες αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σορβιτόλη (E 420)
Παγόμορφο οξικό οξύ
Νάτριο οξικό τριυδρικό
Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).
Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με πάμα εισχώρησης (χλωροβουτυλίου) και σφράγιση (αλουμινίου) με αποσπώμενο πάμα (πολυπροπυλενίου) που περιέχει 54 mg/ml στείρου διαλύματος.

Κάθε μεμονωμένη συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

Πολυσυσκευασία που περιέχει 8 (8 συσκευασίες του 1 τεμαχίου) φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το ASPAVELI διατίθεται ως έτοιμο προς χρήση διάλυμα σε φιαλίδια μίας χρήσης. Επειδή το διάλυμα δεν περιέχει συντηρητικό, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να εγχέεται αμέσως μετά την προετοιμασία της σύριγγας.

Το ASPAVELI είναι ένα διαυγές, άχρωμο ως ελαφρώς υποκίτρινο υδατικό διάλυμα. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το υγρό φαίνεται θολό, περιέχει σωματίδια ή είναι σκούρο κίτρινο.

Αφήνετε πάντα το φιαλίδιο να έρθει στη θερμοκρασία δωματίου για περίπου 30 λεπτά πριν από τη χρήση.

Αφαιρέστε το προστατευτικό αποσπώμενο πώμα από το φιαλίδιο για να αποκαλύψετε το κεντρικό τμήμα του γκρι ελαστικού πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου. Καθαρίστε το πώμα εισχώρησης με ένα νέο αλκοολούχο μαντηλάκι και αφήστε το πώμα εισχώρησης να στεγνώσει. Μην το χρησιμοποιήσετε εάν το προστατευτικό αποσπώμενο πώμα λείπει ή έχει υποστεί ζημιά.

Επιλογή 1: Εάν χρησιμοποιείτε συσκευή μεταφοράς χωρίς βελόνα (όπως προσαρμογέα φιαλιδίου), ακολουθήστε τις οδηγίες που παρέχονται από τον κατασκευαστή της συσκευής.

Επιλογή 2: Εάν η μεταφορά γίνεται χρησιμοποιώντας βελόνα μεταφοράς και σύριγγα, ακολουθήστε τις παρακάτω οδηγίες:

- Προσαρτήστε μια αποστειρωμένη βελόνα μεταφοράς σε μια αποστειρωμένη σύριγγα.
- Τραβήξτε το έμβολο προς τα πίσω για να γεμίσετε τη σύριγγα με αέρα, ο οποίος θα πρέπει να είναι περίπου 20 ml.
- Βεβαιωθείτε ότι το φιαλίδιο βρίσκεται σε όρθια θέση. Μην αναποδογυρίζετε το φιαλίδιο.
- Ωθήστε τη γεμάτη με αέρα σύριγγα με τη βελόνα μεταφοράς προσαρτημένη διαμέσου του κέντρου του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου.
- Το άκρο της βελόνας μεταφοράς δεν πρέπει να βρίσκεται μέσα στο διάλυμα για να αποφευχθεί η δημιουργία φυσαλίδων.
- Ωθήστε απαλά τον αέρα από τη σύριγγα μέσα στο φιαλίδιο. Αυτό θα διοχετεύσει τον αέρα από τη σύριγγα μέσα στο φιαλίδιο.
- Αναστρέψτε το φιαλίδιο.
- Με το άκρο της βελόνας μεταφοράς μέσα στο διάλυμα, τραβήξτε αργά το έμβολο για να γεμίσει η σύριγγα με όλο το υγρό.
- Αφαιρέστε τη γεμάτη σύριγγα και τη βελόνα μεταφοράς από το φιαλίδιο.
- Μην επανατοποθετείτε το κάλυμμα στη βελόνα μεταφοράς. Ξεβιδώστε τη βελόνα και πετάξτε την στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Ακολουθήστε τις οδηγίες του κατασκευαστή της συσκευής για την προετοιμασία της αντλίας έγχυσης και της σωλήνωσης.

Οι κατάλληλες περιοχές για έγχυση περιλαμβάνουν την κοιλιακή χώρα, τους μηρούς, τους γοφούς ή τους άνω βραχίονες. Εναλλάσσετε εκ περιτροπής τα σημεία έγχυσης από τη μία έγχυση στην επόμενη. Εάν υπάρχουν πολλαπλά σημεία έγχυσης, θα πρέπει να απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 7,5 cm.

Η τυπική διάρκεια έγχυσης είναι περίπου 30 λεπτά (εάν χρησιμοποιούνται δύο σημεία) ή περίπου 60 λεπτά (εάν χρησιμοποιείται ένα σημείο).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Δεκεμβρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του ASPAVELI σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος και του προγράμματος ελεγχόμενης διανομής, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρχή.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα και το πρόγραμμα ελεγχόμενης διανομής έχει ως στόχο:

- Να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς λαμβάνουν εμβολιασμούς κατά των *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* και *H. influenzae* τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με το ASPAVELI
- Να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς που δεν μπορούν να περιμένουν 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με το ASPAVELI λαμβάνουν αντιβιοτικά ευρέος φάσματος μέχρι 2 εβδομάδες μετά τη λήψη των εμβολίων
- Να διασφαλιστεί ότι το ASPAVELI χορηγείται μόνο μετά από γραπτή επιβεβαίωση ότι ο ασθενής έχει λάβει εμβολιασμό κατά των *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* και *H. influenzae* ή/και λαμβάνει προφυλακτικό αντιβιοτικό σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες
- Να διασφαλιστεί ότι οι συνταγογράφοι ή οι φαρμακοποιοί λαμβάνουν ετήσιες υπενθυμίσεις για τους υποχρεωτικούς επανεμβολιασμούς σύμφωνα με τις τρέχουσες εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού (συμπεριλαμβανομένων των *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* και *H. influenzae*)
- Να παρασχεθούν πληροφορίες σχετικά με τα σημεία και συμπτώματα σοβαρών λοιμώξεων στους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης και τους ασθενείς
- Να διασφαλιστεί ότι οι συνταγογράφοι παρέχουν στους ασθενείς το φύλλο οδηγιών χρήσης και την κάρτα ασθενούς και εξηγούν τους κύριους κινδύνους του ASPAVELI με χρήση αυτών των υλικών
- Να διασφαλιστεί ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα σοβαρών λοιμώξεων αναζητούν επείγουσα ιατρική θεραπεία και παρουσιάζουν την κάρτα ασθενούς που διαθέτουν στον πάροχο επείγουσας περίθαλψης
- Να εκπαιδευτούν οι συνταγογράφοι και οι ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο IVH μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος και την αναβολή της χορήγησης και την ανάγκη διατήρησης αποτελεσματικής θεραπείας με αναστολείς του συμπληρώματος
- Να εκπαιδευτούν οι συνταγογράφοι σχετικά με τον κίνδυνο δυνητικών μακροχρόνιων επιδράσεων της συσσώρευσης PEG και τη σύσταση για παρακολούθηση όπως ενδείκνυται κλινικά, μεταξύ άλλων μέσω εργαστηριακών εξετάσεων.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το ASPAVELI, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν και να χρησιμοποιήσουν το ASPAVELI έχουν πρόσβαση σε/εφοδιαστεί με το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Εκπαιδευτικό υλικό για τον ιατρό
- Πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή

Εκπαιδευτικό υλικό για τον ιατρό:

- ΠΧΠ
- Οδηγός για επαγγελματίες υγείας
- Κάρτα ασθενούς
- **Οδηγός για επαγγελματίες υγείας:**
 - Η θεραπεία με το ASPAVELI μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων με ενθυλακωμένα βακτήρια.
 - Ανάγκη εμβολιασμού των ασθενών κατά των *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* και *H. influenzae* ή/και λήψης αντιβιοτικής προφύλαξης.
 - Ετήσια υπενθύμιση των υποχρεωτικών επανεμβολιασμών (σύμφωνα με τις τρέχουσες εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού).
 - Κίνδυνος IVH μετά τη διακοπή και την αναβολή της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος, τα κριτήριά του, η απαιτούμενη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία και η προτεινόμενη διαχείρισή του.
 - Κίνδυνος δυνητικών μακροχρόνιων επιδράσεων της συσσώρευσης PEG και η σύσταση για παρακολούθηση όπως ενδείκνυται κλινικά, μεταξύ άλλων μέσω εργαστηριακών εξετάσεων.

- Ανάγκη εκπαίδευσης των ασθενών/φροντιστών σχετικά με τα ακόλουθα:
 - των κινδύνων από τη θεραπεία με το ASPAVELI
 - των σημείων και συμπτωμάτων σοβαρών λοιμώξεων, αντιδράσεων υπερευαισθησίας και των μέτρων που πρέπει να ληφθούν
 - των οδηγιών για τους ασθενείς/φροντιστές και του περιεχομένου τους
 - της ανάγκης να έχει μαζί του ο ασθενής την κάρτα ασθενούς και να ενημερώνει κάθε επαγγελματία υγείας ότι λαμβάνει θεραπεία με το ASPAVELI
 - της απαίτησης για εμβολιασμούς/αντιβιοτική προφύλαξη
 - της ένταξης στην PASS
 - Οδηγίες σχετικά με τον τρόπο χειρισμού πιθανών ανεπιθύμητων συμβάντων.
 - Πληροφορίες σχετικά με την PASS, τη σημασία της συμβολής σε μια τέτοια μελέτη και τον τρόπο ένταξης ασθενών.
 - Επισημάνσεις σχετικά με τη σημασία της αναφοράς συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικότερα: σοβαρών λοιμώξεων, σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας και του κινδύνου IVH μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.
- **Κάρτα ασθενούς:**
 - Ένα προειδοποιητικό μήνυμα για τους επαγγελματίες υγείας που παρέχουν θεραπεία στον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή, συμπεριλαμβανομένης επείγουσας κατάστασης, ότι ο ασθενής χρησιμοποιεί το ASPAVELI.
 - Σημεία ή συμπτώματα των σοβαρών λοιμώξεων και προειδοποίηση για άμεση αναζήτηση φροντίδας από επαγγελματία υγείας εάν παρουσιαστούν τα παραπάνω.
 - Λεπτομέρειες επικοινωνίας του ASPAVELI για τον συνταγογράφο.

Πακέτο πληροφοριών για τον ασθενή:

- Φύλλο οδηγιών χρήσης
 - Οδηγός για τον ασθενή/φροντιστή
- **Οδηγός για τον ασθενή/φροντιστή:**
 - Η θεραπεία με το ASPAVELI μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων με ενθυλακωμένα βακτήρια, σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας και τον κίνδυνο IVH μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.
 - Περιγραφή των σημείων και συμπτωμάτων σοβαρών λοιμώξεων, αντιδράσεων υπερευαισθησίας, IVH μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος και ανάγκη αναζήτησης επείγουσας φροντίδας στο πλησιέστερο νοσοκομείο.
 - Σημασία του εμβολιασμού πριν από τη θεραπεία με το ASPAVELI ή/και της λήψης αντιβιοτικής προφύλαξης.
 - Ετήσια υπενθύμιση των υποχρεωτικών επανεμβολιασμών (σύμφωνα με τις τρέχουσες εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού).
 - Λεπτομερής περιγραφή των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την αυτοχορήγηση του ASPAVELI.
 - Σύσταση για χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.
 - Επισημάνσεις σχετικά με τη σημασία της αναφοράς συγκεκριμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικότερα: σοβαρών λοιμώξεων, σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας και του κινδύνου IVH μετά τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.
 - Οδηγίες σχετικά με τον τρόπο προβολής του βίντεο αυτοχορήγησης της θεραπείας από τον ασθενή σε οποιαδήποτε συσκευή συνδεδεμένη στο διαδίκτυο.
 - Ένταξη στην PASS.

Ετήσιες υπενθυμίσεις για τους υποχρεωτικούς επανεμβολιασμούς

Ο ΚΑΚ αποστέλλει ετησίως στους συνταγογράφους ή στους φαρμακοποιούς που συνταγογραφούν/διανέμουν το ASPAVELI, μια υπενθύμιση προκειμένου ο συνταγογράφος/φαρμακοποιός να ελέγχει εάν απαιτείται επανεμβολιασμός κατά των *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* και *H. influenzae* για τους ασθενείς του οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με το ASPAVELI, σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού.

Σύστημα για ελεγχόμενη διανομή

Ο ΚΑΚ διασφαλίζει ότι, σε κάθε Κράτος Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το ASPAVELI, εφαρμόζεται σύστημα που αποσκοπεί στον έλεγχο της διανομής πέραν του επιπέδου των συνήθων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Πρέπει να πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις πριν από τη διανομή του προϊόντος.

- Υποβολή γραπτής βεβαίωσης για τον εμβολιασμό του ασθενούς κατά των *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* και *H. influenzae* ή/και την προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 1 ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ASPAVELI 1.080 mg διάλυμα για έγχυση
πεγκσετακοπλάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 1.080 mg πεγκσετακοπλάνης (54 mg/ml)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: σορβιτόλη, παγόμορφο οξικό οξύ, νάτριο οξικό τριυδρικό , νατρίου υδροξείδιο και ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1595/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ASPAVELI 1 080 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 8 ΦΙΑΛΙΔΙΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ASPAVELI 1.080 mg διάλυμα για έγχυση
πεγκσετακοπλάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 1.080 mg πεγκσετακοπλάνης (54 mg/ml)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: σορβιτόλη, παγόμορφο οξικό οξύ, νάτριο οξικό τριυδρικό , νατρίου υδροξείδιο και ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση
8 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για υποδόρια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1595/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ASPAVELI 1 080 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 1 ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ASPAVELI 1.080 mg διάλυμα για έγχυση
πεγκσετακοπλάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 1.080 mg πεγκσετακοπλάνης (54 mg/ml)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση
1 φιαλίδιο. Στοιχείο πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για υποδόρια χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1595/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

ASPAVELI 1 080 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΑΣΡΑΒΕΛΙ 1.080 mg διάλυμα για έγχυση
πεγκσετακοπλάνη
Για υποδόρια χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

20 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

ASPAVELI 1.080 mg διάλυμα για έγχυση πεγκσετακοπλάνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το ASPAVELI και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το ASPAVELI
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το ASPAVELI
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ASPAVELI
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το ASPAVELI και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το ASPAVELI

Το ASPAVELI είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία πεγκσετακοπλάνη. Η πεγκσετακοπλάνη έχει σχεδιαστεί για να συνδέεται με την πρωτεΐνη C3 του συμπληρώματος, η οποία αποτελεί μέρος του αμυντικού συστήματος του οργανισμού που ονομάζεται «σύστημα του συμπληρώματος». Η πεγκσετακοπλάνη εμποδίζει το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού σας να καταστρέψει τα ερυθρά αιμοσφαίριά σας.

Ποια είναι η χρήση του ASPAVELI

Το ASPAVELI χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μια ασθένεια που ονομάζεται παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ) οι οποίοι εξακολουθούν να είναι αναιμικοί μετά από θεραπεία με έναν άλλο τύπο φαρμάκου για ΠΝΑ, που ονομάζεται αναστολέας C5, για τουλάχιστον 3 μήνες.

Στους ασθενείς με ΠΝΑ, το «σύστημα του συμπληρώματος» είναι υπερδραστήριο και επιτίθεται στα ερυθρά αιμοσφαίριά τους, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλούς αριθμούς αιμοσφαιρίων (αναιμία), κόπωση, λειτουργική δυσκολία, πόνο, κοιλιακό πόνο, σκουρόχρωμα ούρα, δύσπνοια, δυσκολία στην κατάποση, στυτική δυσλειτουργία και θρόμβους αίματος. Με τη σύνδεση στην πρωτεΐνη C3 και τον αποκλεισμό της, αυτό το φάρμακο μπορεί να σταματήσει το σύστημα του συμπληρώματος από το να επιτίθενται στα ερυθρά αιμοσφαίρια, ελέγχοντας έτσι τα συμπτώματα της νόσου. Αυτό το φάρμακο έχει καταδειχθεί ότι αυξάνει τον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων (μειώνει την αναιμία), το οποίο μπορεί να βελτιώσει αυτά τα συμπτώματα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το ASPAVELI

Μην χρησιμοποιήσετε το ASPAVELI

- σε περίπτωση αλλεργίας στην πεγκσετακοπλάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε μία λοίμωξη που προκαλείται από τα λεγόμενα ενθυλακωμένα βακτήρια.
- εάν δεν έχετε εμβολιαστεί κατά των *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* και *Haemophilus influenzae*.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το ASPAVELI.

Συμπτώματα λοίμωξης

Πριν ξεκινήσετε το ASPAVELI, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοσδήποτε λοιμώξεις.

Επειδή το φάρμακο στοχεύει στο σύστημα του συμπληρώματος, το οποίο αποτελεί μέρος της άμυνας του οργανισμού κατά των λοιμώξεων, η χρήση αυτού του φαρμάκου αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που προκαλούνται από τα λεγόμενα ενθυλακωμένα βακτήρια, όπως *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* και *Haemophilus influenzae*. Πρόκειται για σοβαρές λοιμώξεις που προσβάλλουν τη μύτη, τον λαιμό και τους πνεύμονες ή τις μεμβράνες που επενδύουν τον εγκέφαλο, και μπορούν να εξαπλωθούν σε όλο το αίμα και το σώμα.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε το ASPAVELI για να βεβαιωθείτε ότι θα εμβολιαστείτε κατά των *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* και *Haemophilus influenzae* εάν δεν έχετε κάνει αυτά τα εμβόλια στο παρελθόν. Εάν έχετε κάνει αυτά τα εμβόλια στο παρελθόν, μπορεί να εξακολουθείτε να χρειάζεστε πρόσθετους εμβολιασμούς πριν από την έναρξη αυτού του φαρμάκου. Αυτοί οι εμβολιασμοί πρέπει να γίνονται τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν δεν μπορείτε να εμβολιαστείτε 2 εβδομάδες νωρίτερα, ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει αντιβιοτικά για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό σας. Μετά τον εμβολιασμό, ο γιατρός σας μπορεί να σας παρακολουθεί πιο στενά για συμπτώματα λοίμωξης.

Συμπτώματα λοίμωξης

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας:

- κεφαλαλγία και πυρετό
- πυρετό και εξάνθημα
- πυρετό με ή χωρίς τρέμουλο ή ρίγη
- δύσπνοια
- υψηλό καρδιακό ρυθμό
- κολλώδες δέρμα
- κεφαλαλγία με δυσκαμψία του αυχένα ή της πλάτης
- κεφαλαλγία με ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας) ή έμετο
- ευαισθησία των οφθαλμών στο φως
- μυϊκούς πόνους με γριπώδη συμπτώματα
- σύγχυση
- πολύ έντονο πόνο ή δυσφορία

Βεβαιωθείτε ότι τηρείτε το πρόγραμμα εμβολιασμών σας. Θα πρέπει επίσης να έχετε υπόψη ότι τα εμβόλια μειώνουν τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων, αλλά δεν προλαμβάνουν όλες τις σοβαρές λοιμώξεις. Σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις, ο γιατρός σας μπορεί να θεωρήσει ότι χρειάζεστε συμπληρωματικά μέτρα όπως αντιβακτηριακά φάρμακα για την πρόληψη λοίμωξης.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Αλλεργικές αντιδράσεις ενδέχεται να εμφανιστούν σε ορισμένους ασθενείς. Σε περίπτωση σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης, διακόψτε την έγχυση του ASPAVELI και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια. Η σοβαρή αλλεργική αντίδραση μπορεί να παρουσιαστεί ως δυσκολία στην αναπνοή, θωρακικός πόνος ή σφίξιμο στο στήθος ή/και αίσθημα ζάλης/αίσθημα αδιαθεσίας, έντονος κνησμός του δέρματος ή ανυψωμένα εξογκώματα στο δέρμα, οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή/και του λαιμού, το οποίο μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή κατάρρευση.

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης έχουν παρατηρηθεί με τη χρήση του ASPAVELI. Πρέπει να υποβληθείτε σε κατάλληλη εκπαίδευση στη σωστή τεχνική της ένεσης πριν από την αυτοχορήγηση.

Εργαστηριακή παρακολούθηση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το ASPAVELI ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί τακτικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων εξετάσεων αίματος για τα επίπεδα της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) και εξετάσεων της νεφρικής λειτουργίας, και μπορεί να προσαρμόσει τη δόση σας εάν χρειάζεται.

Επιδράσεις στις εργαστηριακές εξετάσεις

Η χρήση αντιδραστηρίων οξειδίου του πυριτίου στις δοκιμασίες πήξης πρέπει να αποφεύγεται, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε τεχνητή παράταση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT).

Παιδιά και έφηβοι

Μην χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του σε αυτήν την ομάδα.

Άλλα φάρμακα και ASPAVELI

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε ή έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι επιδράσεις του φαρμάκου στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Συνιστάται η χρήση αποτελεσματικών μεθόδων αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 8 εβδομάδες μετά τη θεραπεία από γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση/θηλασμός

Το ASPAVELI δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το ASPAVELI περιέχει σορβιτόλη

Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Αν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, ή έχετε διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI), μία σπάνια γενετική διαταραχή, στην οποία το άτομο δεν μπορεί να διασπάσει την φρουκτόζη, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε ή λάβετε αυτό το φάρμακο.

Το ASPAVELI περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το ASPAVELI

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας θα ανασκοπήσει τα ιατρικά αρχεία σας και μπορεί να σας χορηγήσει έναν ή περισσότερους εμβολιασμούς. Εάν δεν μπορείτε να εμβολιαστείτε τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με το ASPAVELI, για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει αντιβιοτικά για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό σας.

Δόση

Η αρχική συνιστώμενη δόση για ενήλικες με ΠΝΑ είναι 1.080 mg δύο φορές την εβδομάδα επιπρόσθετα στην τρέχουσα δόση σας με αναστολέα C5 όπως συνταγογραφήθηκε για 4 εβδομάδες. Πρέπει να παίρνετε τη δόση των δύο φορές την εβδομάδα την Ημέρα 1 και την Ημέρα 4 κάθε εβδομάδας θεραπείας. Μετά από 4 εβδομάδες, σταματήστε να παίρνετε τον αναστολέα C5.

Η δόση ή το διάστημα μεταξύ των δόσεων δεν πρέπει να αλλάζει χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση σας σε 1.080 mg κάθε τρίτη ημέρα (π.χ., Ημέρα 1, Ημέρα 4, Ημέρα 7, Ημέρα 10, Ημέρα 13 και ούτω καθεξής), εάν είναι σκόπιμο. Εάν νομίζετε ότι έχετε παραλείψει μια δόση, ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

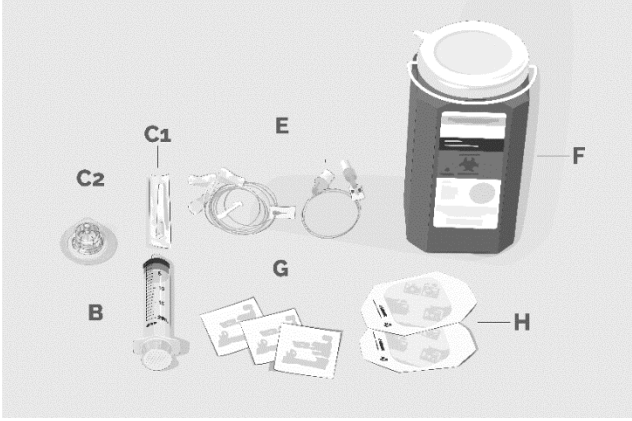
Τρόπος και οδός χορήγησης


Το ASPAVELI προορίζεται για να χορηγείται ως έγχυση (στάγδην) κάτω από το δέρμα με χρήση αντλίας έγχυσης. Οι πρώτες δόσεις του φαρμάκου θα σας χορηγηθούν από επαγγελματίες υγείας σε κλινική ή θεραπευτικό κέντρο. Εάν η θεραπεία πάει καλά, ο γιατρός σας μπορεί να συζητήσει μαζί σας τη δυνατότητα να χορηγείτε το φάρμακο μόνοι σας στο σπίτι. Εάν αυτό είναι σκόπιμο, ένας επαγγελματίας υγείας θα εκπαιδεύσει εσάς ή έναν φροντιστή πώς να χορηγείτε την έγχυση.

Ρυθμός(οί) έγχυσης

Η τυπική διάρκεια έγχυσης είναι περίπου 30 λεπτά εάν χρησιμοποιείτε 2 σημεία έγχυσης ή περίπου 60 λεπτά εάν χρησιμοποιείτε 1 σημείο. Η έγχυση πρέπει να αρχίσει αμέσως (και να ολοκληρωθεί εντός 2 ωρών μετά την προετοιμασία της σύριγγας) μετά την αναρρόφηση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος στη σύριγγα.

Οδηγίες χρήσης

Βήμα 1	Προετοιμασία για έγχυση Πριν ξεκινήσετε: <ol style="list-style-type: none">1. Αφαιρέστε ένα κουτί με ένα φιαλίδιο από το ψυγείο. Διατηρήστε το φιαλίδιο στο κουτί σε θερμοκρασία δωματίου και αφήστε το να ζεσταθεί για περίπου 30 λεπτά.<ol style="list-style-type: none">a. Μην προσπαθείτε να επιταχύνετε τη διαδικασία θέρμανσης χρησιμοποιώντας φούρνο μικροκυμάτων ή οποιαδήποτε άλλη πηγή θερμότητας.2. Βρείτε μια καλά φωτισμένη, επίπεδη επιφάνεια εργασίας, όπως ένα τραπέζι.3. Συγκεντρώστε τα υλικά σας (Εικόνα 1):<ol style="list-style-type: none">A. Αντλία έγχυσης με σύστημα σύριγγας και οδηγίες του κατασκευαστή (δεν απεικονίζεται)B. Συμβατή σύριγγαC1. Βελόνα μεταφοράς HC2. Συσκευή μεταφοράς χωρίς βελόνα για την αναρρόφηση του προϊόντος από το φιαλίδιοD. Σει έγχυσης (δεν απεικονίζεται· ποικίλλει ανάλογα με τις οδηγίες του κατασκευαστή της συσκευής)E. Σωλήνωση έγχυσης και σύνδεσμος Y (εάν απαιτείται)F. Δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένωνG. Αλκοολούχα μαντηλάκιαH. Γάζα και ταινία ή διαφανής επίδεσμος	<p>Εικόνα 1 Παράδειγμα υλικών</p> 
	Καθαρίστε σχολαστικά την επιφάνεια εργασίας σας χρησιμοποιώντας ένα αλκοολούχο μαντηλάκι.	
	Πλύνετε σχολαστικά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό. Στεγνώστε τα χέρια σας.	

Βήμα 2	Έλεγχος του φιαλιδίου και του υγρού Αφαιρέστε το φιαλίδιο από το κουτί. Παρατηρήστε προσεκτικά το υγρό στο φιαλίδιο. Το ASPAVELI είναι ένα διαυγές, άχρωμο ως ελαφρώς υποκίτρινο υγρό. Ελέγξτε για σωματίδια ή χρωματικές αλλοιώσεις (Εικόνα 2). Μην χρησιμοποιήσετε το φιαλίδιο εάν: <ul style="list-style-type: none">• Το υγρό φαίνεται θολό, περιέχει σωματίδια ή είναι σκούρο κίτρινο.• Το προστατευτικό αποσπώμενο πώμα λείπει ή έχει υποστεί ζημιά.• Η ημερομηνία λήξης (EXP) που αναγράφεται στην επισήμανση έχει παρέλθει.	Εικόνα 2 
-------------------	--	---

**Βήμα
3****Προετοιμασία και πλήρωση της σύριγγας**

Αφαιρέστε το προστατευτικό αποσπώμενο πώμα από το φιαλίδιο για να αποκαλύψετε το κεντρικό τμήμα του γκρι ελαστικού πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου (Εικόνα 3). Πετάξτε το πώμα.

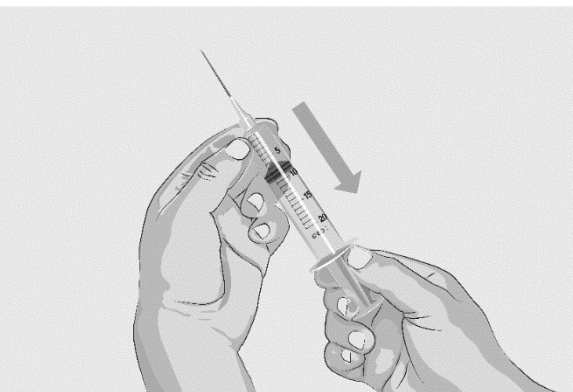
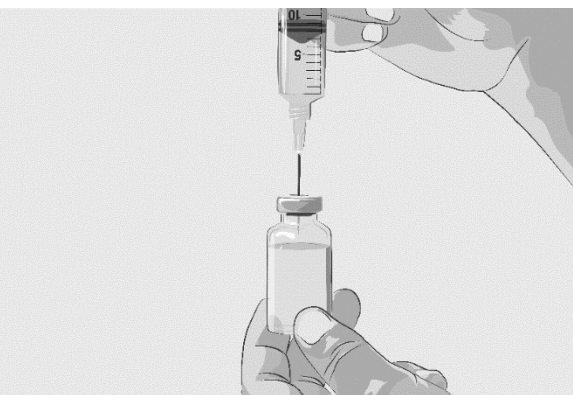
Καθαρίστε το πώμα εισχώρησης με ένα νέο αλκοολούχο μαντηλάκι και αφήστε το πώμα εισχώρησης να στεγνώσει.

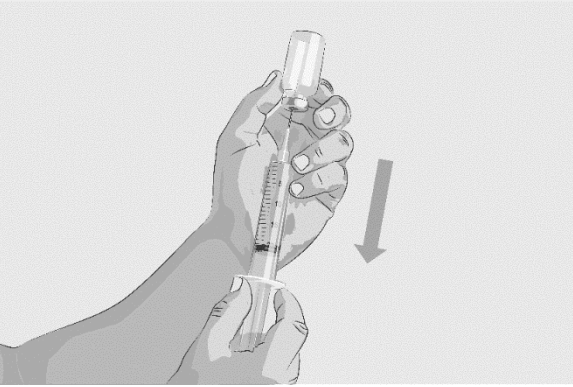
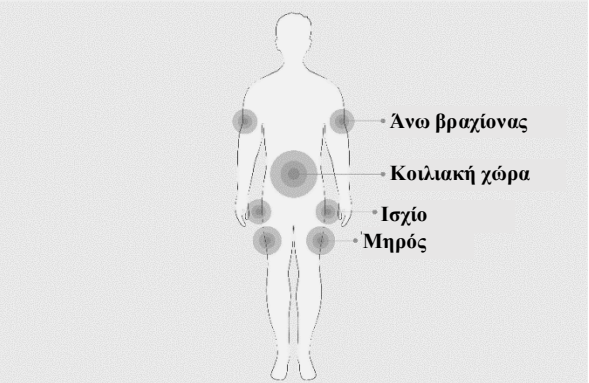
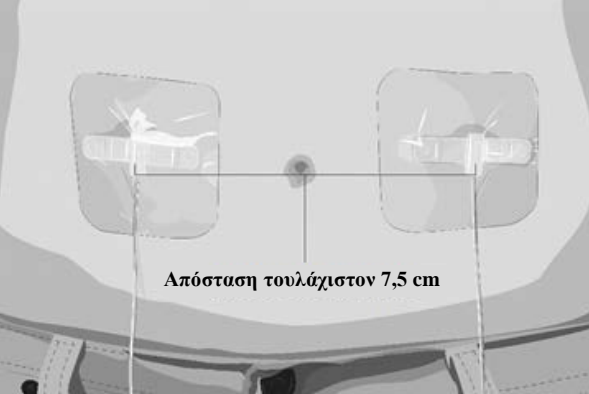
Επιλογή 1: Εάν χρησιμοποιείτε συσκευή μεταφοράς χωρίς βελόνα (όπως προσαρμογέα φιαλιδίου), ακολουθήστε τις οδηγίες που παρέχονται από τον κατασκευαστή της συσκευής.

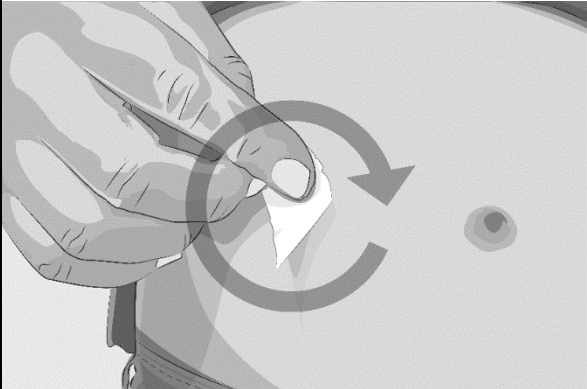
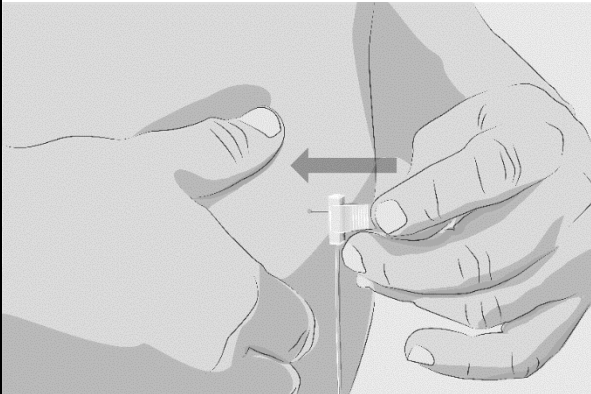
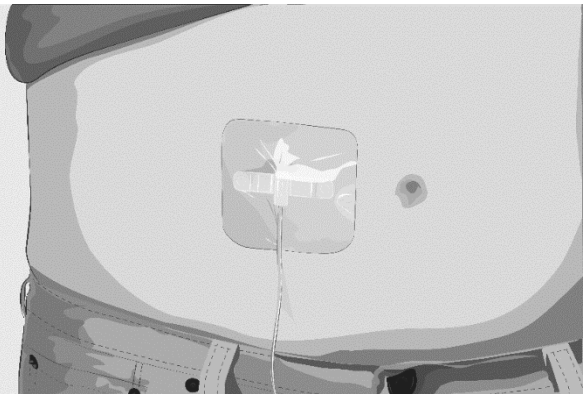
Η


Επιλογή 2: Εάν η μεταφορά γίνεται χρησιμοποιώντας βελόνα μεταφοράς και σύριγγα, ακολουθήστε τις παρακάτω οδηγίες:

- A. Προσαρτήστε μια αποστειρωμένη βελόνα μεταφοράς σε μια αποστειρωμένη σύριγγα.
- B. Τραβήξτε το έμβολο προς τα πίσω για να γεμίσετε τη σύριγγα με αέρα, ο οποίος θα πρέπει να είναι περίπου 20 ml (Εικόνα 4).
- C. Βεβαιωθείτε ότι το φιαλίδιο βρίσκεται σε όρθια θέση. ΜΗΝ αναποδογυρίζετε το φιαλίδιο. Ωθήστε τη γεμάτη με αέρα σύριγγα με τη βελόνα μεταφοράς προσαρτημένη διαμέσου του κέντρου του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου.
- D. Το άκρο της βελόνας μεταφοράς δεν πρέπει να βρίσκεται μέσα στο διάλυμα για να αποφευχθεί η δημιουργία φυσαλίδων. (Εικόνα 5).
- E. Ωθήστε απαλά τον αέρα από τη σύριγγα μέσα στο φιαλίδιο. Αυτό θα διοχετεύσει τον αέρα από τη σύριγγα μέσα στο φιαλίδιο.
- F. Αναποδογυρίστε το φιαλίδιο (Εικόνα 6).

Εικόνα 3**Εικόνα 4****Εικόνα 5****Εικόνα 6**

	<p>G. Με το άκρο της βελόνας μεταφοράς μέσα στο διάλυμα, τραβήξτε αργά το έμβολο για να γεμίσει η σύριγγα με όλο το υγρό (Εικόνα 7).</p> <p>H. Αφαιρέστε τη γεμάτη σύριγγα και τη βελόνα μεταφοράς από το φιαλίδιο.</p> <p>I. Μην επανατοποθετείτε το κάλυμμα στη βελόνα μεταφοράς. Ξεβιδώστε τη βελόνα και πετάξτε την στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.</p>	<p>Εικόνα 7</p> 
<p>Βήμα 4</p>	<p>Προετοιμασία της αντλίας έγχυσης με σύστημα σύριγγας και της σωλήνωσης Συγκεντρώστε τα υλικά της αντλίας έγχυσης και ακολουθήστε τις οδηγίες του κατασκευαστή της συσκευής για την προετοιμασία της αντλίας και της σωλήνωσης.</p>	
<p>Βήμα 5</p>	<p>Προετοιμασία του σημείου (ή των σημείων) έγχυσης</p> <p>A. Επιλέξτε μια περιοχή στην κοιλιακή χώρα (εκτός από την περιοχή των πέντε εκατοστών γύρω από τον αφαλό), τους μηρούς, τους γοφούς ή τους άνω βραχίονές σας για την(-εις) έγχυση(-εις) (Εικόνα 8).</p> <p>B. Χρησιμοποιήστε διαφορετικό(-ά) σημείο(-α) από εκείνο(-α) που χρησιμοποιήσατε για την τελευταία σας έγχυση. Εάν υπάρχουν πολλαπλά σημεία έγχυσης, θα πρέπει να απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον 7,5 cm. Εναλλάσσετε εκ περιτροπής τα σημεία έγχυσης ανάμεσα σε κάθε έγχυση (Εικόνα 9).</p> <p>C. Αποφεύγετε τις ακόλουθες περιοχές έγχυσης:</p> <ol style="list-style-type: none"> Μην κάνετε έγχυση σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, μολωπισμένο, ερυθρό ή σκληρό. Αποφεύγετε τατουάζ, ουλές ή ραγάδες. 	<p>Εικόνα 8</p>  <p>Εικόνα 9</p>  <p>Απόσταση τουλάχιστον 7,5 cm</p>

	<p>D. Καθαρίστε το δέρμα σε κάθε σημείο έγχυσης με ένα νέο αλκοολούχο μαντηλάκι, ξεκινώντας από το κέντρο και με κυκλική κίνηση προς τα έξω (Εικόνα 10).</p> <p>E. Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει.</p>	<p>Εικόνα 10</p> 
<p>Βήμα 6</p>	<p>Εισαγωγή και ασφάλιση της(-ων) βελόνας(-ων) έγχυσης</p> <p>A. Τσιμπήστε το δέρμα μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη σας γύρω από το σημείο έγχυσης (όπου σκοπεύετε να τοποθετήσετε τη βελόνα). Εισάγετε τη βελόνα στο δέρμα (Εικόνα 11). Ακολουθήστε τις οδηγίες του κατασκευαστή της συσκευής σχετικά με τη γωνία της βελόνας.</p> <p>B. Ασφαλίστε τη βελόνα (ή τις βελόνες) χρησιμοποιώντας αποστειρωμένη γάζα και ταινία ή διαφανή επίδεσμο που τοποθετείται πάνω από το(-α) σημείο(-α) έγχυσης (Εικόνα 12).</p>	<p>Εικόνα 11</p>  <p>Εικόνα 12</p> 
<p>Βήμα 7</p>	<p>Έναρξη της έγχυσης Ακολουθήστε τις οδηγίες του κατασκευαστή της συσκευής για την έναρξη της έγχυσης. Ξεκινήστε την έγχυση αμέσως μετά την αναρρόφηση του διαλύματος στη σύριγγα.</p>	
<p>Βήμα 8</p>	<p>Ολοκλήρωση της έγχυσης Ακολουθήστε τις οδηγίες του κατασκευαστή της συσκευής για την ολοκλήρωση της έγχυσης.</p>	
<p>Βήμα 9</p>	<p>Καταγραφή της έγχυσης Καταγράψτε τη θεραπεία σας σύμφωνα με τις οδηγίες του επαγγελματία υγείας σας.</p>	

<p>Βήμα 10</p>	<p>Απόρριψη</p> <p>A. Αφού ολοκληρωθεί η έγχυση, αφαιρέστε τον επίδεσμο και βγάλτε αργά τη(-ις) βελόνα(-ες). Καλύψτε το σημείο της έγχυσης με νέο επίδεσμο.</p> <p>B. Αποσυνδέστε το σετ έγχυσης από την αντλία και πετάξτε το στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων (Εικόνα 13).</p> <p>C. Πετάξτε όλα τα χρησιμοποιημένα αναλώσιμα, καθώς και κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν και το άδειο φιαλίδιο, σύμφωνα με τις συστάσεις του επαγγελματία υγείας σας.</p> <p>D. Καθαρίστε και φυλάξτε την αντλία έγχυσης με σύστημα σύριγγας σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή της συσκευής.</p>	<p>Εικόνα 13</p> 
-----------------------	--	--

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το ASPAVELI

Εάν παραλείψετε μια δόση, θα πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν· στη συνέχεια, πάρτε την επόμενη δόση στην κανονικά προγραμματισμένη ώρα.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το ASPAVELI

Η ΠΝΑ είναι μια δια βίου νόσος και έτσι αναμένεται ότι θα χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο για μεγάλο χρονικό διάστημα. Εάν επιθυμείτε να σταματήσετε τη χρήση του φαρμάκου, παρακαλείστε να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας. Εάν σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο ξαφνικά, μπορεί να υπάρχει κίνδυνος να επιδεινωθούν τα συμπτώματά σας.

Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία σας με αυτό το φάρμακο, ακολουθήστε τις οδηγίες του για τον τρόπο διακοπής. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί στενά για τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας για τυχόν σημεία καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμόλυση) λόγω της ΠΝΑ. Τα συμπτώματα ή τα προβλήματα που μπορεί να συμβούν λόγω της καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων περιλαμβάνουν:

- κόπωση
- δύσπνοια
- αίμα στα ούρα
- πόνο στην περιοχή του στομάχου (κοιλιακή χώρα)
- πτώση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας
- θρόμβους αίματος (θρόμβωση)
- πρόβλημα με την κατάποση
- στυτική δυσλειτουργία στους άνδρες

Εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία και συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους και τα οφέλη του ASPAVELI πριν από τη θεραπεία.

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι σοβαρή λοίμωξη.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα λοίμωξης (βλ. παράγραφο 2 «Συμπτώματα λοίμωξης»), πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν έχετε αμφιβολίες για το τι είναι οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, ζητήστε από τον γιατρό σας να σας τις εξηγήσει.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης: Αυτές συμπεριλαμβάνουν ερυθρότητα (ερύθημα), πρήξιμο, φαγούρα (κνησμός), μώλωπες και πόνο. Αυτές οι αντιδράσεις συνήθως υποχωρούν εντός λίγων ημερών
- Λοίμωξη της μύτης, του λαιμού ή των αεραγωγών (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος)
- Διάρροια
- Καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμόλυση)
- Στομαχικός πόνος (κοιλιακό άλγος)
- Κεφαλαλγία
- Κούραση (κόπωση)
- Πυρετός ή υψηλή θερμοκρασία (πυρεξία)
- Βήχας
- Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος
- Επιπλοκές που σχετίζονται με τους υποχρεωτικούς εμβολιασμούς
- Ζάλη
- Πόνος στα χέρια και τα πόδια (πόνος στα άκρα)
- Πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- Πόνος στην πλάτη
- Ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Αντίδραση στο σημείο της ένεσης, όπως ερυθρότητα ή σκλήρυνση του δέρματος
- Λοίμωξη στο αυτί, το στόμα ή το δέρμα
- Πόνος στον λαιμό
- Λιγότερα αιμοπετάλια στο αίμα (θρομβοπενία), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία ή μώλωπες που εμφανίζονται ευκολότερα από το φυσιολογικό
- Ρινορραγία (επίσταξη)
- Ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα)
- Πόνος στους μύες (μυαλγία)
- Λοίμωξη του στομάχου και των εντέρων, η οποία μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα ήπιας έως σοβαρής ναυτίας, έμετο, κράμπες, διάρροια (γαστρεντερική λοίμωξη)
- Αυξημένες τιμές στις ηπατικές εξετάσεις
- Δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια)
- Μειωμένα επίπεδα καλίου στο αίμα (υποκαλιαιμία)
- Μικρότερος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)
- Μειωμένη νεφρική λειτουργία
- Άγχος
- Διαφορετικό χρώμα των ούρων
- Υψηλή πίεση του αίματος
- Μυϊκοί σπασμοί
- Βουλωμένη μύτη (ρινική συμφόρηση)
- Εξάνθημα
- Λοίμωξη στο αίμα (σήψη)
- Μυκητιασική λοίμωξη
- Λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος
- Ιογενής λοίμωξη
- Βακτηριακή λοίμωξη
- Κριθαράκι (κριθή)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- COVID-19
- Φλεγμονή του τραχήλου
- Λοίμωξη της βουβωνικής χώρας
- Θύλακας με πύον στη μύτη (ρινικό απόστημα)
- Ιογενής οφθαλμική λοίμωξη (οφθαλμικός έρπης ζωστήρας)
- Πνευμονία
- Κολπική λοίμωξη από ζυμομύκητα (αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το ASPAVELI

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).
- Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το ASPAVELI

Η δραστική ουσία είναι η πεγκσετακοπλάνη 1.080 mg (54 mg/ml σε φιαλίδιο των 20 ml).

Τα άλλα συστατικά είναι: σορβιτόλη (E 420) (βλ. παράγραφο 2 «Το ASPAVELI περιέχει σορβιτόλη»), παγόμορφο οξικό οξύ, νάτριο οξικό τριυδρικό (βλ. παράγραφο 2 «Το ASPAVELI περιέχει νάτριο»), νατρίου υδροξείδιο (βλ. παράγραφο 2 «Το ASPAVELI περιέχει νάτριο») και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του ASPAVELI και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το ASPAVELI είναι ένα διαυγές, άχρωμο ως ελαφρώς υποκίτρινο διάλυμα για υποδόρια έγχυση (54 mg/ml σε φιαλίδιο των 20 ml). Διαλύματα που είναι θολά ή έχουν σωματίδια ή χρωματική αλλοίωση δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Συσκευασίες

Το ASPAVELI διατίθεται σε συσκευασία με 1 φιαλίδιο ή σε πολυσυσκευασία με 1 x 8 φιαλίδια.

Παρακαλούμε προσέξτε ότι τα αλκοολούχα μαντηλάκια, οι βελόνες και άλλα υλικά ή εξοπλισμός δεν περιέχονται στη συσκευασία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Σουηδία

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.