

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ASPAVELI 1 080 mg soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de 20 ml conține pegcetacoplan 1 080 mg.

Fiecare ml conține pegcetacoplan 54 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml conține sorbitol 41 mg.

Fiecare flacon conține sorbitol 820 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție apoasă limpede, incoloră până la ușor gălbuie, cu pH 5,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ASPAVELI este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care au anemie hemolitică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări hematologice. Trebuie luate în considerare autoadministrarea și perfuzia la domiciliu pentru pacienții care au tolerat bine tratamentul în centre de tratament cu experiență. Decizia cu privire la posibilitatea autoadministrării și a perfuziilor la domiciliu trebuie luată după evaluarea și recomandările emise de medicul curant.

Doze

Pegcetacoplan poate fi administrat de către un profesionist din domeniul sănătății sau de către pacient sau îngrijitor urmând instrucțiunile corespunzătoare.

Pegcetacoplan se administrează de două ori pe săptămână sub formă de perfuzie subcutanată în doză de 1 080 mg, cu un sistem de pompă de perfuzie pentru seringă disponibil pe piață care poate administra doze de până la 20 ml. Doza cu administrare de două ori pe săptămână trebuie administrată în Ziua 1 și Ziua 4 ale fiecărei săptămâni de tratament.

HPN este o boală cronică și se recomandă ca tratamentul cu ASPAVELI să continue pe toată durata vieții pacientului, până când este indicată clinic oprirea administrării acestui medicament (vezi pct. 4.4).

Pacienții care fac trecerea la ASPAVELI de la un inhibitor al C5

În primele 4 săptămâni, pegcetacoplan se administrează sub formă de doze subcutanate de 1 080 mg de două ori pe săptămână, în plus față de doza curentă de tratament cu inhibitor al C5 a pacientului, în vederea reducerii la minim a riscului de hemoliză la oprirea bruscă a tratamentului. După 4 săptămâni, pacientul trebuie să oprească administrarea inhibitorului C5 înainte de continuarea monoterapiei cu ASPAVELI.

Nu a fost studiată trecerea de la alți inhibitori ai complementului decât eculizumab. Oprirea administrării altor inhibitori ai complementului înainte ca pegcetacoplanul să atingă starea de echilibru trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 5.2).

Ajustarea dozelor

Schema de administrare poate fi modificată la 1 080 mg o dată la trei zile (de exemplu, Ziua 1, Ziua 4, Ziua 7, Ziua 10, Ziua 13 și așa mai departe), dacă un pacient are un nivel de lactat dehidrogenază (LDH) mai mare de $2 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN). În cazul unei creșteri a dozei, LDH trebuie monitorizat de două ori pe săptămână timp de cel puțin 4 săptămâni (vezi pct. 4.4).

Doză omisă

În cazul omiterii unei doze de pegcetacoplan, aceasta trebuie administrată imediat ce este posibil, apoi trebuie reluat programul obișnuit.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Cu toate că nu există diferențe aparente asociate vârstei, observate în studiile clinice, numărul de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste nu este suficient pentru a stabili dacă aceștia răspund diferit față de pacienții mai tineri. Nu există dovezi care să indice faptul că sunt necesare precauții speciale pentru tratarea grupei de pacienți vârstnici.

Insuficiență renală

Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii (FC) pegcetacoplan; prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de pegcetacoplan la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date privind utilizarea pegcetacoplan la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care necesită hemodializă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea pegcetacoplan nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică, însă nu se recomandă o ajustare a dozei, deoarece nu se preconizează ca insuficiența hepatică să aibă un impact asupra clearance-ului pegcetacoplan.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ASPAVELI la copiii cu HPN cu vârsta cuprinsă între 0 și < 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii cu vârsta < 12 ani, deoarece nu sunt disponibile date non-clinice privind siguranța la această grupă de vârstă.

Mod de administrare

ASPAVELI trebuie administrat numai prin administrare subcutanată utilizând un sistem de pompă de perfuzie pentru seringă disponibil pe piață. Acest medicament poate fi autoadministrat. Atunci când este inițiată autoadministrarea, pacientul va fi instruit de către un profesionist din domeniul sănătății calificat în tehnicile de perfuzie, utilizarea unui sistem de pompă de perfuzie pentru seringă, păstrarea unei fișe de tratament, recunoașterea reacțiilor adverse posibile și măsurile care trebuie luate în caz că acestea apar.

ASPAVELI trebuie administrat prin perfuzie la nivelul abdomenului, șoldurilor, coapselor sau părții superioare a brațelor. Locurile perfuziei trebuie să fie situate la o distanță de cel puțin 7,5 cm unul de altul. Locurile de perfuzie trebuie rotite între administrări. Trebuie evitată administrarea perfuziei în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau întărită. Trebuie evitată administrarea perfuziei în zonele cu tatuaje, cicatrice sau vergeturi. Durata obișnuită a perfuziei este de aproximativ 30 minute (dacă se utilizează două locuri) sau de aproximativ 60 minute (dacă se utilizează un loc). Perfuzia trebuie inițiată prompt după extragerea acestui medicament în seringă. Administrarea trebuie efectuată în interval de 2 ore după pregătirea seringii. Pentru instrucțiuni privind pregătirea și administrarea prin perfuzie a medicamentului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la pegcetacoplan sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tratamentul cu pegcetacoplan nu trebuie inițiat la pacienți:

- cu infecție neremisă, provocată de bacterii încapsulate, incluzând *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* (vezi pct. 4.4).
- care nu sunt vaccinați în prezent împotriva *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*, cu excepția cazului în care li se administrează tratament profilactic cu antibiotice adecvate, până la 2 săptămâni după vaccinare (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții grave provocate de bacterii încapsulate

Utilizarea pegcetacoplan poate predisune persoanele la infecții grave provocate de bacterii încapsulate, incluzând *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*. Pentru a reduce riscul de infecție, toți pacienții trebuie să fie vaccinați împotriva acestor bacterii, conform ghidurilor locale aplicabile, cu cel puțin 2 săptămâni înainte de administrarea de pegcetacoplan, cu excepția cazului în care riscul de întârziere a tratamentului depășește riscul de apariție a unei infecții.

Pacienți cu istoric de vaccinare cunoscut

Înainte de administrarea tratamentului cu pegcetacoplan la pacienți cu istoric de vaccinare cunoscut, trebuie să existe siguranța că pacienților li s-au administrat vaccinuri împotriva bacteriilor încapsulate, incluzând *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* de tipurile A, C, W, Y și B și *Haemophilus influenzae* de tip B în intervalul de 2 ani anterior inițierii administrării de pegcetacoplan.

Pacienți fără istoric de vaccinare cunoscut

La pacienții fără istoric de vaccinare cunoscut, vaccinurile necesare trebuie administrate cu cel puțin 2 săptămâni înainte de administrarea primei doze de pegcetacoplan. Dacă este indicat tratamentul imediat, vaccinurile necesare trebuie administrate cât mai curând posibil, iar pacientul trebuie tratat cu antibiotice adecvate, până la 2 săptămâni după vaccinare.

Monitorizarea pacienților pentru infecții grave

Este posibil ca vaccinarea să nu fie suficientă pentru prevenirea infecției grave. Trebuie luate în considerare recomandările oficiale cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene. Toți pacienții trebuie monitorizați pentru semnele timpurii ale infecțiilor provocate de bacterii încapsulate, incluzând *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*, evaluați imediat dacă se suspectează infecția și tratați cu antibiotice adecvate, dacă este necesar. Pacienții trebuie să fie informați cu privire la aceste semne și simptome și trebuie luate măsuri pentru a solicita imediat asistență medicală. Medicii trebuie să discute cu pacienții despre beneficiile și riscurile tratamentului cu pegcetacoplan.

Hipersensibilitate

S-au raportat reacții de hipersensibilitate. Dacă apare o reacție severă de hipersensibilitate (incluzând anafilaxie), perfuzia cu pegcetacoplan trebuie oprită imediat și trebuie instituit tratamentul adecvat.

Reacții la locul de injectare

S-au raportat reacții la locul de injectare la utilizarea de pegcetacoplan subcutanat (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie instruiți în mod corespunzător cu privire la tehnica adecvată de injectare.

Monitorizare de laborator a HPN

Pacienții cu HPN cărora li se administrează pegcetacoplan trebuie monitorizați periodic pentru depistarea eventualei prezențe a semnelor și simptomelor de hemoliză, incluzând măsurarea valorilor LDH, și pot necesita ajustarea dozei în cadrul schemei de administrare recomandate (vezi pct. 4.2).

Efecte asupra analizelor de laborator

Pot exista interferențe între reactivii pe bază de dioxid de siliciu din profilul de coagulare și pegcetacoplan, ceea ce duce la timp de tromboplastină parțial activată (aPTT) artificial prelungit; prin urmare, utilizarea reactivilor pe bază de dioxid de siliciu în profilurile de coagulare trebuie evitată.

Întreruperea tratamentului pentru HPN

Dacă pacienții cu HPN întrerup tratamentul cu pegcetacoplan, aceștia trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea eventualei prezențe a semnelor și simptomelor de hemoliză intravasculară gravă. Hemoliza intravasculară gravă este identificată prin valori crescute ale LDH, împreună cu scăderea bruscă a dimensiunii clonelor HPN sau hemoglobinei, sau reapariția simptomelor cum ar fi oboseala, hemoglobinuria, durerea abdominală, dispneea, apariția unui event vascular advers major (incluzând tromboza), disfagia sau disfuncția erectilă. Dacă este necesară întreruperea administrării acestui medicament, trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Dacă apare hemoliză gravă după oprirea administrării, trebuie luate în considerare următoarele proceduri/tratamente: transfuzie de sânge (masă eritocitară), transfuzie de schimb, anticoagulare și corticosteroizi. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape timp de cel puțin 8 săptămâni de la ultima doză, reprezentând mai mult de 5 timpi de înjumătățire ai acestui medicament, pentru a permite eliminarea medicamentului (vezi pct. 5.2) pentru a detecta hemoliza gravă și alte reacții. În plus, trebuie luată în considerare întreruperea lentă.

Contracepția la femei aflate la vârsta fertilă

Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode contraceptive eficace pentru prevenirea sarcinii în timpul tratamentului cu pegcetacoplan și timp de cel puțin 8 săptămâni după ultima doză de pegcetacoplan (vezi pct. 4.6).

Acumulare de polietilenglicol (PEG)

ASPAVELI este un medicament PEGilat. Efectele potențiale pe termen lung ale acumulării PEG la nivelul rinichilor, plexului coroidian la nivel cerebral sau al altor organe nu sunt cunoscute (vezi pct. 5.3). Se recomandă testarea de rutină a funcției renale prin analize de laborator.

Materiale educaționale

Toți medicii care intenționează să prescrie ASPAVELI trebuie să se asigure că au primit și s-au familiarizat cu materialul educațional pentru medici. Medicii trebuie să explice și să discute beneficiile și riscurile tratamentului cu ASPAVELI cu pacientul și să îi furnizeze pachetul cu informații pentru pacient și cardul pacientului. Pacientul trebuie instruit să solicite asistență medicală imediată dacă manifestă orice semn sau simptom de infecție gravă sau hipersensibilitate în timpul tratamentului cu ASPAVELI, în special dacă semnele și simptomele indică infecție cu bacterii încapsulate.

Excipienți cu efect cunoscut

Conținutul de sorbitol

ASPAVELI 1 080 mg conține 820 mg sorbitol per fiecare flacon.

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să ia/utilizeze acest medicament.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Pe baza datelor *in vitro*, pegcetacoplan are un potențial redus de interacțiuni medicamentoase clinice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode contraceptive eficace pentru prevenirea sarcinii în timpul tratamentului cu pegcetacoplan și timp de cel puțin 8 săptămâni după ultima doză de pegcetacoplan. Pentru femeile care intenționează să rămână gravide, poate fi luată în considerare utilizarea de pegcetacoplan după o evaluare a riscurilor și beneficiilor (vezi „Sarcina”).

Sarcina

Datele provenite din utilizarea pegcetacoplan la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Pegcetacoplan nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă pegcetacoplan se excretă în laptele uman. Potențialul de absorbție și efecte dăunătoare asupra sugarului alăptat nu este cunoscut. Datele la animale sugerează o excreție redusă (mai puțin de 1%, nesemnificativă din punct de vedere farmacologic) a pegcetacoplan în laptele de maimuță (vezi pct. 5.3). Este puțin probabil ca un sugar alăptat să prezinte o expunere relevantă clinic.

Este recomandat ca alăptarea să fie întreruptă pe perioada tratamentului cu pegcetacoplan.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date provenite de la animale sau de la om cu privire la efectul pegcetacoplan asupra fertilității. În studiile de toxicitate nu au existat anomalii microscopice la nivelul organelor de reproducere masculine sau feminine la maimuțe (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ASPAVELI nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții tratați cu pegcetacoplan au fost reacțiile la locul de injectare: eritem la locul de injectare, prurit la locul de injectare, tumefiere la locul de injectare, durere la locul de injectare, echimoză la locul de injectare. Alte reacții adverse raportate la mai mult de 10% dintre pacienți în cadrul studiilor clinice au fost infecție la nivelul căilor respiratorii superioare, diaree, hemoliză, durere abdominală, cefalee, oboseală, pirexie, tuse, infecție la nivelul tractului urinar, complicație a vaccinării, durere la nivelul extremităților, amețală, artralgie și durere de spate. Reacțiile adverse grave raportate cel mai frecvent au fost hemoliza și sepsisul.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse observate din studiile clinice și din experiența ulterioară punerii pe piață cu pegcetacoplan la pacienți cu HPN. Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$) sau rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse din studiile clinice¹ și din experiența ulterioară punerii pe piață

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacția adversă
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecție la nivelul căilor respiratorii superioare Infecție la nivelul tractului urinar
	Frecvente	Sepsis ² COVID-19 Infecție gastro-intestinală Infecție fungică Infecție cutanată Infecție bucală Infecție auriculară Infecție Infecție la nivelul tractului respirator Infecție virală Infecție bacteriană Infecție vaginală Infecție oculară
	Mai puțin frecvente	Cervicită Infecție inghinală Pneumonie Abces nazal Tuberculoză Candidoză esofagiană Pneumonie asociată cu COVID-19 Abces anal
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Hemoliză
	Frecvente	Trombocitopenie Neutropenie

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hipokaliemie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee Amețeală
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse
	Frecvente	Dispnee Epistaxis Durere orofaringiană Congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Durere abdominală Diaree
	Frecvente	Greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Eritem Erupție cutanată tranzitorie Urticarie ³
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie Dorsalgie Durere la nivelul extremităților
	Frecvente	Mialgie Spasme musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Afectare renală acută Cromaturie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Eritem la locul de injectare Prurit la locul de injectare Edem la locul de injectare Echimoză la locul de injectare Oboseală Pirexie Durere la locul de injectare
	Frecvente	Reacție la locul de injectare Indurație la locul de injectare
Investigații diagnostice	Frecvente	Valori crescute ale alanin-aminotransferazei Valori crescute ale bilirubinei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Foarte frecvente	Complicație a vaccinării ⁴

¹Studiile APL2-308, APL2-302, APL2-202, APL2-CP-PNH-204 și APL-CP0514 la pacienți cu HPN.

Termenii similari din punct de vedere medical sunt grupați, după caz, pe baza conceptului medical similar.

²Sepsisul include un caz de șoc septic.

³Estimare pe baza experienței din cadrul studiilor clinice și a experienței ulterioare punerii pe piață.

⁴Complicațiile vaccinării au fost asociate vaccinărilor obligatorii.

Descrierea anumitor reacții adverse

Infecții

Pe baza mecanismului său de acțiune, utilizarea pegcetacoplan poate determina potențial creșterea riscului de infecții, în special infecții provocate de bacterii încapsulate, incluzând *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipurile A, C, W, Y și B, și *Haemophilus influenzae* (vezi pct. 4.4). Nu s-a raportat nicio infecție gravă provocată de bacterii încapsulate în studiul APL2-302. Patruzeci și opt de pacienți au manifestat o infecție în timpul studiului. Cele mai frecvente infecții la pacienții tratați cu pegcetacoplan în studiul APL2-302 au fost infecțiile de la nivelul căilor aeriene superioare (28 cazuri, 35%). Majoritatea infecțiilor raportate la pacienții tratați cu pegcetacoplan în studiul APL2-302 au fost non-grave și predominant ușoare ca intensitate. La zece pacienți au apărut infecții raportate grave, incluzând un pacient care a decedat din cauza COVID-19. Cele mai frecvente infecții grave au fost sepsisul (3 cazuri) (ducând la oprirea administrării pegcetacoplan la un pacient) și gastroenterită (3 cazuri), toate acestea înregistrând remisiunea. Unsprezece pacienți au manifestat o

infecție în timpul studiului APL2-308. Toate infecțiile, cu excepția uneia, au fost raportate ca fiind de intensitate ușoară sau moderată. Un pacient care a avut o infecție a dezvoltat șoc septic și a decedat.

Hemoliză

Nouăsprezece pacienți au raportat hemoliză în studiul APL2-302 la pacienți tratați cu pegcetacoplan. Șapte cazuri au fost raportate ca grave și 5 cazuri au dus la oprirea administrării pegcetacoplan, iar doza de pegcetacoplan a fost crescută la 10 pacienți. Au existat 3 cazuri de hemoliză în timpul studiului APL2-308 la pacienții tratați cu pegcetacoplan. Niciunul dintre aceste cazuri nu a fost raportat ca fiind grav și nu a condus la încetarea tratamentului cu pegcetacoplan. Doza de pegcetacoplan a fost crescută la toți cei 3 pacienți.

Imunogenitate

Incidența anticorpilor antimedament (*anti-drug antibody*, ADA) (valoarea ADA la seroconversie sau la intensificare, față de nivelul preexistent) a fost scăzută, iar în cazurile în care aceștia erau prezenți, nu au avut niciun impact observabil asupra FC/FD, eficacității sau profilului de siguranță al pegcetacoplan. Pe parcursul studiilor APL2-302 și APL2-308, 3 din 126 de pacienți care au fost expuși la pegcetacoplan au avut un rezultat pozitiv confirmat la testul de anticorpi anti-pegcetacoplan pe bază de peptide. Toți cei 3 pacienți au avut, de asemenea, un rezultat pozitiv la testul de anticorpi neutralizanți (*neutralizing antibody*, NAb). Răspunsul în Nab nu a avut niciun impact aparent asupra FC sau eficacității clinice. Optsprezece din 126 de pacienți au dezvoltat anticorpi anti-PEG; 9 cazuri au fost seroconversii, iar 9 au fost intensificate de tratament.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj până în prezent. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat din punctul de vedere al semnelor sau simptomelor reacțiilor adverse și să se instituie tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori ai complementului, codul ATC: L04AJ03

Mecanism de acțiune

Pegcetacoplan este o moleculă simetrică compusă din două pentadecapeptide legate covalent la capetele unei molecule liniare de PEG 40-kDa. Frațiunile de peptide se leagă la complementul C3 și exercită o inhibare amplă a cascadei complementului. Frațiunea PEG 40-kDa furnizează solubilitate îmbunătățită și timp de remanență prelungit în organism după administrarea medicamentului.

Pegcetacoplan se leagă de proteina complement C3 și fragmentul său de activare C3b, cu afinitate crescută, reglând astfel clivajul C3 și generarea efectorilor din aval ai activării complementului. În HPN, hemoliza extravasculară (*extravascular haemolysis*, EVH) este facilitată de opsonizarea C3b, în timp ce hemoliza intravasculară (*intravascular haemolysis*, IVH) este mediată de complexul membranar de atac din aval (*membrane attack complex*, MAC). Pegcetacoplan exercită reglarea amplă a cascadei complementului, acționând proximal pentru formarea C3b și a MAC, controlând astfel mecanismele care duc la EVH și IVH.

Efecte farmacodinamice

În studiul APL2-302, concentrația medie a C3 a crescut de la 0,94 g/l la momentul inițial până la 3,83 g/l în Săptămâna 16 în grupul cu pegcetacoplan și s-a menținut până în Săptămâna 48. În studiul APL2-308, concentrația medie a C3 a crescut de la 0,95 g/l la momentul inițial la 3,56 g/l în Săptămâna 26.

În studiul APL2-302, procentajul mediu al eritrocitelor HPN de tip II + III a crescut de la 66,80% la momentul inițial la 93,85% în Săptămâna 16 și s-a menținut până în Săptămâna 48. În studiul APL2-308, procentajul mediu al eritrocitelor HPN de tip II + III a crescut de la 42,4% la momentul inițial la 90,0% în Săptămâna 26.

În studiul APL2-302, procentajul mediu al eritrocitelor HPN de tip II + III cu depunere de C3 a scăzut de la 17,73% la momentul inițial la 0,20% în Săptămâna 16 și s-a menținut până în Săptămâna 48. În studiul APL2-308, procentajul mediu al eritrocitelor HPN de tip II + III cu depunere de C3 a scăzut de la 2,85% la momentul inițial la 0,09% în Săptămâna 26.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța pegcetacoplan la pacienții cu HPN a fost evaluată în cadrul a două studii de fază 3 în regim deschis, randomizate și controlate: la pacienți expuși anterior la inhibitori ai complementului în studiul APL2-302 și la pacienți neexpuși anterior la inhibitori ai complementului în studiul APL2-308. În ambele studii, doza de pegcetacoplan a fost de 1 080 mg de două ori pe săptămână. Dacă era necesar, doza putea fi ajustată la 1 080 mg o dată la 3 zile.

Studiul la pacienți adulți expuși anterior la inhibitori ai complementului (APL2-302)

Studiul APL2-302 a fost un studiu în regim deschis, randomizat, controlat cu un comparator activ, cu durata de 16 săptămâni, urmat de o perioadă în regim deschis (*open label period*, OLP) cu durata de 32 săptămâni. Acest studiu a înrolat pacienți cu HPN care au fost tratați cu o doză stabilă de ecilizumab cel puțin în ultimele 3 luni și cu valorile hemoglobinei < 10,5 g/dl. Pacienții eligibili au intrat într-o perioadă de pregătire cu durata de 4 săptămâni în care li s-a administrat pegcetacoplan 1 080 mg subcutanat de două ori pe săptămână, în plus față de doza lor curentă de ecilizumab. Pacienții au fost apoi randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie 1 080 mg de pegcetacoplan de două ori pe săptămână, fie doza lor curentă de ecilizumab pe toată durata de 16 săptămâni a perioadei randomizate controlate (PRC). Randomizarea a fost stratificată pe baza numărului de transfuzii de masă eritocitară (*packed red blood cell*, PRBC) în intervalul de 12 luni anterior Zilei -28 (<4; ≥4) și a numărului de trombocite la selecție (<100 000/mm³; ≥100 000/mm³). Pacienții care au finalizat PRC au intrat în OLP, în timpul căreia tuturor pacienților li s-a administrat pegcetacoplan timp de până la 32 săptămâni (pacienții cărora li s-a administrat ecilizumab în PRC au intrat într-o perioadă de pregătire cu durata de 4 săptămâni înainte de trecerea la monoterapia cu pegcetacoplan).

Criteriul final principal și criteriile secundare de eficacitate au fost evaluate la Săptămâna 16. Criteriul final principal de eficacitate a fost reprezentat de modificarea de la momentul inițial la Săptămâna 16 (în timpul PRC) a valorii hemoglobinei. Momentul inițial a fost definit ca media determinărilor înainte de prima doză de pegcetacoplan (la începutul perioadei de pregătire). Criteriile finale secundare privind eficacitate, au fost reprezentate de evitarea transfuziilor, definite ca proporția de pacienți care nu au necesitat o transfuzie în timpul PRC și modificarea de la momentul inițial la Săptămâna 16 a numărului absolut de reticulocite (*absolute reticulocyte count*, ARC), a valorii LDH și a scorului pe scala FACIT-Oboseală.

În perioada de pregătire au intrat 80 pacienți în total. La sfârșitul perioadei de pregătire, toți cei 80 pacienți au fost randomizați, 41 pacienți la pegcetacoplan și 39 pacienți la ecilizumab. Datele demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial au fost în general bine echilibrate între grupurile de tratament (vezi Tabelul 2). Un număr total de 38 pacienți din grupul tratat cu pegcetacoplan și 39 pacienți din grupul cu ecilizumab au finalizat PRC cu durata de 16 săptămâni și au continuat în perioada în regim deschis cu durata de 32 săptămâni. În total, 12 din 80 (15%) dintre pacienții cărora li se administra pegcetacoplan au oprit administrarea din cauza evenimentelor adverse.

Conform protocolului, la 15 pacienți s-a ajustat doza la 1 080 mg o dată la 3 zile. La doisprezece pacienți s-au evaluat beneficiile, iar 8 din 12 pacienți au demonstrat beneficii în urma ajustării dozei.

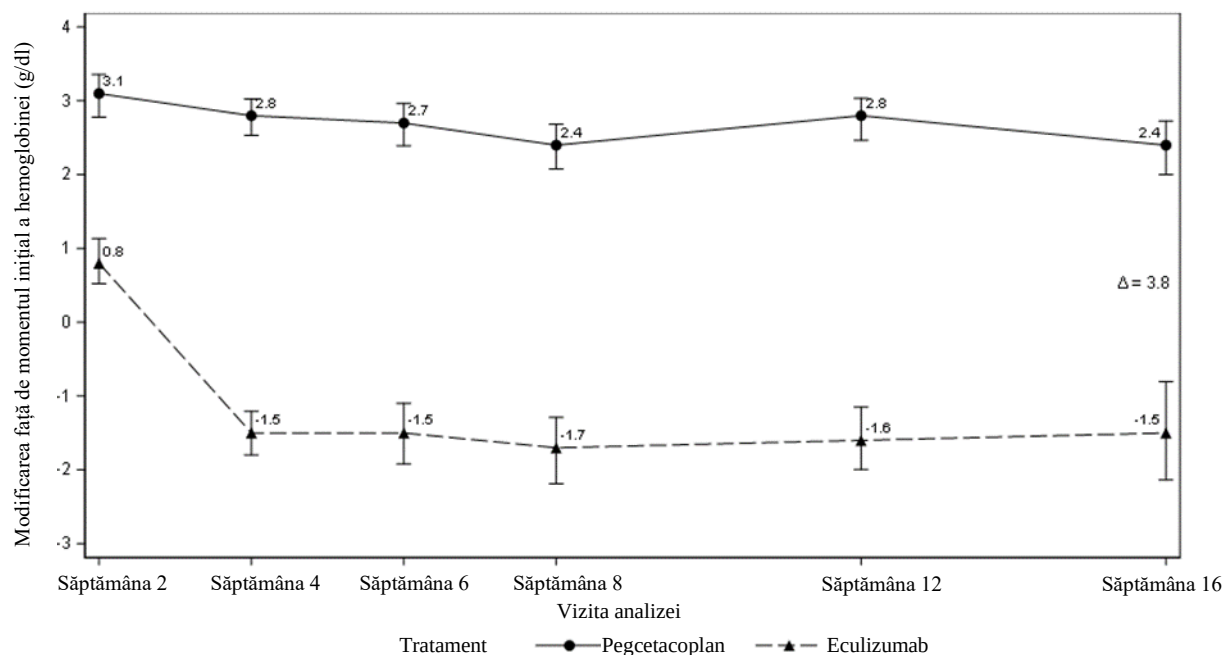
Tabelul 2: Datele demografice și caracteristicile pacienților la momentul inițial în Studiul APL2-302

Parametru	Statistică	Pegcetacoplan (N=41)	Eculizumab (N=39)
Vârsta (ani)	Media (AS)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
18-64 ani	n (%)	31 (75,6)	32 (82,1)
≥ 65 ani	n (%)	10 (24,4)	7 (17,9)
Doza de eculizumab la momentul inițial			
O dată la 2 săptămâni i.v. 900 mg	n (%)	26 (63,4)	29 (74,4)
O dată la 11 zile i.v. 900 mg	n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)
O dată la 2 săptămâni i.v. 1 200 mg	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
O dată la 2 săptămâni i.v. 1 500 mg	n (%)	2 (4,9)	0
Femei	n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Timpul de la diagnosticul de HPN (ani) până la Ziua -28	Media (AS)	8,7 (7,4)	11,4 (9,7)
Valoarea hemoglobinei (g/dl)	Media (AS)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Număr de reticulocite (10 ⁹ /l)	Media (AS)	218 (75,0)	216 (69,1)
Valoarea LDH (U/l)	Media (AS)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
Scor total FACIT-Oboseală*	Media (AS)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)
Număr de transfuzii în ultimele 12 luni înainte de Ziua -28	Media (AS)	6,1 (7,3)	6,9 (7,7)
<4	n (%)	20 (48,8)	16 (41,0)
≥4	n (%)	21 (51,2)	23 (59,0)
Număr de trombocite la selectare (10 ⁹ /l)	Media (AS)	167 (98,3)	147 (68,8)
Număr de trombocite la selectare <100 000/mm ³	n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Număr de trombocite la selectare ≥100 000/mm ³	n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
Antecedente de anemie aplastică	n (%)	11 (26,8)	9 (23,1)
Antecedente de sindrom mielodisplazic	n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)

*FACIT-Oboseală se măsoară pe o scală de 0-52, valorile mai crescute indicând mai puțină oboseală.

Pegcetacoplan a fost superior eculizumab în ceea ce privește criteriul final principal reprezentat de modificarea hemoglobinei față de momentul inițial (P<0,0001).

Figura 1. Modificarea medie ajustată a hemoglobinei (g/dl) de la momentul inițial la Săptămâna 16 în APL2-302



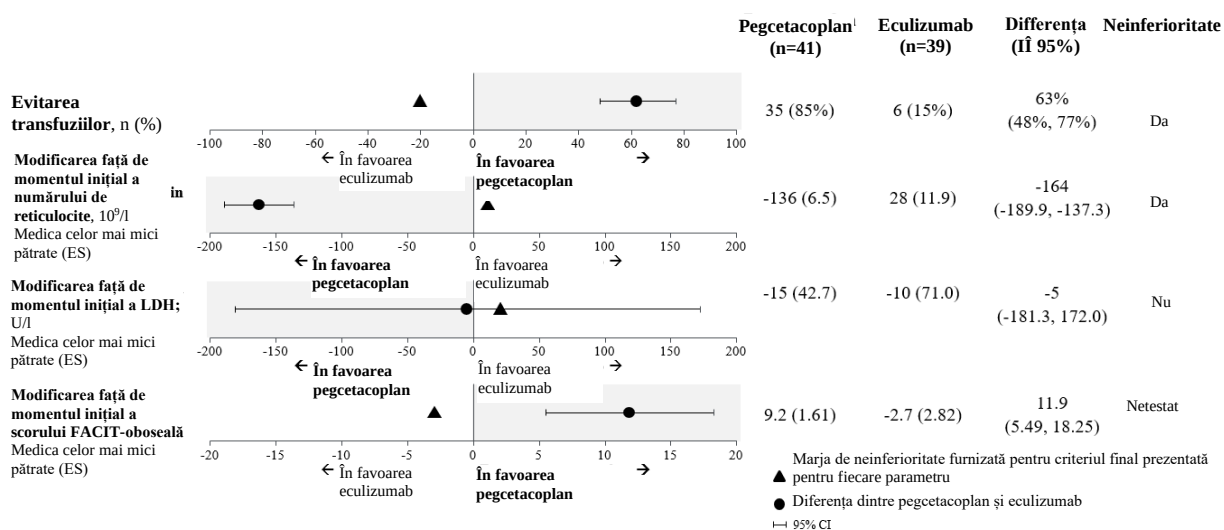
Non-inferioritatea a fost demonstrată în ceea ce privește criteriile finale secundare privind evitarea transfuziilor și modificarea ARC față de momentul inițial.

Non-inferioritatea nu a fost îndeplinită în ceea ce privește modificarea LDH față de momentul inițial.

Din cauza testării ierarhice, testarea statistică pentru modificarea scorului FACIT-Oboseală față de momentul inițial nu a fost testată formal.

Mediile ajustate, diferența între tratamente, intervalele de încredere și analizele statistice efectuate pentru criteriile finale secundare de bază sunt prezentate în Figura 2.

Figura 2. Analiza criteriilor finale secundare de bază în APL2-302



Rezultatele au fost consecvente pentru toate analizele de susținere ale criteriilor finale principale și secundare de bază, incluzând toate datele observate, fiind incluse datele post-transfuzie.

Normalizarea hemoglobinei a fost atinsă la 34% dintre pacienții din grupul cu pegcetacoplan comparativ cu 0% din grupul cu eculizumab în Săptămâna 16. Normalizarea LDH a fost atinsă la 71% dintre pacienții din grupul cu pegcetacoplan comparativ cu 15% din grupul cu eculizumab.

Un total de 77 pacienți au intrat în OLP cu durată de 32 săptămâni, în timpul căreia tuturor pacienților li s-a administrat pegcetacoplan, ducând la o expunere totală de până la 48 săptămâni. Rezultatele de la Săptămâna 48 au fost în general în concordanță cu cele de la Săptămâna 16 și au sprijinit eficacitatea susținută.

Studii la pacienți adulți neexpuși anterior la inhibitori ai complementului (APL2-308)

Studiul APL2-308 a fost un studiu în regim deschis, randomizat, controlat, care a înrolat pacienți cu HPN care nu fuseseră tratați cu niciun inhibitor al complementului cu 3 luni înainte de înrolare și cu valori ale hemoglobinei mai mici decât limita inferioară a normalului (LIN). Pacienții eligibili au fost randomizați într-un raport de 2:1 pentru a li se administra pegcetacoplan sau îngrijire de susținere (de exemplu, transfuzii, corticosteroizi, suplimente precum fier, acid folic și vitamina B12), într-un grup denumit în continuare brațul de control pe durata perioadei de tratament de 26 săptămâni.

Randomizarea a fost stratificată pe baza numărului de transfuzii de masă eritrocitară (PRBC) în cele 12 luni de dinaintea Zilei -28 (<4 ; ≥ 4). În orice moment al studiului, un pacient repartizat în brațul de control care a avut valori ale hemoglobinei ≥ 2 g/dl sub valoarea inițială sau care a manifestat un eveniment tromboembolic asociat cu HPN a fost, conform protocolului, capabil să efectueze tranziția la pegcetacoplan pentru restul studiului.

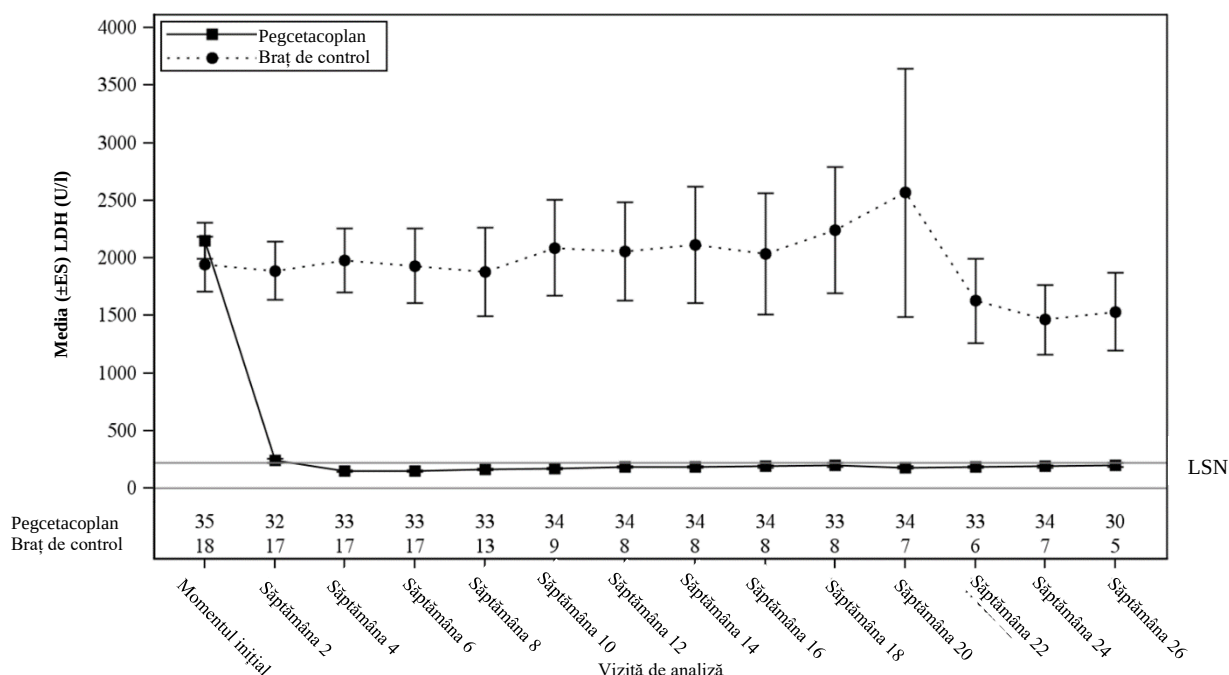
Un total de 53 pacienți au fost randomizați, 35 la pegcetacoplan și 18 pacienți la brațul de control. Datele demografice și caracteristicile inițiale ale bolii au fost în general bine echilibrate între brațele de tratament. Vârsta medie a fost de 42,2 ani în brațul cu pegcetacoplan și de 49,1 ani în brațul de control. Numărul mediu de transfuzii de masă eritrocitară în intervalul de 12 luni anterior selecției a fost de 3,9 în brațul cu pegcetacoplan și de 5,1 în brațul de control. Cinci pacienți din fiecare braț (14,3% din brațul cu pegcetacoplan și 27,8% din brațul de control) au avut antecedente de anemie aplastică. Alte valori inițiale au fost următoarele: valorile medii inițiale ale hemoglobinei (brațul cu pegcetacoplan: 9,4 g/dl față de brațul de control; 8,7 g/dl), ARC (brațul cu pegcetacoplan: $230,2 \times 10^9/l$ față de brațul de control: $180,3 \times 10^9/l$), LDH (brațul cu pegcetacoplan: $2\,151,0$ U/l față de brațul de control: $1\,945,9$ U/l) și numărul de trombocite (brațul cu pegcetacoplan: $191,4 \times 10^9/l$ față de brațul de control: $125,5 \times 10^9/l$). Unsprezece dintre cei 18 pacienți randomizați în brațul de control au efectuat tranziția la pegcetacoplan deoarece valorile lor pentru hemoglobină au scăzut cu ≥ 2 g/dl sub valoarea inițială. Dintre cei 53 pacienți randomizați, la 52 (97,8%) s-a administrat tratament profilactic cu antibiotic în conformitate cu ghidurile locale de prescriere.

Criteriul final principal și criteriile secundare de eficacitate au fost evaluate la Săptămâna 26. Cele două criterii finale de evaluare coprimare ale eficacității au fost stabilizarea hemoglobinei, definită ca evitarea unei scăderi >1 g/dl a concentrației de hemoglobină față de valoarea inițială în absența transfuziei, și modificarea concentrației de LDH față de valoarea inițială.

În grupul tratat cu pegcetacoplan, 30 din 35 pacienți (85,7%) au obținut stabilizarea hemoglobinei față de 0 pacienți în brațul de control. Diferența ajustată între pegcetacoplan și brațul de control a fost de 73,1% (ÎI 95%, între 57,2% și 89,0%; $p < 0,0001$).

Modificările mediei celor mai mici pătrate (LS) (ES) față de valoarea inițială în ceea ce privește concentrația LDH în Săptămâna 26 au fost de $-1\,870$ U/l în grupul tratat cu pegcetacoplan, față de -400 U/l în brațul de control ($p < 0,0001$). Diferența dintre pegcetacoplan și brațul de control a fost de $-1\,470$ (ÎI 95%, între $-2\,113$ și 827). Diferențele dintre tratamentul cu pegcetacoplan și tratamentul din brațul de control au fost evidente în Săptămâna 2 și s-au menținut până în Săptămâna 26 (Figura 3). Concentrațiile LDH în brațul de control au rămas crescute.

Figura 3. Modificarea medie ($\pm$ ES) a concentrației LDH (U/l) în timp în funcție de grupul de tratament în Studiul APL2-308



Pentru criteriile finale de evaluare secundare cheie selectate ale eficacității în ceea ce privește răspunsul hemoglobinei în absența transfuziilor, modificarea valorii hemoglobinei și modificarea valorii ARC, grupul tratat cu pegcetacoplan a demonstrat o diferență semnificativă a tratamentului față de brațul de control (Tabelul 3).

Tabelul 3: Criterii finale de evaluare secundare cheie analiză în studiul APL2-308

Parametru	Pegcetacoplan (N=35)	Brațul de control (N=18)	Diferența (Î 95%) valoarea p
Răspunsul hemoglobinei în absența transfuziilor^a n (%)	25 (71%)	1 (6%)	54% (34%, 74%) p < 0,0001
Modificarea valorii hemoglobinei de la momentul inițial până în Săptămâna 26 (g/dl) Media LS (ES)	2,9 (0,38)	0,3 (0,76)	2,7 (1,0, 4,4)
Modificarea valorii ARC de la momentul inițial până în Săptămâna 26 (10⁹/l) Media LS (ES)	-123 (9,2)	-19 (25,2)	-104 (-159; -49)

^a Răspunsul hemoglobinei a fost definit ca o creștere ≥ 1 g/dl a valorii hemoglobinei de la momentul inițial până în Săptămâna 26.

ARC = număr absolut de reticulocite, Î = interval de încredere, LS = cele mai mici pătrate, ES = eroare standard

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ASPAVELI la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în hemoglobinuria paroxistică nocturnă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Pegcetacoplan se administrează prin perfuzie subcutanată și se absoarbe treptat în circulația sistemică, cu un T_{max} median între 108 și 144 ore (4,5 până la 6,0 zile) în urma unei doze subcutanate unice administrate voluntarilor sănătoși. Concentrațiile serice la starea de echilibru în urma administrării de două ori pe săptămână a 1 080 mg la pacienți cu HPN au fost atinse la aproximativ 4 până la 6 săptămâni după prima doză. La pacienții expuși anterior la inhibitori ai complementului (studiul APL2-302), media geometrică (%CV) a concentrațiilor serice la starea de echilibru au variat între 655 (18,6%) și 706 (15,1%) $\mu\text{g/ml}$ la pacienții tratați timp de 16 săptămâni. Concentrațiile la starea de echilibru la pacienții ($n=22$) la care a continuat administrarea de pegcetacoplan până la Săptămâna 48 au fost de 623 $\mu\text{g/ml}$ (39,7%), indicând concentrații terapeutice sustenabile de pegcetacoplan până la Săptămâna 48. La pacienții neexpuși anterior la inhibitori ai complementului (studiul APL2-308), media geometrică (%CV) a concentrațiilor serice la starea de echilibru în săptămâna 26 a fost de 744 $\mu\text{g/ml}$ (25,5%), cu doze administrate de două ori pe săptămână. Biodisponibilitatea unei doze subcutanate de pegcetacoplan se estimează a fi de 76% pe baza analizei de FC populațională.

Distribuție

Volumul mediu (%CV) de distribuție al pegcetacoplan este de aproximativ 3,98 l (32%) la pacienți cu HPN pe baza analizei de FC populațională.

Metabolizare/eliminare

Pe baza structurii peptidice PEGilate, se preconizează că metabolizarea pegcetacoplan are loc prin intermediul căilor catabolice și se degradează în peptide mici, aminoacizi și PEG. Rezultatele studiului cu marcarea radioactivă la macacul crabivor sugerează calea principală de eliminare a fracțiunii peptidice marcate ca fiind prin intermediul excreției urinare. Deși eliminarea PEG nu a fost studiată, se cunoaște faptul că este expusă excreției renale.

Pegcetacoplan nu a indicat nicio inhibare sau inducere a izoformelor enzimei CYP testate, după cum s-a demonstrat în urma rezultatelor studiilor *in vitro*. Pegcetacoplan nu a fost nici substrat, nici inhibitor al transportorilor de absorbție sau eflux umani.

În urma administrării subcutanate multiple a pegcetacoplan la pacienți cu HPN, media (%CV) clearance-ului este de 0,015 l/oră (30%) și timpul median efectiv de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) este de 8,6 zile, după cum se estimează prin analiza de FC populațională.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la pegcetacoplan crește într-un mod proporțional cu doza, de la 45 la 1 440 mg.

Grupe speciale de pacienți

Nu a fost identificat niciun impact asupra farmacocineticii pegcetacoplan în funcție de vârstă (19-81 ani), rasă sau sex pe baza rezultatelor analizei de FC populațională.

În comparație cu un pacient de referință cu greutatea de 70 kg, concentrația medie la starea de echilibru este estimată a fi cu aproximativ 20% mai mare la pacienții cu o greutate corporală de 50 kg. Se preconizează că pacienții cu o greutate de 40 kg vor avea o concentrație medie cu 45% mai mare. Sunt disponibile date minime privind profilul de siguranță al pegcetacoplanului pentru pacienții cu o greutate corporală mai mică de 50 kg.

Vârșnici

Cu toate că nu există diferențe aparente asociate vârstei, observate în aceste studii, numărul de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste nu este suficient pentru a stabili dacă aceștia răspund diferit față de pacienții mai tineri. Vezi pct. 4.2.

Insuficiență renală

În cadrul unui studiu efectuat la 8 pacienți cu insuficiență renală severă, definită printr-o valoare a clearance-ului creatininei (ClCr) mai mică de 30 ml/min utilizând formula Cockcroft-Gault (cu 4 pacienți cu valori mai mici de 20 ml/min), insuficiența renală nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii unei doze unice de 270 mg de pegcetacoplan. Există date minime cu privire la pacienții cu HPN cu insuficiență renală, cărora li s-a administrat doza clinică de 1 080 mg de două ori pe săptămână. Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea pegcetacoplanului la pacienți cu BRST care necesită hemodializă. Vezi pct. 4.2.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele de toxicologie *in vitro* și *in vivo* nu au evidențiat un nivel de toxicitate îngrijorător în mod special la om. Efectele observate la animale la niveluri de expunere similare cu nivelurile de expunere clinică sunt descrise mai jos. Aceste efecte nu au fost observate în studiile clinice.

Reproducerea la animale

Tratamentul cu pegcetacoplan la femelele de macac crabivor gestante, cu o doză subcutanată de 28 mg/kg și zi (de 2,9 ori C_{max} la starea de echilibru la om) începând cu perioada de gestație până la naștere au dus la o creștere semnificativă statistic a avorturilor sau a puilor născuți morți. Nu s-au observat toxicitate maternă sau efecte teratogene la puii născuți la termen. În plus, nu s-au observat efecte asupra dezvoltării la sugari până la 6 luni postpartum. S-a detectat expunere sistemică la pegcetacoplan la feteșii maimuțelor tratate cu 28 mg/kg și zi începând cu perioada de organogeneză până în al doilea trimestru, însă expunerea a fost minimă (mai puțin de 1%, nesemnificativă din punct de vedere farmacologic).

Carcinogeneză

Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale privind potențialul carcinogen al pegcetacoplan.

Genotoxicitate

Pegcetacoplan nu a fost mutagen atunci când a fost testat în analize *in vitro* de mutație bacteriană inversă (Ames) și nu a fost genotoxic într-o analiză *in vitro* pe celule TK6 umane sau într-o analiză *in vivo* la nivelul micronucleilor la șoarece.

Toxicologie la animale

S-au efectuat studii cu doze repetate la iepure și macac crabivor cu doze subcutanate zilnice de pegcetacoplan de până la 7 ori doza la om (1 080 mg de două ori pe săptămână). Constatările de histologie la ambele specii au inclus vacuolare epitelială dependentă de doză și infiltrate ale macrofagelor vacuolate în multiple țesuturi. Aceste constatări au fost asociate cu doze cumulative mari de PEG cu catenă lungă din alte medicamente PEGilate puse pe piață, nu au avut consecințe clinice și nu au fost considerate adverse. Reversibilitatea nu a fost demonstrată în cadrul studiilor cu pegcetacoplan la animale după o lună și nu a fost evaluată pentru o durată mai lungă. Datele provenite din literatura de specialitate sugerează reversibilitatea vacuolelor PEG.

S-a observat degenerare a tubulilor renali, la nivel microscopic, la ambele specii, la expuneri (C_{max} și ASC) mai mici sau comparabile cu cele pentru doza la om, iar aceasta a fost minimă și neprogresivă între 4 săptămâni și 9 luni de administrare zilnică de pegcetacoplan. Cu toate că nu s-au observat semne manifeste de disfuncție renală la animale, nu se cunosc semnificația clinică și consecința funcțională a acestor constatări.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sorbitol (E 420)
Acid acetic glacial
Acetat de sodiu trihidrat
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie combinat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un flacon din sticlă de tip I cu un dop (clorobutil sau bromobutil) și un sigiliu (aluminiu) cu un capac detașabil fără filet (polipropilenă) care conține 54 mg/ml de soluție sterilă.

Fiecare ambalaj unic conține 1 flacon.

Ambalaj multiplu conținând 8 (8 ambalaje de 1) flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ASPAVELI este furnizat sub formă de soluție gata pentru utilizare, în flacoane pentru o singură utilizare. Întrucât soluția nu conține conservanți, acest medicament trebuie administrat imediat prin perfuzie, după pregătirea seringii.

ASPAVELI este o soluție apoasă limpede, incoloră până la ușor gălbuie. Nu trebuie utilizată dacă lichidul este tulbure, conține particule sau este galben închis.

Aduceți întotdeauna flaconul la temperatura camerei pentru aproximativ 30 minute înainte de utilizare.

Scoateți capacul de protecție detașabil fără filet de pe flacon, pentru a expune partea centrală a dopului din cauciuc gri al flaconului. Curățați dopul cu un nou tampon cu alcool și lăsați dopul să se usuce. Nu utilizați dacă capacul de protecție detașabil fără filet lipsește sau este deteriorat.

Opțiunea 1: Dacă utilizați un dispozitiv de transfer fără ac (cum ar fi un adaptor de flacon), urmați instrucțiunile furnizate de fabricantul dispozitivului.

Opțiunea 2: Dacă transferul se efectuează utilizând un ac de transfer și o seringă, urmați instrucțiunile de mai jos:

- Atașați un ac steril de transfer la o seringă sterilă.
- Trageți pistonul pentru a umple seringă cu aer, care ar trebui să fie aproximativ 20 ml.
- Asigurați-vă că flaconul este în poziție verticală. Nu întoarceți flaconul cu capul în jos.
- Împingeți seringă umplută cu aer, cu acul de transfer atașat, prin centrul dopului flaconului.
- Vârful acului de transfer nu trebuie să fie în soluție, pentru a evita crearea bulelor.
- Împingeți lent aerul din seringă în flacon. Acest lucru va duce la injectarea aerului din seringă în flacon.
- Întoarceți flaconul în plan vertical.
- Cu vârful acului de transfer în soluție, trageți lent de piston pentru a umple seringă cu tot lichidul.
- Scoateți seringă umplută și acul de transfer din flacon.
- Nu puneți la loc capacul pe acul de transfer. Deșurubați acul și aruncați-l în recipientul pentru obiecte ascuțite.

Urmați instrucțiunile fabricantului dispozitivului pentru pregătirea pompei de perfuzie și a tubulaturii.

Zonele potențiale pentru perfuzie includ abdomenul, coapsele, șoldurile sau partea superioară a brațelor. Schimbați locurile de perfuzie de la o perfuzie la alta. Dacă există mai multe locuri de perfuzie, acestea trebuie să fie la o distanță de cel puțin 7,5 cm unul de altul.

Durata obișnuită a perfuziei este de aproximativ 30 minute (dacă se utilizează două locuri) sau de aproximativ 60 minute (dacă se utilizează un loc).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 decembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea ASPAVELI în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu privire la conținutul și formatul programului educațional și de distribuție controlată, incluzând suporturile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului, cu autoritatea națională competentă.

Programul educațional și de distribuție controlată are următoarele scopuri:

- Asigurarea faptului că pacienților li se administrează vaccinări împotriva *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* și *H. influenzae* cu cel puțin 2 săptămâni înainte de începerea tratamentului cu ASPAVELI

- Asigurarea faptului că pacienților care nu pot aștepta 2 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu ASPAVELI li se administrează antibiotice cu spectru larg până la 2 săptămâni de la administrarea vaccinurilor
- Asigurarea faptului că ASPAVELI se eliberează numai după confirmarea scrisă că pacientului i s-a administrat vaccin împotriva *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* și *H. influenzae* și/sau i se administrează antibiotic profilactic, în conformitate cu ghidurile naționale
- Asigurarea faptului că medicii care efectuează prescrierea și farmaciștii primesc mesaje anuale de reamintire privind revaccinările obligatorii, în conformitate cu ghidurile de vaccinare naționale actuale (incluzând *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* și *H. influenzae*)
- Furnizarea de informații cu privire la semnele și simptomele de infecții grave, către furnizorii de servicii din domeniul sănătății și pacienți
- Asigurarea faptului că medicii care efectuează prescrierea furnizează pacienților prospectul și cardul pacientului și le explică principalele riscuri ale ASPAVELI utilizând aceste materiale
- Asigurarea faptului că pacienții care manifestă simptome de infecții grave solicită tratament medical de urgență și prezintă cardul de pacient furnizorului de asistență de urgență
- Educarea medicilor care efectuează prescrierea și a pacienților cu privire la riscul de IVH după oprirea administrării medicamentului și amânarea administrării și cu privire la necesitatea de a menține tratamentul cu un inhibitor eficient al complementului.
- Educarea medicilor care efectuează prescrierea cu privire la riscul de efecte potențiale pe termen lung ale acumulării PEG și la recomandarea de monitorizare, conform indicațiilor clinice, inclusiv prin analize de laborator.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care este pus pe piață ASPAVELI, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/apartinătorii, legat de care se preconizează că vor prescrie și utiliza ASPAVELI au acces la/li se furnizează următorul pachet educațional:

- Materialul educațional pentru medic
- Pachetul cu informații pentru pacient

Materialul educațional pentru medic

- o RCP
 - o Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății
 - o Cardul pacientului
- **Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății:**
 - o Tratamentul cu ASPAVELI poate determina creșterea riscului de infecții grave cu bacterii încapsulate
 - o Necesitatea ca pacienții să fie vaccinați împotriva *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* și *H. influenzae* și/sau de a li se administra profilaxie cu antibiotice.
 - o Mesajul anual de reamintire cu privire la revaccinările obligatorii (în conformitate cu îndrumările naționale curente privind vaccinarea).
 - o Riscul de IVH după oprirea administrării și amânarea administrării medicamentului, criteriile pentru aceasta, monitorizarea post-tratament necesară și abordarea propusă a acesteia.
 - o Riscul de efecte potențiale pe termen lung ale acumulării PEG și la recomandarea de monitorizare, conform indicațiilor clinice, inclusiv prin analize de laborator.
 - o Necesitatea de a educa pacienții/apartinătorii cu privire la următoarele:
 - riscul tratamentului cu ASPAVELI
 - semnele și simptomele de infecție gravă, reacții de hipersensibilitate și ce măsuri trebuie luate
 - ghidurile pentru pacient/apartinător și conținutul acestora
 - necesitatea de a purta cardul pacientului și a spune oricărui practician din domeniul sănătății că persoana primește tratament cu ASPAVELI
 - cerința privind vaccinările/profilaxia cu antibiotice

- Înrolarea în SSPA
 - Instrucțiuni privind modul de gestionare a evenimentelor adverse posibile.
 - Informații despre SSPA, importanța contribuției la un astfel de studiu și modul de a înrola pacienți.
 - Remarci privind importanța raportării anumitor reacții adverse, și anume: infecții grave, reacții grave de hipersensibilitate și risc de IVH după oprirea administrării medicamentului.
- **Cardul pacientului:**
 - Un mesaj de atenționare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul în orice moment, inclusiv în condiții de urgență, cu privire la faptul că pacientul utilizează ASPAVELI.
 - Semne sau simptome de infecții grave și atenționarea de a solicita atenție imediată din partea unui profesionist din domeniul sănătății dacă sunt prezente cele de mai sus.
 - Datele de contact ale medicului care prescrie ASPAVELI.

Pachetul cu informații pentru pacient:

- Prospect de informare a pacientului
 - Ghidul pacientului/aparținătorului
- **Ghidul pacientului/aparținătorului:**
 - Tratamentul cu ASPAVELI poate cauza creșterea riscului de infecții grave cu bacterii încapsulate, reacții grave de hipersensibilitate și a riscului de IVH după oprirea administrării medicamentului.
 - O descriere a semnelor și simptomelor de infecții grave, reacții de hipersensibilitate, IVH după oprirea medicamentului și a necesității de a solicita asistență medicală de urgență la cel mai apropiat spital.
 - Importanța vaccinării înainte de tratamentul cu ASPAVELI și/sau de a primi profilaxie cu antibiotice.
 - Mesajul anual de reamintire cu privire la revaccinările obligatorii (în conformitate cu îndrumările naționale curente privind vaccinarea). Descrierea detaliată a modalităților utilizate pentru autoadministrarea ASPAVELI.
 - Recomandarea privind utilizarea de contracepție eficace la femeile aflate la vârsta fertilă.
 - Remarci privind importanța raportării asupra reacțiilor adverse specifice, și anume: infecții grave, reacții grave de hipersensibilitate și risc de IVH după oprirea administrării medicamentului.
 - Instrucțiuni privind vizualizarea materialului video pentru autoadministrarea tratamentului de către pacient, pe orice dispozitiv conectat la internet.
 - Înrolarea în SSPA.

Notă de reamintire anuală privind revaccinările obligatorii

DAPP va trimite anual medicilor care efectuează prescrierea sau farmaciștilor care prescriu/eliberează ASPAVELI un mesaj de reamintire, pentru ca medicul care efectuează prescrierea/farmacistul să verifice dacă este necesară revaccinarea împotriva *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* și *H. influenzae* pentru pacienții săi sub tratament cu ASPAVELI, în conformitate cu ghidurile naționale privind vaccinarea.

Sistem pentru distribuția controlată

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care este pus pe piață ASPAVELI este implementat un sistem care vizează controlul distribuției în mai mare măsură decât la nivelul reducerii de rutină la minimum a riscului. Înainte de eliberarea medicamentului trebuie îndeplinită următoarea cerință.

- Depunerea confirmării scrise, sau echivalent, astfel cum permite legislația națională, a vaccinării pacientului împotriva *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, și *H. influenzae* și/sau a tratamentului profilactic cu antibiotice, conform ghidurilor naționale privind vaccinarea.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE CONȚINÂND 1 FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ASPAVELI 1 080 mg soluție perfuzabilă
pegcetacoplan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 20 ml conține pegcetacoplan 1 080 mg (54 mg/ml)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: sorbitol, acid acetic glacial, acetat de sodiu trihidrat, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1595/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ASPAVELI 1 080 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE CONȚINÂND 8 FLACOANE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ASPAVELI 1 080 mg soluție perfuzabilă
pegcetacoplan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 20 ml conține pegcetacoplan 1 080 mg (54 mg/ml)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: sorbitol, acid acetic glacial, acetat de sodiu trihidrat, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă
8 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1595/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ASPAVELI 1 080 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE PRIMARĂ CONȚINÂND 1 FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ASPAVELI 1 080 mg soluție perfuzabilă
pegcetacoplan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 20 ml conține pegcetacoplan 1 080 mg (54 mg/ml)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție perfuzabilă
1 flacon. Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se comercializează separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1595/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ASPAVELI 1 080 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ASPAVELI 1 080 mg soluție perfuzabilă
pegcetacoplan
Pentru administrare subcutanată.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ
--

20 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

ASPAVELI 1 080 mg soluție perfuzabilă pegcetacoplan

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ASPAVELI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ASPAVELI
3. Cum să utilizați ASPAVELI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ASPAVELI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ASPAVELI și pentru ce se utilizează

Ce este ASPAVELI

ASPAVELI este un medicament care conține substanța activă pegcetacoplan. Pegcetacoplan a fost conceput pentru a se atașa de proteina complement C3, care face parte din sistemul de apărare al organismului, numit „sistemul complement”. Pegcetacoplan previne distrugerea globulelor roșii din sânge de către sistemul dumneavoastră imunitar.

Pentru ce se utilizează ASPAVELI

ASPAVELI este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți cu o boală numită hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care au anemie ca rezultat al acestei boli.

La pacienții cu HPN, „sistemul complement” este hiperactiv și atacă globulele roșii din sânge, ceea ce poate duce la un număr scăzut de celule în sânge (anemie), oboseală, dificultate în funcționare, durere, durere abdominală, urină închisă la culoare, lipsă de aer, dificultăți la înghițire, disfuncție erectilă și cheaguri de sânge. Prin atașarea și blocarea proteinei C3, acest medicament poate opri sistemul complement să atace globulele roșii din sânge și controlează astfel simptomele bolii. S-a demonstrat că acest medicament determină creșterea numărului de globule roșii din sânge (reduce anemia), ceea ce poate ameliora aceste simptome.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ASPAVELI

Nu utilizați ASPAVELI

- dacă sunteți alergic la pegcetacoplan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți o infecție cauzată de așa-numitele bacterii încapsulate.
- dacă nu sunteți vaccinat împotriva *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați ASPAVELI, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Simptome de infecție

Înainte de a începe administrarea ASPAVELI, informați-l pe medicul dumneavoastră dacă aveți orice infecție.

Din cauza faptului că medicamentul țintește sistemul complement, care face parte din sistemul de apărare a organismului împotriva infecțiilor, utilizarea acestui medicament determină creșterea riscului dumneavoastră de infecții, incluzându-le pe cele provocate de așa-numitele bacterii încapsulate, cum sunt *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* și *Haemophilus influenzae*. Acestea sunt infecții severe care afectează nasul, gâtul și plămânii sau învelișul creierului și se pot răspândi în sânge și organism.

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a începe administrarea ASPAVELI pentru a vi se efectua vaccinare împotriva *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* și *Haemophilus influenzae* dacă nu vi s-au efectuat aceste vaccinuri în trecut. Dacă vi s-au efectuat aceste vaccinuri în trecut, este posibil să aveți totuși nevoie de vaccinări suplimentare înainte de a începe administrarea acestui medicament. Aceste vaccinări trebuie efectuate cu cel puțin 2 săptămâni înainte de începerea tratamentului. Dacă nu puteți fi vaccinat cu 2 săptămâni înainte, medicul dumneavoastră vă va prescrie antibiotice pentru a reduce riscul de infecție timp de 2 săptămâni după ce ați fost vaccinat. După vaccinare este posibil să fiți monitorizat îndeaproape de medicul dumneavoastră pentru depistarea simptomelor de infecție.

Simptome de infecție

Dacă manifestați vreunul dintre următoarele simptome, trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră:

- durere de cap și febră
- febră și erupție trecătoare pe piele
- febră cu sau fără tremurat sau frisoane
- lipsă de aer
- puls crescut
- piele umedă
- durere de cap cu rigiditate a gâtului sau rigiditate a spatelui
- durere de cap cu greață (senzație de rău) sau vărsături
- sensibilitate a ochilor la lumină
- dureri musculare cu simptome asemănătoare gripei
- confuzie
- durere sau senzație de disconfort extremă

Asigurați-vă că sunteți la zi cu vaccinările. De asemenea, trebuie să cunoașteți faptul că vaccinurile reduc riscul de infecții grave, însă nu previn toate infecțiile grave. În conformitate cu recomandările naționale, medicul dumneavoastră poate lua în considerare faptul că aveți nevoie de măsuri suplimentare, cum sunt medicamentele antibacteriene pentru prevenirea infecțiilor.

Reacții alergice

La unii pacienți pot apărea reacții alergice. În caz de reacție alergică severă, opriți perfuzia cu ASPAVELI și solicitați imediat asistență medicală. Reacția alergică severă se poate manifesta prin dificultăți de respirație, durere sau constricție la nivelul pieptului și/sau senzație de amețeală/leșin, mâncărimi severe la nivelul pielii sau umflături reliefate pe piele, umflare a feței, buzelor, limbii și/sau gâtului pe interior, ceea ce poate cauza dificultăți la înghițire sau colaps.

Reacții la locul injecției

Au fost observate reacții la locul injecției în timpul utilizării ASPAVELI. Înainte de a vă autoadministra injecția, trebuie să beneficiați de instruire adecvată în tehnica de administrare corectă a injecției.

Monitorizare de laborator

În timpul tratamentului cu ASPAVELI, medicul dumneavoastră vă va consulta periodic, iar consultațiile vor include analize de sânge pentru nivelurile de lactat dehidrogenază (LDH) și analize ale funcției renale și vă poate ajusta doza, dacă este necesar.

Efecte asupra analizelor de laborator

Utilizarea reactivilor pe bază de dioxid de siliciu la analizele de coagulare trebuie evitată, întrucât aceștia pot produce un timp de tromboplastină parțial activată (aPTT) prelungit în mod artificial.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea sa la această grupă de vârstă.

ASPAVELI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Femei aflate la vârsta fertilă

Efectele medicamentului asupra unui copil nenăscut nu sunt cunoscute. Se recomandă utilizarea de măsuri de contracepție eficace în timpul tratamentului și timp de până la 8 săptămâni după tratament de către femeile care pot rămâne gravide. Adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina/alăptarea

ASPAVELI nu este recomandat în timpul sarcinii și alăptării. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

ASPAVELI conține sorbitol

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele tipuri de glucide sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză, o boală genetică rară în cazul în care fructoza nu poate fi metabolizată, adresați-vă medicului înainte ca dumneavoastră să vi se administreze sau să utilizați acest medicament.

ASPAVELI conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați ASPAVELI

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Cu cel puțin 2 săptămâni înainte de începerea tratamentului cu acest medicament, medicul dumneavoastră va analiza fișele dumneavoastră medicale și vă poate efectua una sau mai multe vaccinări. Dacă nu puteți fi vaccinat cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu ASPAVELI, pentru a reduce riscul de infecție, medicul dumneavoastră vă va prescrie antibiotice timp de 2 săptămâni după ce ați fost vaccinat.

Doza

Doza inițială recomandată pentru adulți cu HPN este de 1 080 mg de două ori pe săptămână. Trebuie să luați doza de două ori pe săptămână în Ziua 1 și Ziua 4 ale fiecărei săptămâni de tratament.

Dacă treceți la ASPAVELI de la un alt tip de medicament pentru HPN, numit inhibitor al C5, trebuie să luați ASPAVELI în plus față de doza curentă de inhibitor al C5 prescrisă timp de 4 săptămâni. După 4 săptămâni trebuie să încetați să mai luați inhibitorul C5.

Doza și intervalul de administrare nu trebuie să se modifice fără a-l consulta pe medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza de 1 080 mg o dată la trei zile (de exemplu, Ziua 1, Ziua 4, Ziua 7, Ziua 10, Ziua 13 și așa mai departe), dacă este adecvat acest lucru. Dacă credeți că ați omis o doză, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

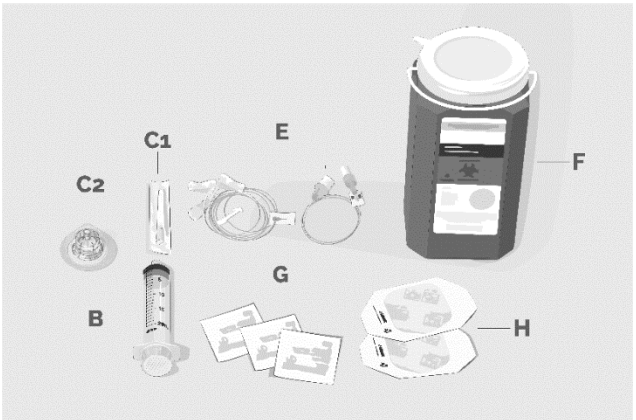
Modul și calea de administrare

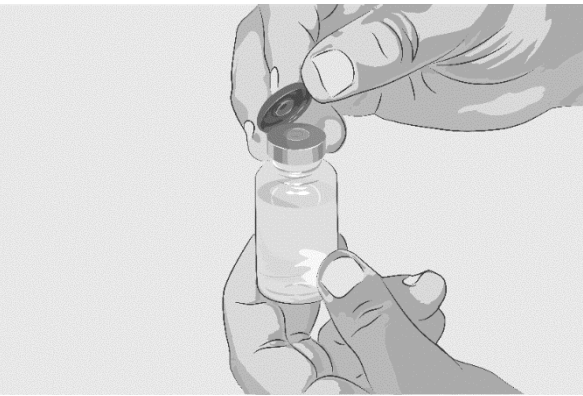
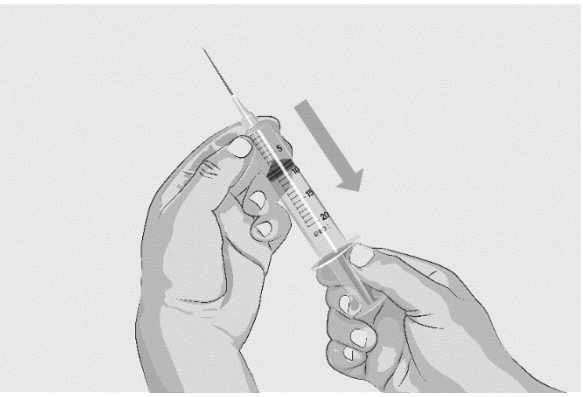
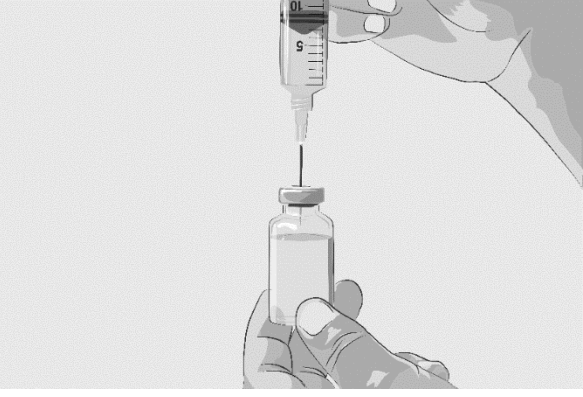
ASPAVELI este destinat administrării sub formă de perfuzie (picurare) sub piele utilizând o pompă de perfuzie. Primele doze de medicament vă vor fi administrate de profesioniști din domeniul sănătății la o clinică sau centru de tratament. Dacă tratamentul merge bine, medicul dumneavoastră poate discuta cu dumneavoastră despre posibilitatea ca dumneavoastră să vă administrați medicamentul dumneavoastră înșivă, la domiciliu. Dacă acest lucru este adecvat, un profesionist din domeniul sănătății vă va instrui pe dumneavoastră sau un aparținător privind modul de administrare a perfuziei.

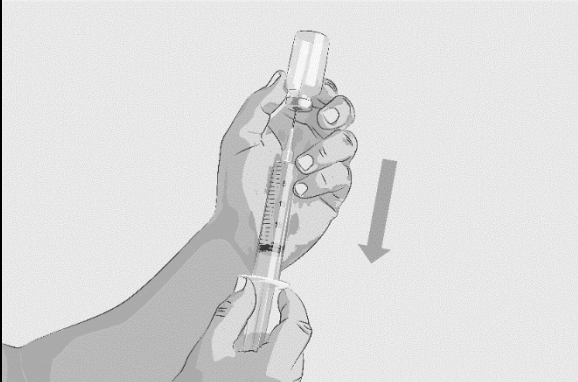
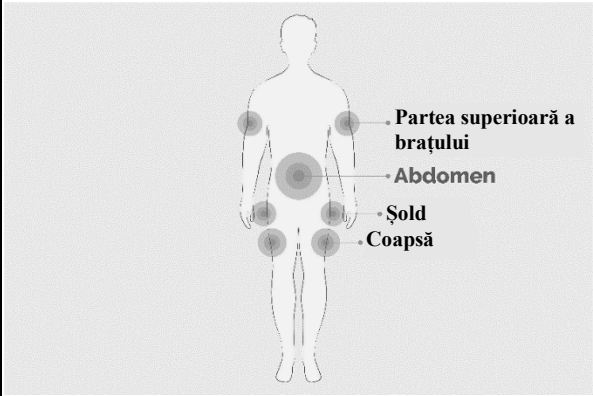
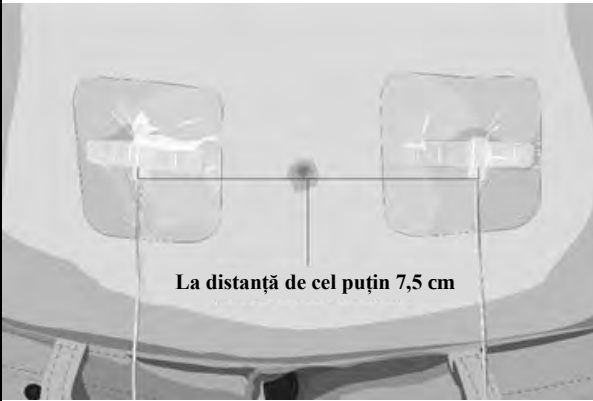
Viteza(ele) perfuziei

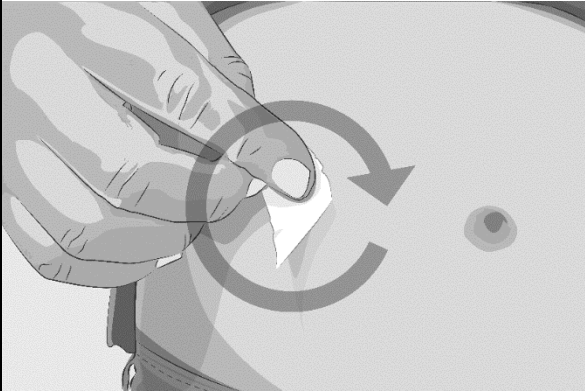
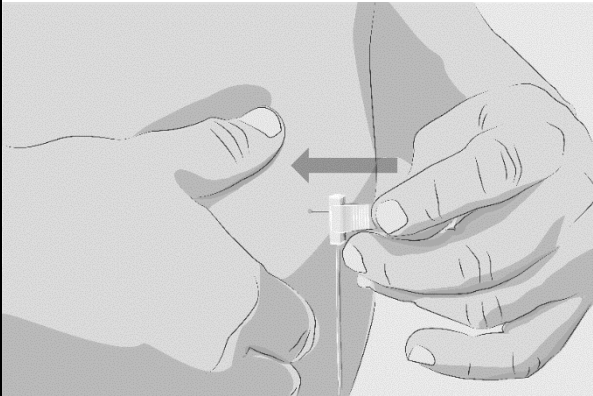
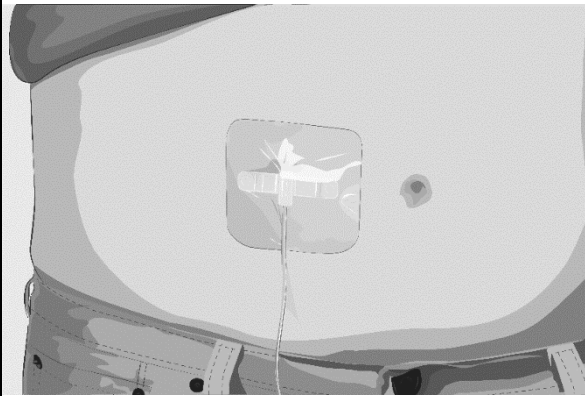
Durata obișnuită a perfuziei este de aproximativ 30 minute dacă utilizați 2 locuri de perfuzie sau de aproximativ 60 minute dacă utilizați 1 loc. Perfuzia trebuie inițiată prompt (și finalizată în decurs de 2 ore de la prepararea seringii) după extragerea acestui medicament în seringă.

Instrucțiuni de utilizare

Pasul 1	Pregătire pentru perfuzie Înainte de a începe: - Scoateți cutia flaconului unic din frigider. Țineți flaconul în cutie la temperatura camerei și lăsați-l să se încălzească timp de aproximativ 30 minute. - Nu încercați să grăbiți procesul de încălzire utilizând un cuptor cu microunde sau orice altă sursă de încălzire. - Găsiți o suprafață de lucru bine luminată, plană, cum ar fi o masă. - Colectați materialele necesare (Figura 1): - Sistem de pompă de perfuzie pentru seringă și instrucțiunile fabricantului (nu sunt prezentate) - Seringă compatibilă - Ac de transfer SAU - Dispozitiv de transfer fără ac pentru extragerea medicamentului din flacon - Set de perfuzie (nu este prezentat; variază în funcție de instrucțiunile fabricantului dispozitivului) - Tubulatură de perfuzie și conector în Y (dacă este necesar) - Recipient pentru obiecte ascuțite - Tampoane cu alcool - Tifon și leucoplast sau pansament transparent Curățați bine suprafața de lucru cu un tampon cu alcool. Spălați-vă bine mâinile cu apă și săpun. Uscăți-vă mâinile.	Figura 1 Exemplu de materiale 
Pasul 2	Verificați flaconul și lichidul Scoateți flaconul din cutie. Uitați-vă cu atenție la lichidul din flacon. ASPAVELI este o soluție apoasă limpede, incoloră până la ușor gălbuie. Verificați prezența particulelor sau a modificărilor de culoare (Figura 2). Nu utilizați flaconul dacă: - Lichidul este tulbure, conține particule sau este galben închis. - Capacul de protecție detașabil fără filet lipsește sau este deteriorat. - Data de expirare (EXP) este depășită.	Figura 2 

Pasul 3	Pregătirea și umplerea seringii Scoateți capacul de protecție detașabil fără filet de pe flacon, pentru a expune partea centrală a dopului din cauciuc gri al flaconului (Figura 3). Aruncați capacul fără filet. Curățați dopul cu un nou tampon cu alcool și lăsați dopul să se usuce. Opțiunea 1: Dacă utilizați un dispozitiv de transfer fără ac (cum ar fi un adaptor de flacon), urmați instrucțiunile furnizate de fabricantul dispozitivului. SAU Opțiunea 2: Dacă transferul se efectuează utilizând un ac de transfer și o seringă, urmați instrucțiunile de mai jos: - Atașați un ac steril de transfer la o seringă sterilă. - Trageți pistonul pentru a umple seringă cu aer, care ar trebui să fie aproximativ 20 ml (Figura 4). - Asigurați-vă că flaconul este în poziție verticală. NU întoarceți flaconul cu capul în jos. Împingeți seringă umplută cu aer, cu acul de transfer atașat, prin centrul dopului flaconului. - Vârful acului de transfer nu trebuie să fie în soluție, pentru a evita crearea bulelor. (Figura 5). - Împingeți lent aerul din seringă în flacon. Acest lucru va duce la injectarea aerului din seringă în flacon. - Întoarceți flaconul cu capul în jos (Figura 6).	Figura 3  Figura 4  Figura 5  Figura 6 
-----------------------	---	--

	G. Cu vârful acului de transfer în soluție trageți lent de piston pentru a umple seringă cu tot lichidul (Figura 7). H. Scoateți seringă umplută și acul de transfer din flacon. I. Nu puneți la loc capacul pe acul de transfer. Deșurubați acul și aruncați-l în recipientul pentru obiecte ascuțite.	Figura 7 
Pasul 4	Pregătirea sistemului de pompă de perfuzie pentru seringă și a tubulaturii Colectați materialele pompei de perfuzie și urmați instrucțiunile fabricantului dispozitivului pentru pregătirea pompei de perfuzie și a tubulaturii.	
Pasul 5	Pregătirea locului (locurilor) de administrare a perfuziei A. Alegeți un loc de pe abdomen (cu excepția zonei de cinci centimetri din jurul buricului), coapse, șolduri sau partea superioară a brațelor pentru perfuzie (perfuzii) (Figura 8). B. Utilizați (un) loc (locuri) diferit (diferite) față de cel utilizat la ultima perfuzie. Dacă există mai multe locuri de perfuzie, acestea trebuie să fie la o distanță de cel puțin 7,5 cm unul de altul. Schimbați locurile de perfuzie între perfuzii (Figura 9). C. Evitați următoarele zone de perfuzie: - Nu perfuzați în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau întărită. - Evitați tatuajele, cicatricile sau vergeturile.	Figura 8  Figura 9 

	D. Curățați pielea la fiecare loc (la locurile) de perfuzie cu un nou tampon cu alcool, începând la centru și mergând spre exterior, cu o mișcare circulară (Figura 10). E. Lăsați pielea să se usuce.	Figura 10 
Pasul 6	Introducerea și securizarea acului (acelor) de perfuzie A. Apucați pielea din jurul locului de perfuzie (locul unde intenționați să introduceți acul) între degetul mare și degetul arătător. Introduceți acul în piele (Figura 11). Urmați instrucțiunile fabricantului dispozitivului în ceea ce privește unghiul acului. B. Securizați acul (acele) utilizând tifon steril și leucoplast sau un pansament transparent plasat pe locul (locurile) perfuziei (Figura 12).	Figura 11  Figura 12 
Pasul 7	Începerea perfuziei Urmați instrucțiunile fabricantului dispozitivului pentru începerea perfuziei. Începeți perfuzia imediat după extragerea soluției în seringă.	
Pasul 8	Finalizarea perfuziei Urmați instrucțiunile fabricantului dispozitivului pentru finalizarea perfuziei.	
Pasul 9	Înregistrarea perfuziei Înregistrați tratamentul conform instrucțiunilor profesionistului din domeniul sănătății.	

Pasul 10	Curățare - După finalizarea perfuziei, îndepărtați pansamentul și scoateți lent acul (acele). Acoperiți locul perfuziei cu un nou pansament. - Deconectați setul de perfuzie de la pompă și eliminați-l în recipientul pentru obiecte ascuțite (Figura 13). - Aruncați toate materialele de unică folosință utilizate, precum și orice medicament neutilizat și flaconul gol, așa cum v-a recomandat profesionistul din domeniul sănătății. - Curățați și păstrați sistemul de pompă de perfuzie pentru seringă conform instrucțiunilor fabricantului dispozitivului.	Figura 13 
---------------------	---	--

Dacă uitați să utilizați ASPAVELI

Dacă omiteți o doză, aceasta trebuie luată cât mai curând posibil; luați apoi următoarea doză la momentul obișnuit planificat.

Dacă încetați să utilizați ASPAVELI

HPN este o afecțiune pe toată durata vieții și se preconizează că veți utiliza acest medicament o perioadă îndelungată. Dacă doriți să încetați să utilizați medicamentul, vă rugăm să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați brusc să luați acest medicament, poate exista riscul ca simptomele dumneavoastră să se agraveze.

Dacă medicul dumneavoastră decide să vă oprească tratamentul cu acest medicament, urmați instrucțiunile acestuia cu privire la oprire. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape timp de cel puțin 8 săptămâni după oprirea tratamentului, pentru depistarea eventualelor semne de distrugere a globulelor roșii din sânge (hemoliză) din cauza HPN. Simptomele sau problemele care pot apărea din cauza distrugerii globulelor roșii din sânge includ:

- oboseală
- lipsă de aer
- prezența de sânge în urină
- durere în zona stomacului (abdomen)
- scădere a numărului globulelor roșii din sânge
- cheaguri de sânge (tromboză)
- dificultăți la înghițire
- disfuncție erectilă la bărbați

Dacă manifestați oricare dintre aceste semne și simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre reacțiile adverse posibile și vă va explica riscurile și beneficiile ASPAVELI înainte de tratament.

Cea mai gravă reacție adversă este infecția gravă.

Dacă manifestați vreunul dintre simptomele de infecție (vezi pct. 2 „Simptome de infecție”), trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră.

Dacă nu sunteți sigur ce sunt reacțiile adverse de mai jos, cereți-i medicului dumneavoastră să vi le explice.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Reacții la locul injectării: acestea includ înroșire (eritem), umflare, mâncărimi (prurit), învinețire și durere. Aceste reacții dispar, de obicei, în câteva zile.
- Infecție la nivelul nasului, gâtului sau căilor respiratorii (infecție a căilor respiratorii superioare)
- Diaree
- Distrugere a globulelor roșii din sânge (hemoliză)
- Durere de stomac (durere abdominală)
- Durere de cap
- Oboseală (fatigabilitate)
- Febră sau temperatură crescută (pirexie)
- Tuse
- Infecție a tractului urinar
- Complicații asociate vaccinărilor obligatorii
- Durere la nivelul brațului și piciorului (durere la nivelul extremităților)
- Amețeală
- Durere articulară (artralgie)
- Durere de spate

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Reacție la locul injectării, cum sunt înroșirea sau întărirea pielii
- Infecție la nivelul urechilor, gurii sau pielii
- Durere în gât
- Mai puține trombocite în sânge (trombocitopenie), ceea ce poate duce la sângerare sau învinețire mai rapidă decât normal
- Greață (senzație de rău)
- Valori scăzute ale potasiului în sânge (hipokaliemie)
- Sângerare nazală (epistaxis)
- Înroșire a pielii (eritem)
- Durere musculară (mialgie)
- Infecție la nivelul stomacului și al intestinelor, care poate provoca simptome de greață ușoară până la severă, vărsături, crampe, diaree (infecție gastrointestinală)
- Valori crescute ale analizelor care investighează funcția ficatului
- Dificultăți la respirație (dispnee)
- Număr mai redus de globule albe în sânge (neutropenie)
- Funcție afectată a rinichilor
- Culoare diferită a urinei
- Tensiune arterială mare
- Spasme musculare
- Nas înfundat (congestie nazală)
- Erupție trecătoare pe piele
- Infecție a sângelui (sepsis)
- Infecție virală
- Infecție fungică
- Infecție la nivelul tractului respirator
- Infecție a ochiului
- Urticarie
- COVID-19
- Infecție bacteriană
- Infecție vaginală

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Inflamație a colului uterin
- Infecție inghinală
- Pungă de puroi în nas (abces nazal)

- Pneumonie
- Tuberculoză
- Infecție cu levuri la nivelul esofagului
- Pungă cu puroi la nivelul anusului (abces anal)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ASPAVELI

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
- A se ține flaconul în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ASPAVELI

Substanța activă este pegcetacoplan 1 080 mg (54 mg/ml într-un flacon de 20 ml).

Celelalte componente sunt sorbitol (E 420) (vezi pct. 2 „ASPAVELI conține sorbitol”), acid acetic glacial, acetat de sodiu trihidrat (vezi pct. 2 „ASPAVELI conține sodiu”), hidroxid de sodiu (vezi pct. 2 „ASPAVELI conține sodiu”) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată ASPAVELI și conținutul ambalajului

ASPAVELI este o soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată limpede, incoloră până la ușor gălbuie (54 mg/ml într-un flacon de 20 ml). A nu se utiliza soluții tulburi sau care prezintă particule sau modificări de culoare.

Mărimi de ambalaj

ASPAVELI este furnizat într-o cutie cu 1 flacon sau un ambalaj multiplu cu 1 x 8 flacoane.

Vă rugăm să rețineți că tampoanele cu alcool, acele și alte materiale sau echipamente nu sunt incluse în ambalaj.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.