

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Piasky 340 mg инжекционен/инфузионен разтвор

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон 2 ml съдържа 340 mg кровалимаб (crovalimab).

Всеки ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 170 mg кровалимаб.

Кровалимаб е хуманизирано моноклонално антитяло, произведено в клетки от яйчници на китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор (инжекция/инфузия)

Бистър до силно опалесцентен и почти безцветен до кафеникаво-жълт разтвор. Разтворът е с рН приблизително 5,8 и осмолалитет приблизително 297 mOsm/kg.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Piasky като монотерапия е показан за лечение на възрастни и педиатрични пациенти на възраст 12 или повече години с тегло 40 kg и повече при пароксизмална нощна хемоглобинурия (ПНХ):

- При пациенти с хемолиза с клиничен(ни) симптом(и), показателен(ни) за висока активност на заболяването.
- При пациенти, които са клинично стабилни след лечение с инхибитор на компонента на комплемента 5 (C5) най-малко през последните 6 месеца.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на хематологични нарушения.

Дозировка

Препоръчителната схема на прилагане се състои от една натоварваща доза, приложена чрез интравенозна инфузия (на Ден 1), последвана от четири допълнителни седмични натоварващи дози, приложени чрез подкожна инжекция (на Дни 2, 8, 15 и 22). Поддържащата доза започва в Ден 29 и след това се прилага на всеки 4 седмици чрез подкожно инжектиране. Дозите, които трябва да се прилагат, се основават на телесното тегло на пациента, както е показано в Таблица 1.

При пациенти, които преминават от лечение с друг инхибитор на комплемента, първата интравенозна натоварваща доза Piasky трябва да се приложи по време на следващото планирано приложение на инхибитор на комплемента (вж. точка 4.4 за допълнителна информация, свързана с преминаването от лечение с един инхибитор на компонента на комплемента 5 [C5] към друг). Прилагането на допълнителните подкожни натоварващи и поддържащи дози Piasky се извършва по схемата, показана в Таблица 1.

Таблица 1: Схемата на прилагане на Piasky въз основа на телесното тегло

Телесно тегло	≥ 40 kg до < 100 kg	≥ 100 kg
Натоварваща доза		
Ден 1	1 000 mg (интравенозно)	1 500 mg (интравенозно)
Ден 2, 8, 15, 22	340 mg (подкожно)	340 mg (подкожно)
Поддържаща доза		
Ден 29 и Q4W ^a след това	680 mg (подкожно)	1 020 mg (подкожно)

^a Q4W=на всеки 4 седмици

Допуска се понякога схемата на прилагане да варира в рамките на 2 дни от планирания по график ден за приложение (с изключение на Ден 1 и Ден 2). Ако това се случи, последващата доза трябва да бъде приложена съгласно обичайната схема.

Продължителност на лечението

Piasky е предназначен за продължително лечение освен ако преустановяването на този лекарствен продукт е клинично показано (вж. точка 4.4).

Отложени или пропуснати дози

Ако бъде пропусната цялата или част от планирана доза Piasky, пропуснатата доза или оставащата част от планираната доза трябва да бъде приложена възможно най-скоро преди деня на следващата планирана доза. След това следващата доза трябва да се приложи в редовния планиран ден на прилагане. Не поставяйте две дози или не прилагайте повече от предписаната доза в един и същи ден, за да компенсирате пропуснатата доза.

Промени на дозата

Необходима е промяна на поддържащата доза, ако телесното тегло на пациента се промени с 10% или повече, за да стане последователно по-висока или по-ниска от 100 kg по време на курса на лечение (вж. Таблица 1 за препоръчителната доза). Следователно телесното тегло на пациента трябва да се проследява периодично и постоянно, според необходимостта.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години, въпреки че опитът с кровалимаб при пациенти в старческа възраст в клиничните проучвания е ограничен (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Кровалимаб не е проучван при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане и препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени. (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Не се налага коригиране на дозата кровалимаб при педиатрични пациенти на възраст 12 или повече години с телесно тегло ≥ 40 kg. Безопасността и ефикасността на кровалимаб при деца на възраст под 12 години и деца с телесно тегло < 40 kg все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Piasky се прилага като интравенозна инфузия (първа доза) и като подкожна инжекция (следващите дози).

Интравенозно приложение

Piasky трябва да се приготви за интравенозно приложение при използване на асептична техника. Piasky трябва да се разрежи и приложи от медицински специалист като интравенозна инфузия в продължение на 60 минути $\pm$ 10 минути (1 000 mg) или 90 минути $\pm$ 10 минути (1 500 mg). Piasky не трябва да се прилага като интравенозна струйна или болус инжекция.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Инфузията на кровалимаб може да се забави или прекъсне, ако пациентът развие реакция, свързана с инфузията. Инфузията трябва да се прекрати незабавно, ако пациентът получи сериозна реакция на свръхчувствителност (вж. точка 4.4).

Подкожно приложение

Piasky трябва да се използва неразреден и да се приготвя с използване на подходяща асептична техника. Препоръчва се Piasky да се инжектира в областта на корема. В областта на корема местата за инжектиране трябва да се редуват при всяко инжектиране. Инжекциите никога не трябва да се правят в бенки, белези или области, където кожата е чувствителна, със синини, зачервена, уплътнена или е с нарушена цялост.

Прилагане от пациента и/или от полагащото грижи лице

След подходящо обучение за техниката на подкожно инжектиране пациентът може да прилага Piasky самостоятелно или полагащото грижи лице може да прилага Piasky без контрол от страна на медицинския специалист (МС), ако лекуващият лекар прецени, че това е подходящо.

Подробни указания за прилагането на Piasky са дадени в края на листовката.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с неотзвучала инфекция с *Neisseria meningitidis*.

- Пациенти, които понастоящем не са ваксинирани срещу *Neisseria meningitidis*, освен ако не получат профилактично лечение с подходящи антибиотици до 2 седмици след ваксинацията (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Сериозна менингококова инфекция

Поради механизма си на действие употребата на кровалимаб може да повиши чувствителността на пациента към менингококови инфекции (септицемия и/или менингит). Съобщава се за случаи на сериозни или летални менингококови инфекции/сепсис при пациенти, лекувани с инхибитори на терминалния комплемент, което е известен ефект на класа.

Ако не бъде рано разпозната и лекувана, менингококовата инфекция може бързо да стане животозастрашаваща или летална. За да се намали рискът от инфекция, всички пациенти трябва да бъдат ваксинирани с тетравалентна менингококова ваксина най-малко 2 седмици преди получаването на първата доза кровалимаб. Ако при неваксиниран пациент е показано незабавно лечение с кровалимаб, необходимата ваксина трябва да се приложи възможно най-скоро и пациентите трябва да получават профилактични антибиотици от момента на започване на лечението с кровалимаб до 2 седмици след ваксинацията. Препоръчват се ваксини срещу серогрупи A, C, Y, W и B, когато са налични, за да се предотвратят инфекции с честите патогенни менингококови серогрупи. На пациентите трябва да са направени всички необходими ваксинации в съответствие с настоящите местни насоки за ваксинация. Ако пациентът се пренасочва от друго лечение с инхибитор на терминалния комплемент, лекарите трябва да се уверят, че ваксинацията срещу менингококи е съгласно местните насоки за ваксинация. Ваксинацията може да активира допълнително системата на комплемента. В резултат на това при пациенти със заболявания, медириани от комплемента, включително ПНХ, може да настъпи преходно влошаване на признаците и симптомите на подлежащото им заболяване, като хемолиза. Поради това пациентите трябва да се наблюдават внимателно за симптоми на заболяването след препоръчителната ваксинация.

Ваксинацията може да не е достатъчна за предотвратяване на менингококовата инфекция. Трябва да се обмисли възможността за профилактична употреба на антибактериални средства въз основа на местните указания. Всички пациенти трябва да се наблюдават за ранни признаци на менингококова инфекция, да бъде направена незабавно оценка, ако има съмнение за инфекция, и да бъдат лекувани с подходящи антибиотици, ако е необходимо. Пациентите трябва да бъдат информирани за тези признаци и симптоми и за стъпките, които трябва да предприемат, за да потърсят незабавно медицинска помощ. Лекарите трябва да обсъдят с пациентите ползите и рисковете от лечението с Piasmy и да им предоставят ръководство за пациента/полагащото грижи лице и карта на пациента (вж. по-долу „Обучителни материали“). Съгласно указанията, които получават медицинските специалисти при ежегодните напомняния, те трябва да се уверят, че ваксинациите на пациентите са актуални.

Други системни инфекции

Поради механизма си на действие кровалимаб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активни системни инфекции. Пациентите може да имат повишена чувствителност към инфекции, особено с *Neisseria* spp. и други капсулирани бактерии. Ваксинациите за профилактика на инфекциите със *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* тип b (Hib) трябва да се прилагат в съответствие с местните насоки.

Ако местните насоки изискват ваксинация за профилактика на инфекциите със *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* тип b (Hib), тя трябва да бъде направена най-малко 2 седмици преди получаването на първата доза кровалимаб. Ако при неваксиниран пациент е показано незабавно лечение с кровалимаб, необходимата ваксина трябва да се приложи възможно най-скоро и пациентите трябва да получават профилактични антибиотици от момента на започване на лечението с кровалимаб до 2 седмици след ваксинацията или съгласно местните стандартни грижи, което от двете е по-дълго.

Ако Piaskey се прилага при пациенти с активни системни инфекции, пациентите трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на влошаване на инфекцията. Пациентите са изключвани от клинични проучвания с кровалимаб, ако са имали активна системна бактериална, вирусна или гъбична инфекция в рамките на 14 дни преди започване на лечението.

На пациентите трябва да се предостави информация от листовката, за да се повиши тяхната осведоменост относно признаците и симптомите на потенциални сериозни инфекции.

Реакции с имунен комплекс тип III

Наблюдава се образуване на имунен комплекс при пациенти, които преминават между различни инхибитори на комплемента, които свързват различни епитопи (вж. точка 4.5). При някои пациенти образуването на тези комплекси може да доведе до медиирани от имунния комплекс реакции тип III, наричани още реакции с имунен комплекс тип III. Пациентите, които никога преди това не са лекувани с инхибитор на C5, или пациенти, при които предишното лечение с инхибитор на C5 е било елиминирано от тялото (т.е. най-малко 5,5 полуживота на предишното лечение са минали от последната доза), не са изложени на риск от реакции с имунен комплекс тип III. В клинични проучвания с кровалимаб се съобщава за нежелани събития на медиирани от имунния комплекс реакции тип III (вж. точка 4.8).

Признаците и симптомите на реакции с имунен комплекс тип III, наблюдавани при клинични проучвания, са артралгия и други нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан, обрив и други кожни и подкожни нарушения, пирексия, астения/умора, стомашно-чревни смущения, главоболие и аксонална невропатия. Реакциите с имунен комплекс тип III могат също да се проявят и като бъбречни нарушения, но това не е наблюдавано по време на клиничните проучвания с кровалимаб.

Въз основа на времето до появата на реакции с имунен комплекс тип III, наблюдавани при клинични проучвания, се препоръчва пациентите да се наблюдават през първите 30 дни след преминаване от екулизумаб или равулизумаб към кровалимаб (или обратното) за поява на симптоми на реакции с имунен комплекс тип III. При леки или умерени реакции с имунен комплекс тип III може да се обмисли приложението на симптоматично лечение (напр. локални кортикостероиди, антихистамини, антипиретици и/или аналгетици). При тежки реакции може да се започне перорално или парентерално лечение с кортикостероиди, като дозата се намалява според клиничните показания.

Реакции, свързани с инфузията и инжекцията

Прилагането на кровалимаб може да предизвика реакции, свързани с инфузията, или системни реакции, свързани с инжекциите, в зависимост от пътя на прилагане. Те може да включват алергични реакции или реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия), но също така и редица други симптоми, като главоболие или мускулна болка.

В случай на тежка реакция, свързана с инфузията, след интравенозно приложение на Piaskey лечението трябва да се прекъсне и да се приложи подходяща медицинска терапия. В случай на тежка реакция, свързана с инжекцията, след подкожно приложение или какъвто и да е случай на сериозна алергична реакция след интравенозно или подкожно приложение, пациентите/полагащите грижи лица трябва незабавно да потърсят медицинска помощ и да се

приложи подходяща медицинска терапия. Пациентите трябва да потвърдят със своя медицински специалист дали лечението с Piasky може да продължи.

Сериозна хемолиза след преустановяване на лечението при пациенти с ПНХ

В случай на преустановяване на лечението с Piasky пациентите, които не преминават към друго лечение на ПНХ, трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на сериозна интраваскуларна хемолиза, установена чрез повишени нива на лактатдехидрогеназа (ЛДХ), заедно с рязко намаляване на размера на клона на ПНХ или на хемоглобин, или повторна поява на симптоми като умора, хемоглобинурия, коремна болка, задых (диспнея), сериозни нежелани съдови събития (включително тромбоза), дисфагия или еректилна дисфункция. При поява на признаци и симптоми на хемолиза след прекратяване, включително повишен ЛДХ, да се обмисли възобновяване на подходящо лечение.

Имуногенност, водеща до намаляване на експозиция и загуба на ефикасност

Пациентите може да развият антилекарствени антитела (АЛА), които могат да повлияят на експозицията на кровалимаб. Развитието на АЛА може да доведе до намаляване на експозиция на кровалимаб, което впоследствие може да доведе до загуба на ефикасността му. Загуба на ефикасност и намаляване на експозицията в резултат на развитие на АЛА са наблюдавани при пациенти, лекувани с кровалимаб в клинични проучвания. Пациентите трябва да се наблюдават рутинно за клинични признаци на намаляване на експозицията и загуба на ефикасност, включително сериозна интраваскуларна хемолиза. В случай на персистираща сериозна интраваскуларна хемолиза въпреки съобразеното с изискванията лечение с кровалимаб пациентите трябва да се прегледат незабавно, за да се оцени етиологията и да се разгледа възможността за развитие на АЛА, водещо до намаляване на експозицията и загуба на ефикасност. Трябва да се направи оценка на ползите спрямо рисковете от продължаването на лечението с кровалимаб и да се обмисли преминаване към алтернативна терапия. Пациентите/полагащите грижа лица трябва да бъдат съветвани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако пациентът развие признаци на влошаване на ПНХ. Вижте точки 4.8 и 5.1.

Обучителни материали

Всички медицински специалисти, от които се очаква да предписват, използват или наблюдават приложението на Piasky, трябва да са сигурни, че са получили и са се запознали с ръководството за медицински специалисти. Медицинските специалисти ще получават ежегодно напомняне, за да се уверяват, че ваксинациите на пациентите са актуални. Предписващите лекари трябва да обяснят и обсъдят ползите и рисковете от терапията с Piasky с пациента и/или полагащото грижи лице и да му/им предоставят ръководство за пациента/полагащото грижи лице и карта на пациента.

Медицинските специалисти трябва да инструктират пациентите и/или полагащите грижи лица винаги да носят със себе си картата на пациента с информация за основните признаци и симптоми на менингококова инфекция и тежки алергични реакции, и да потърсят спешна медицинска помощ, ако получат симптоми на менингококова инфекция и/или тежки алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Кровалимаб и други инхибитори на C5 свързват различни епитопи на C5 по такъв начин, че имунните комплекси, съставени от антителата, свързани чрез C5, могат да се образуват, когато и двете се намират в кръвообращението. Тези имунни комплекси, наричани още комплекси лекарство-мишена-лекарство (drug-target-drug complexes, DTDC), може да включват една или повече единици C5, свързани както с кровалимаб, така и с друг инхибитор на C5, и се очаква да бъдат елиминирани в рамките на приблизително 8 седмици (в случая с екулизумаб). Имунните комплекси могат да бъдат елиминирани след по-дълъг период от време в случай на

преминаване от инхибитори на C5 с удължен полуживот, като например равулизумаб. При някои пациенти образуването на тези комплекси води до реакции с имунен комплекс тип III (вж. точки 4.4 и 4.8). При пациенти, преминаващи от терапия с друг инхибитор на C5, се наблюдава преходно повишаване на клирънса поради образуването на имунните комплекси, което води до по-бързо елиминиране на кровалимаб. Това преходно увеличение на клирънса обаче не е клинично значимо и не изисква коригиране на дозата при пациенти, преминаващи от друг инхибитор на C5.

Не са провеждани специални проучвания за взаимодействията.

Не се очаква кровалимаб да прояви фармакокинетични взаимодействия с други лекарствени продукти, които взаимодействат с метаболизиращия цитохром P450 (CYP) ензим, тъй като пътищата на елиминиране на имуноглобулини G (IgG) се различават от тези на малките молекули.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на кровалимаб при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Известно е, че човешкият IgG преминава през плацентата след първия триместър на бременността. Въз основа на своя механизъм на действие, кровалимаб може потенциално да предизвика инхибиране на терминалния комплемент във феталното кръвообращение.

Поради това, употребата на Piasky може да се обмисли при бременни жени, ако клиничното състояние на жената налага лечение с кровалимаб.

Кърмене

Не е известно дали кровалимаб се екскретира в кърмата. Известно е, че IgG1 при хора се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Piasky, като се вземат предвид ползата от кърменето за кърмачето и ползата от терапията за майката.

Фертилитет

Няма налични клинични данни при хора за ефекта на кровалимаб върху фертилитета. Данните от проучвания за токсичност при многократно прилагане при животни не показват ефект върху мъжките или женските репродуктивни органи (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите наблюдавани нежелани реакции са реакция, медирана от имунен комплекс тип III (18,9% при пациенти, преминали от лечение с друг инхибитор на C5 към кровалимаб), инфекция на горните дихателни пътища (18,6%), пирексия (13,5%), главоболие (10,9%) и реакция, свързана с инфузията (10,2%). Най-често наблюдаваните сериозни нежелани реакции

са реакция, медирана от имунен комплекс тип III (4,0% при пациенти, преминали от лечение с друг инхибитор на C5 към кровалимаб) и пневмония (1,5%).

Резултатите за безопасност от 44-те пациенти в проучването COMPOSER, при които медианата на продължителността на лечение е 4,69 години (диапазон: 0,4 - 6,3 години), не показват никакви допълнителни съображения, свързани с безопасността, и свързани с продължителната употреба на кровалимаб.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Безопасността на кровалимаб при пациенти с ПНХ е оценена в три проучвания фаза III – COMMODEORE 2 (BO42162), COMMODEORE 3 (YO42311) и COMMODEORE 1, BO42161, и едно проучване фаза I/II (COMPOSER, BP39144).

В Таблица 2 са изброени нежеланите реакции, които се съобщават във връзка с употребата на кровалимаб в сборен анализ на 393 пациенти, включени в проучвания фаза III освен ако не е посочено друго. Медианата на продължителността на лечение за кровалимаб въз основа на сборния анализ на 393 пациенти е 64 седмици (диапазон: 0,1-136,4 седмици).

Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас по MedDRA. Съответната категория по честота за всяка нежелана реакция се основава на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$). При всяка категория по честота нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Обобщение на нежеланите реакции, възникващи при пациенти, лекувани с Piasky

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции (MedDRA)	Категория по честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища	Много чести
	Пневмония	Чести
	Инфекция на дихателните пътища	
	Инфекция на пикочните пътища	
	Назофарингит	
	Сепсис	Нечести
	Септичен шок	
	Бактериемия	
	Пиелонефрит	
Нарушения на имунната система	Реакция, медирана от имуен комплекс тип III*	Много чести
	Свръхчувствителност	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Чести
	Диария	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Чести

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции (MedDRA)	Категория по честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Много чести
	Астения	Чести
	Умора	
	Реакция на мястото на инжектиране	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Реакция, свързана с инфузията	Много чести
	Реакция, свързана с инжекцията	Чести

* Реакцията, медирана от имунен комплекс тип III (наричана също реакция с имунен комплекс тип III), е ограничена до пациенти, които преминават от друг инхибитор на C5 към кровалимаб или от кровалимаб към друг инхибитор на C5. Честотата на реакциите с имунен комплекс тип III се съобщава при подгрупа от N=201 пациенти, които са преминали от лечение с друг инхибитор на C5 към кровалимаб, като честотата е изчислена, като тези N=201 пациенти са използвани като знаменател. Вижте по-долу.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции с имунен комплекс тип III (вж. точки 4.4 и 4.5)

В проучванията фаза III при 19,4% (39 от 201) от пациентите, които са преминали от лечение с екулизумаб или равулизумаб към кровалимаб, се наблюдава реакция с имунен комплекс тип III (съобщена като реакция, медирана от имунен комплекс тип III). От тези 39 пациенти 2 пациенти получават втора реакция с имунен комплекс тип III след прекратяване на кровалимаб и преминаване към равулизумаб. Най-честите признаци и симптоми, за които се съобщава, са артралгия и обрив, а другите съобщавани симптоми включват пирексия, главоболие, миалгия, коремна болка, астения/умора и аксонална невропатия. Медианата на времето до появата на реакция с имунен комплекс тип III при пациенти, преминали от лечение с екулизумаб или равулизумаб към кровалимаб, е 1,6 седмици (диапазон: 0,7 – 4,4 седмици), като при 5,1% от пациентите (2 от 39) се наблюдават реакции с имунен комплекс тип III с време на поява, надвишаващо 4 седмици. Повечето случаи на реакции с имунен комплекс тип III са преходни с медиана на продължителността 1,7 седмици (диапазон 0,4 – 34,1 седмици). При повечето пациенти се наблюдава събитие от степен 1 или 2 (23 от 39 пациенти), като събитията от степен 3 засягат 8% (16 от 39) от пациентите, лекувани с кровалимаб, които са преминали от екулизумаб или равулизумаб. Повечето събития са отзвучали без промяна на проучваното лечение с кровалимаб.

В проучването COMPOSER при 26 пациенти, които са преминали от екулизумаб към кровалимаб, всеки от 2 пациенти съобщава за 1 нежелана реакция с имунен комплекс тип III. Тези събития са леки/умерени и не са сериозни. Още един пациент е получил лека реакция с имунен комплекс тип III след прекратяване на приема на кровалимаб и преминаване към друг инхибитор на C5.

Имуногенност

В две рандомизирани проучвания фаза III (COMMODORE 1 и COMMODORE 2) и едно проучване с едно рамо фаза III (COMMODORE 3) статусът на АЛА може да бъде оценен при 392 пациенти. От тези 392 пациенти 118 (30,1%) са положителни за АЛА. Не се наблюдават разлики в честотата на нежеланите реакции, които обикновено се свързват с имуногенността (като реакции, свързани с инфузията, реакции на мястото на инжектиране или свръхчувствителност), между АЛА положителните и АЛА отрицателните пациенти (вж. точка 5.1).

Имуногенност, водеща до намаляване на експозицията и загуба на ефикасност

Пациентите може да развият АЛА, които могат да повлияят на експозицията на кровалимаб. От 392 пациенти, при които е направена оценка на статуса на АЛА, частична или пълна загуба на експозиция, свързана с появата на АЛА, е наблюдавана при 23 пациенти (5,9%). От тях при 17 пациенти (4,3%) се наблюдава загуба на фармакологична активност, която съвпада с намаляването на експозицията и със загуба на ефикасност, изразяваща се в поддържана загуба на контрол на хемолизата при 7 пациенти (1,8%).

В случай на клинични признаци на загуба на ефикасност трябва да се потърси незабавна оценка от медицински специалист (вж. точка 4.4).

Реакции, свързани с инфузията и инжекцията

В проучванията фаза III 10,2% от пациентите, лекувани с кровалимаб, са получили реакция, свързана с инфузията. Най-честите признаци и симптоми, за които се съобщава, са главоболие (7,1%), обрив (0,8%), замаяност (0,8%), коремна болка (0,5%), еритем (0,5%), гадене (0,5%), пирексия (0,5%) и парестезия (0,3%). Всички съобщени събития са от степен 1-2.

В рамките на проучванията фаза III 8,4% от пациентите, лекувани с кровалимаб, са получили реакция, свързана с инжекцията. Най-често съобщаваните признаци и симптоми са главоболие (2,5%), еритем на мястото на инжектиране (1,0%), болка на мястото на инжектиране (1,0%), и обрив на мястото на инжектиране (1,0%). По-голямата част от събитията са от степен 1-2.

Инфекции с капсулирани бактерии

Въз основа на неговия механизъм на действие употребата на кровалимаб може потенциално да увеличи риска от инфекции, особено инфекции, причинени от капсулирани бактерии, включително *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* типове A, C, W, Y и B и *Haemophilus influenzae* (вж. точка 4.4).

По време на проучванията фаза III инфекциите с капсулирани бактерии, за които се съобщава, са *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (неуточнена по друг начин), *Haemophilus influenzae* и *Neisseria subflava*, последната от които е причинила нежелано събитие бактериемия при един пациент.

Педиатрична популация

При 12 педиатрични пациенти с ПНХ с телесно тегло ≥ 40 kg (на възраст 13-17 години), включени в проучванията COMMODORE 1, COMMODORE 2 и COMMODORE 3, профилът на безопасност изглежда подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти с ПНХ. Нежеланите реакции, свързани с кровалимаб, които се съобщават при педиатрични пациенти с ПНХ, са инфекция на горните дихателни пътища (16,7%), инфекция на пикочните пътища (16,7%), умора (16,7%), пирексия (16,7%), главоболие (8,3%), реакция, свързана с инфузията (8,3%) и реакция, свързана с инжекцията (8,3%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

В случай на предозиране пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично лечение.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуносупресори, инхибитори на комплемента, АТС код: L04AJ07

Механизъм на действие

Кровалимаб е имуноглобулин G1 (IgG1) рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло, което се свързва специфично с висок афинитет с компонент 5 (C5) на системата на комплемента, като инхибира разцепването му на C5a и C5b и по този начин предотвратява образуването на комплекс, атакуващ мембраната (membrane attack complex, MAC). Кровалимаб причинява инхибиране на активността на терминалния комплемент. При пациенти с ПНХ кровалимаб инхибира интраваскуларната хемолиза, медирана от терминалния комплемент.

Фармакодинамични ефекти

При клинични проучвания с пациенти с ПНХ е наблюдавано зависимо от концентрацията инхибиране на активността на терминалния комплемент след лечение с кровалимаб. Инхибирането на активността на терминалния комплемент (CH50, измерена чрез липозомен имуноанализ [LIA]) се постига незабавно до края на първоначалната инфузия на кровалимаб и обикновено се поддържа през целия период на лечение с кровалимаб. Аналогично, средните концентрации на свободен C5 намаляват до ниски нива (< 0,0001 g/l) в сравнение с изходното ниво и остават ниски през целия период на лечение.

Свободните нива на C5 и CH50 са сходни при педиатрични и възрастни пациенти, лекувани с кровалимаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на кровалимаб при пациенти с ПНХ са оценени в проучване за доказване на не по-малка ефикасност (неинфериорно проучване) фаза III (COMMODORE 2, BO42162) и са подкрепени с клинични данни от две допълнителни проучвания фаза III (COMMODORE 3, YO42311, и COMMODORE 1, BO42161).

Във всички проучвания фаза III от пациентите се изисква да бъдат ваксинирани срещу *Neisseria meningitidis* или в рамките на 3 години преди началото на лечението, или в рамките на 7 дни след започване на лечението с кровалимаб. Пациентите, ваксинирани в рамките на 2 седмици преди започване на лечението с кровалимаб или след започване на лечението в проучването, получават подходящи профилактични антибиотици от момента на започване на лечението с Piasky до най-малко 2 седмици след ваксинацията (вж. точка 4.4 за предупреждения и предпазни мерки, свързани със сериозна менингококова инфекция). Пациенти с анамнеза за

инфекция с *Neisseria meningitidis* през 6-те месеца преди скрининга и до първото приложение на проучваното лекарство са изключвани.

Пациентите са изключвани също така, ако имат анамнеза за алогенна трансплантация на костен мозък.

Кровалимаб е прилаган в проучванията фаза III в съответствие с препоръчителната доза, описана в точка 4.2. Допускат се спасителни дози 340 mg кровалимаб, приложен интравенозно, въз основа на преценката на изследователите, ако пациентът има признаци и симптоми на ПНХ. Тези проучвания обаче не са предназначени за оценка на въздействието на спасителната доза върху ефикасността на кровалимаб. Екулизумаб е прилаган съгласно местната информация за предписване или в страна без достъп на екулизумаб в търговската мрежа (COMMODORE 2) екулизумаб 600 mg е прилаган интравенозно веднъж седмично през първите 4 седмици, последван от 900 mg на всеки 2 седмици след това. В проучването не са разрешени спасителни дози екулизумаб.

Проучванията фаза III се състоят от първичен период на лечение от 24 седмици, след което пациентите имат възможност да продължат/преминат към кровалимаб в период на удължаване.

Проучване при пациенти с ПНХ, нелекувани преди това с инхибитор на комплемента

COMMODORE 2 (Проучване BO42162)

COMMODORE 2 е рандомизирано, открито, активно контролирано, многоцентрово клинично проучване фаза III, предназначено да оцени ефикасността и безопасността на кровалимаб в сравнение с екулизумаб при пациенти с ПНХ, които не са лекувани преди това с инхибитор на комплемента. 204 пациенти (с телесно тегло ≥ 40 kg) са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават кровалимаб ($n = 135$) или екулизумаб ($n = 69$). В проучването допълнително са включени 6 педиатрични пациенти (на възраст < 18 години и с телесно тегло ≥ 40 kg) в описателно рамо за получаване на кровалимаб (вж. точка 5.1). Допустимите пациенти имат висока активност на заболяването при скрининга, доказана с ниво на ЛДХ ≥ 2 пъти над горната граница на нормата (ULN) и с наличие на един или повече признаци или симптоми, свързани с ПНХ, през последните 3 месеца – умора, хемоглобинурия, коремна болка, задух (диспнея), анемия (хемоглобин < 10 g/dl), анамнеза за голямо нежелано съдово събитие (включително тромбоза), дисфагия или еректилна дисфункция или анамнеза за преливане на пакетирани червени кръвни клетки (pRBC) поради ПНХ.

Рандомизацията е стратифицирана по последната стойност на ЛДХ (≥ 2 до $\leq 4 \times$ ULN или $> 4 \times$ ULN) и по анамнеза за кръвопреливане ($0, > 0$ до ≤ 6 или > 6 единици pRBC, приложени в рамките на 6 месеца преди рандомизирането), като съответните категории на стратификация са балансирани в различните рамена на лечение.

Демографските данни и изходните характеристики на рандомизираната популация в проучването като цяло са балансирани между раменете на лечение и са представени в Таблица 3.

Таблица 3: Демографски данни и изходни характеристики в COMMODORE 2 (рандомизирана популация)

Показатели	Кровалимаб (N= 135)	Екулизумаб (N= 69)
Възраст (години) при диагностициране на ПНХ		
Средна (SD)	35,8 (15,5)	37,4 (16,4)
Медиана (диапазон)	31,0 (11,5 – 74,7)	32,1 (11,2 – 76,8)
Възраст (години) при първо приложение на проучваното лечение*		
Средна (SD)	40,5 (15,2)	41,9 (16,0)
Медиана (диапазон)	36,0 (18 – 76)	38,0 (17 – 78)
< 18 години (n, %)	0	2 (2,9%)
18 – 64 години (n, %)	122 (90,4%)	58 (84,1%)
≥ 65 години (n, %)	13 (9,6%)	9 (13,0%)
Тегло		
40 – < 100 kg (n, %)	131 (97,0%)	66 (95,7%)
≥ 100 kg (n, %)	4 (3,0%)	3 (4,3%)
Пол		
Мъжки, n (%)	77 (57,0%)	35 (50,7%)
Женски, n (%)	58 (43,0%)	34 (49,3%)
Нива на ЛДХ на изходно ниво (× ULN)		
Медиана (диапазон)	7,0 (2,0 -16,3)	7,7 (2,0 – 20,3)
Анамнеза за трансфузии на pRBC през 12-те месеца преди скринирането		
Да (n, %)	103 (77,4%)	50 (73,5%)
Единици трансфузирани pRBC през 12-те месеца преди скринирането		
Медиана (диапазон)	3,8 (0 – 43,5)	3,0 (0 – 41,0)
Общ размер на гранулоцитния клон на ПНХ (%)		
Медиана (диапазон)	91,4 (5,8 – 100)	93,6 (6,8 – 99,9)
Общ размер на моноцитния клон на ПНХ (%)		
Медиана (диапазон)	90,9 (42,5 – 99,9)	95,1 (41,5 – 99,9)
Общ размер на еритроцитния клон на ПНХ (%)		
Медиана (диапазон)	25,3 (3,5 – 96,0)	44,6 (0,1 – 88,9)
Нива на хемоглобина на изходно ниво (g/l)		
Медиана (IQR)	85,0 (77,0 – 93,0)	87,0 (81,0 – 97,0)
Анамнеза за апластична анемия		
Да (n, %)	53 (39,3%)	26 (37,7%)
Анамнеза за миелодиспластичен синдром		
Да (n, %)	6 (4,4%)	6 (8,7%)
Анамнеза за голямо нежелано съдово събитие (MAVE)		
Да (n, %)	21 (15,6%)	10 (14,5%)
Лекарствени продукти на изходно ниво**		
Антикоагуланти (n, %)	35 (25,9%)	17 (24,6%)
Стероиди (n, %)	46 (34,1%)	25 (36,2%)
Имуносупресивна терапия (n, %)	23 (17,0%)	13 (18,8%)
Признаци или симптоми, свързани с ПНХ, в рамките на 3 месеца преди скрининга		
Коремна болка	21 (15,6%)	11 (15,9%)
Анемия	109 (80,7%)	57 (82,6%)
Дисфагия	8 (5,9%)	2 (2,9%)

Показатели	Кровалимаб (N= 135)	Екулизумаб (N= 69)
Еректилна дисфункция	13 (9,6%)	4 (5,8%)
Умора	113 (83,7%)	63 (91,3%)
Хемоглобинурия	79 (58,5%)	45 (65,2%)
MAVE (включително тромбоза)	9 (6,7%)	5 (7,2%)
Задых	29 (21,5%)	14 (20,3%)

Бележка: IQR = интерквартилен диапазон.

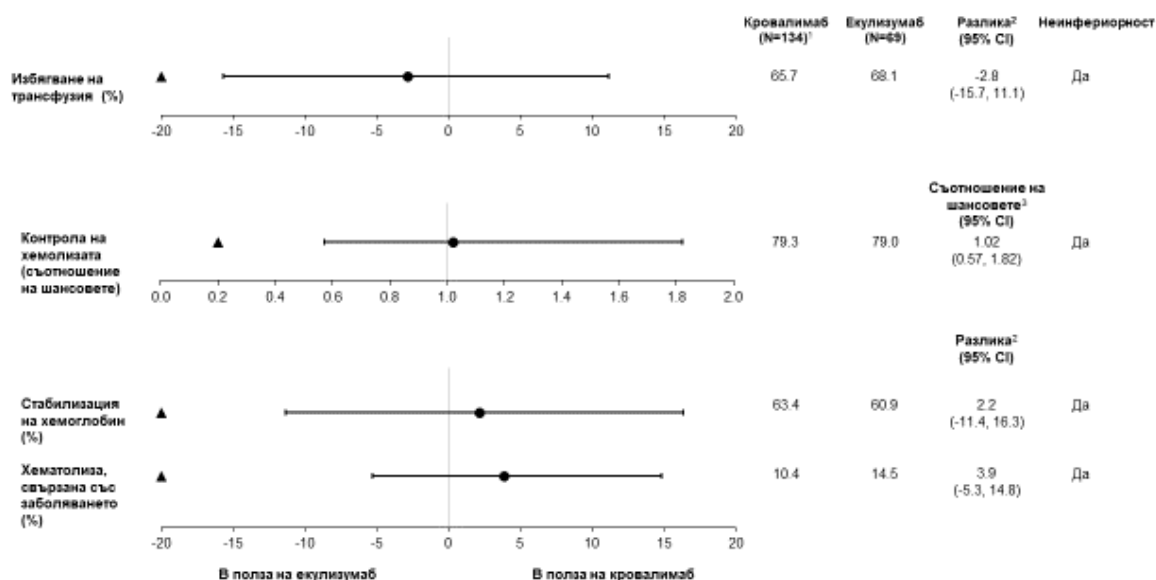
* Двама пациенти в юношеска възраст (и двамата на 17 години) са рандомизирани в рамото с екулизумаб преди откриването на отделното описателно педиатрично рамо. И двамата пациенти са преминали към кровалимаб в периода на удължаване, след като са завършили периода на основното лечение. Единият пациент все още е бил на възраст < 18 години, докато другият е навършил 18 години по време на първото лечение с кровалимаб. Вижте по-долу „Педиатрична популация“.

**Включва лекарствени продукти, които са прилагани преди започване на лечението в проучването и са спрени преди или са прилагани по времето на започване на лечението в проучването.

Първичната цел на проучването е да се оцени ефикасността на кровалимаб в сравнение с екулизумаб въз основа на оценка за неинфериорност (NI) на следните копървични крайни точки: контрол на хемолизата, измерен чрез средния процент на пациентите с ЛДХ $\leq 1,5$ пъти ULN от Седмица 5 до Седмица 25, и процент на пациентите, които са успели да избегнат трансфузия, определен като пациенти, които са без трансфузия на pRBC от изходното ниво до Седмица 25. Вторичните крайни точки за ефикасност включват процент пациенти с пробивна хемолиза, процент пациенти със стабилизирани хемоглобин и промяна в умората (измерена по скалата FACIT Функционална оценка на терапията при хронични заболявания [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy]-Умора) от изходното ниво до Седмица 25.

Кровалимаб е неинфериорен в сравнение с екулизумаб както за копървичните крайни точки на контрола на хемолизата – контрол на хемолизата и избягване на кръвопреливане, както и за вторичните крайни точки – стабилизиране на хемоглобина и пробивна хемолиза (Фигура 1). Фигура 2 показва процента пациенти с ЛДХ $\leq 1,5 \times$ ULN от изходното ниво до Седмица 25.

Фигура 1: Резултати от копървичната и вторичните крайни точки в COMMODORE 2 (популация за първичен анализ)



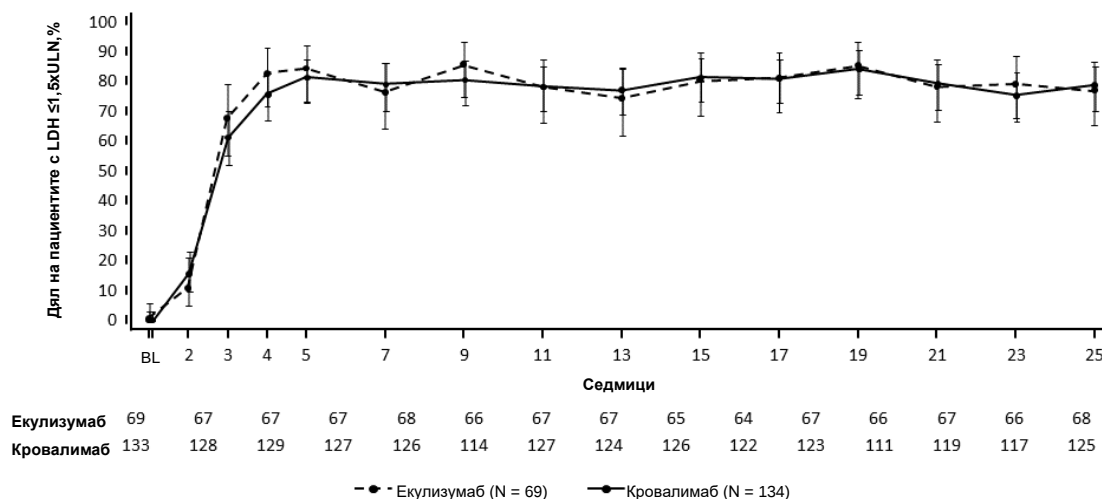
Забележка: Триъгълниците показват границите на неинфериорност, а кръгчетата - точковите стойности. CI = доверителен интервал.

¹ При един пациент, рандомизиран за лечение с кровалимаб, не е изследвана ЛДХ след изходното ниво и той не е включен в първичния анализ на ефикасността.

² За избягване на трансфузия и стабилизиране на хемоглобина разликата е изчислена като претеглената разлика на кровалимаб минус екулизумаб. За пробивна хемолиза разликата е изчислена като претеглената разлика на екулизумаб минус кровалимаб.

³ Съотношението на шансовете (odds ratio) е изчислено като съотношението на вероятностите за кровалимаб към вероятностите за екулизумаб

Фигура 2: Процент пациенти с ЛДХ $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ от изходното ниво до Седмица 25 при 95% CI (COMMODORE 2, популация за първичен анализ)



Проучване при пациенти с ПНХ, лекувани преди това с инхибитор на комплемента C5

COMMODORE 1 (Проучване BO42161) – рандомизирани пациенти, преминаващи от екулизумаб

COMMODORE 1 е рандомизирано, открито, активно контролирано, многоцентрово клинично проучване фаза III, оценяващо безопасността, фармакодинамиката, фармакокинетиката и експлаторната ефикасност на кровалимаб при пациенти, преминаващи от терапия с друг инхибитор на комплемента C5. Първичната цел на това проучване е да се оцени безопасността (вж. точка 4.8). Осемдесет и девет пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 за получаване на кровалимаб (n = 45) или екулизумаб (n = 44). Пациентите са допустими за включване в рандомизираните рамена, ако са преминали от одобрени дози екулизумаб и имат контрол на хемолизата при скрининга, определен като ниво на ЛДХ $\leq 1,5 \times \text{ULN}$. Пациентите са изключвани, ако имат голямо нежелано съдово събитие (Major Adverse Vascular Event - MAVE) в рамките на 6 месеца преди първото приложение на проучваното лекарство. Рандомизацията е стратифицирана според анамнезата за трансфузия на пациента (дали пациентът е получавал трансфузия на rRBCs в рамките на 12 месеца преди рандомизирането).

Демографските данни и изходните характеристики на рандомизираната популация в проучването са балансирани между двете рамена на лечение. Медианата на стойността на ЛДХ на изходно ниво е $1,01 \times \text{ULN}$ (диапазон: 0,6-1,7) за кровалимаб и $0,96 \times \text{ULN}$ (диапазон: 0,7-1,9) за екулизумаб. Процентът на пациентите с анамнеза за трансфузии през 12-те месеца преди скрининга е 22,7% в рамото с кровалимаб и 25% в рамото с екулизумаб със средна стойност (SD) от 1,6 (3,7) и 2,3 (5,4) единици трансфузирани rRBC съответно в рамото с кровалимаб и екулизумаб. На изходното ниво медианата (диапазон) на размерите на клона на ПНХ за общо еритроцити, моноцити и гранулоцити за рамото с кровалимаб спрямо рамото с екулизумаб са следните: съответно 44,6% (2,6 – 100) спрямо 54,2% (1,3 – 100), 88,6% (13,8 – 100) спрямо 96,4% (7,6 – 99,9) и 88,1% (5,2 – 100) спрямо 95,7% (7,9 – 99,9).

От 89 рандомизирани пациенти ефикасността е оценена по експлаторен начин при 76 (n=39 за кровалимаб и n=37 за екулизумаб), които са регистрирани поне 24 седмици преди крайната

дата за първичния анализ. Като цяло, резултатите от експлораторните крайни точки за ефикасност показват, че пациентите, преминали от екулизумаб към кровалимаб, запазват контрола на заболяването. Средният процент на пациентите, които поддържат контрол на хемолизата от началото до Седмица 25, е 92,9% [95% CI: 86,6; 96,4] за пациентите, рандомизирани за получаване на кровалимаб, и 93,7% [95% CI: 87,3; 97,0] за пациентите, рандомизирани за получаване на екулизумаб. Избягване на кръвопреливане е наблюдавано при 79,5% [95% CI: 63,1; 90,1] от пациентите, рандомизирани за лечение с кровалимаб, и при 78,4% [95% CI: 61,3; 89,6] от пациентите, рандомизирани за лечение с екулизумаб.

COMMODORE 1 (проучване BO42161) и COMMODORE 2 (проучване BO42162) – клинично стабилни преминаващи пациенти

Подкрепящите данни при клинично стабилни пациенти, преминаващи от екулизумаб, са съобщени от пациенти в COMMODORE 1 (25 пациенти, оценявани за ефикасност) и COMMODORE 2 (29 пациенти, оценявани за ефикасност), които преди това са били лекувани с екулизумаб за най-малко 24 седмици в първоначалния период на лечение и са имали ЛДХ $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ на изходното ниво при преминаване към кровалимаб.

Ефикасността е оценена при пациенти с най-малко 24 седмици експозиция на кровалимаб (или отстранени, преди да достигнат 24 седмици лечение). Средният дял на клинично стабилните преминаващи пациенти, поддържащи контрол на хемолизата от изходното ниво до преминаване на седмица 25 в COMMODORE 1 и COMMODORE 2 е съответно 98,7% [95% CI: 96,2; 99,5] и 95,3% [95% CI: 89,5; 97,9]. Избягване на трансфузия е наблюдавано при съответно 80,0% [95% CI: 58,70; 92,39] и 86,2% [95% CI: 67,43; 95,49] от клинично стабилните преминаващи пациенти. Тези резултати при клинично стабилни, преминаващи от екулизумаб пациенти, съответстват на резултатите при рандомизирани, преминаващи от екулизумаб пациенти, през първичния период на лечение в COMMODORE 1.

Освен това в нерандомизираното рамо на COMMODORE 1 от 19те клинично стабилни пациенти, преминаващи от равулизумаб, 95,8% [95%CI: 89,11, 98,43] поддържат контрол на хемолизата и 57,9% [95% CI: 33,97, 78,88] пациенти са избегнали трансфузия от изходното ниво до Седмица 25.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува възможност за имунен отговор към кровалимаб.

Резултатите от теста за имуногенност зависят до голяма степен от няколко фактора, включително чувствителността и специфичността на теста, методологията на изследването, обработката на пробите, времето на вземане на пробите, съпътстващите лекарствени продукти и основното заболяване. Поради тези причини сравнението на честотата на антитела към кровалимаб с честотата на антитела към други продукти може да бъде подвеждащо.

В проучването фаза III COMMODORE 2 са наблюдавани възникващи в хода на лечението антитела срещу лекарството (АЛА) при 35,0% (49/140) от пациентите, които не са лекувани преди това и са получавали кровалимаб, и при 38,2% (26/68) от пациентите, които са преминали от лечение с друг инхибитор на С5 към кровалимаб. Медианата на времето до появата на първите АЛА след изходно ниво е 16,1 седмици (диапазон: 1,1 до 72,3 седмици) и 16,6 седмици (диапазон: 2,1 до 36,3 седмици) съответно при нелекуваните дотогава пациенти и пациентите, които преди това са лекувани с друг инхибитор на С5. В рамките на проучванията фаза III честотата на възникналите в хода на лечението АЛА е 35,1% (67 пациенти от 191) и 25,4% (51 пациенти от 201) съответно при нелекуваните дотогава пациенти и пациентите, които са преминали от лечение с друг инхибитор на С5 към кровалимаб.

В проучванията фаза III медианата на хода на концентрация-време при положителните за АЛА пациенти е малко по-ниска в сравнение с отрицателните за АЛА пациенти. Въпреки този ефект

концентрациите остават над 100 µg/ml (праг за пълно инхибиране на терминалния комплемент) при повече от 80% от положителните за АЛА пациенти. Наличието на АЛА не е свързано с клинично значимо въздействие върху фармакокинетиката, фармакодинамиката и ефикасността при повечето пациенти. От 392 пациенти, оценени за статуса на АЛА, обаче частична или пълна загуба на експозиция, свързана с появата на АЛА, е наблюдавана при 23 пациенти (5,9%), като при 17 (4,3%) положителни за АЛА пациенти загубата на фармакологична активност (въз основа на CN50 или свободен C5) съвпада със загубата на експозиция и загуба на ефикасност, проявяваща се като поддържана загуба на контрол на хемолизата при 7 пациенти (1,8%). Няма доказателства за клинично въздействие на статуса на АЛА върху профила на безопасност на Piasky (вж. точки 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Десет педиатрични пациенти (с телесно тегло ≥ 40 kg), лекувани с кровалимаб в COMMODORE 2 (n = 7; 13-17 години) и COMMODORE 3 (n = 3; 15-17 години), са подходящи за оценка на ефикасността.

Девет пациенти са нелекувани дотогава, а един пациент е преминал от екулизумаб към кровалимаб в периода на удължаване. Всички педиатрични пациенти са получили същата доза като възрастните пациенти въз основа на телесното тегло. Всички 9 пациенти, които не са лекувани дотогава, са постигнали контрол на хемолизата (дефиниран като ЛДХ $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) до Седмица 4 и това се поддържа при 7 пациенти при всяко посещение от изходното ниво до Седмица 25. Пациентът, преминал от екулизумаб към кровалимаб, поддържа контрол на хемолизата през 24-те седмици на лечение в периода на удължаване. Седем от 10-те педиатрични пациенти са успели да избегнат кръвопреливане и да стабилизират хемоглобина, като нито един пациент не е получил пробивна хемолиза по време на 24-седмичния период на лечение.

Като цяло ефектът от лечението с кровалимаб при педиатрични пациенти с ПНХ е подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти с ПНХ.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Piasky в една или повече подгрупи на педиатричната популация при ПНХ (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на кровалимаб е изследвана както при здрави доброволци, така и при пациенти с ПНХ. Фармакокинетиката е охарактеризирана с помощта на методи за фармакокинетичен анализ с нелинейни смесени ефекти въз основа на сборна база данни, съставена от 9 здрави доброволци, 210 нелекувани дотогава пациенти и 211 пациенти, които са преминали от предишно лечение с друг инхибитор на C5 към кровалимаб.

Ходът на кривата концентрация-време на кровалимаб се описва най-добре с помощта на открит двукомпартиментен модел с елиминиране от първи порядък и константа за абсорбция от първи порядък при подкожно приложение. За да се опише преходното увеличение на клирънса, дължащо се на образуването на имунни комплекси, наблюдавано при пациенти, които са преминали от лечение с друг инхибитор на C5 към кровалимаб, е добавен допълнителен параметър за клирънс, който намалява експоненциално с времето. В стационарно състояние се очаква експозицията да бъде сходна при нелекуваните дотогава пациенти и при пациентите, сменили лечението.

Абсорбция

Константата на скоростта на абсорбция е оценена на $0,126 \text{ ден}^{-1}$ [CV%: 38,3]. След подкожно приложение бионаличността е оценена на 83,0% [CV%: 116].

Разпределение

Централният обем на разпределение е изчислен на 3,23 l [CV%: 22,4], а периферният обем на разпределение - на 2,32 l [CV%: 70,6].

Малкият обем на разпределение показва, че кровалимаб вероятно се разпределя главно в серума и/или в богати на кръвоносни съдове тъкани.

Биотрансформация

Метаболизмът на кровалимаб не е пряко проучен. IgG антителата се катаболизират главно чрез лизозомна протеолиза и след това се елиминират от организма или се използват отново от него.

Елиминиране

Клирънсът е изчислен на 0,0791 l/ден [CV%: 20,6]. Терминалният полуживот на кровалимаб е оценен на 53,1 дни [CV%: 39,9], което е по-продължително в сравнение с други хуманизирани IgG антитела. Този дълъг полуживот съответства на свойствата за рециклиране на кровалимаб.

Специални популации

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с кровалимаб при специални популации. Установено е, че телесното тегло е значим ковариат, като клирънсът и обемът на разпределение се увеличават, а експозицията на кровалимаб намалява с увеличаване на телесното тегло. Поради това дозирането на кровалимаб се основава на телесното тегло на пациента (вж. точка 4.2).

След включването на телесното тегло в модела популационните фармакокинетични анализи при пациенти с ПНХ показват, че възрастта (13 - 85 години) и полът не оказват значимо влияние върху фармакокинетиката на кровалимаб. Не се налага допълнително коригиране на дозата.

Установено е също, че расата/етническата принадлежност не оказват влияние върху фармакокинетиката на кровалимаб. Данните при чернокожи пациенти обаче са ограничени и поради това не се считат за убедителни при тази популация.

Старческа възраст

Не са провеждани специални проучвания за изследване на фармакокинетиката на кровалимаб при пациенти на възраст ≥ 65 години, но 46 (10,9%) пациенти в старческа възраст с ПНХ са включени в клинични проучвания, включително 35 пациенти на възраст 65-74 години, 10 пациенти на възраст 75-84 години и 1 пациент на възраст ≥ 85 години. Данните, получени от клинични проучвания на ПНХ, показват, че експозицията при пациенти на възраст ≥ 65 години е сравнима с тази на по-младите пациенти в другите възрастови групи, но поради ограничените данни при пациентите на възраст ≥ 85 години фармакокинетиката на кровалимаб при тези лица не е установена.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални проучвания за изследване на фармакокинетиката на кровалимаб при пациенти с бъбречно увреждане, но данните, получени в клинични проучвания с ПНХ (62 [14,7%] пациенти с лека степен на бъбречно увреждане, 38 [9%] пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане и 4 [1%] пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане) показват, че експозицията при пациентите с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане е сравнима с тази при пациентите без бъбречно увреждане. В клиничните проучвания с ПНХ обаче са получени ограничени данни за пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани специални проучвания при пациенти с чернодробно увреждане, но данните, получени при клинични проучвания с ПНХ, показват, че експозицията при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (46 [11%]), оценено на базата на нивата на аланин аминотрансфераза), е сравнима с тази при пациенти без чернодробно увреждане. Има ограничени фармакокинетични данни при пациенти с ПНХ с умерена (0 [0%]) до тежка (1 [0,23%]) степен на чернодробно увреждане, поради което въздействието на умереното или тежко чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на кровалимаб е неизвестно и препоръка за дозиране не може да бъде дадена (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Данните, получени при 12 педиатрични пациенти (на възраст 13 – 17 години) в клиничните проучвания на ПНХ, показват, че експозицията при педиатрични пациенти на възраст 12 или повече години с тегло 40 kg и повече е сравнима с тази при възрастни пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск, свързан с лечението с кровалимаб, за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане (включително крайните точки на фармакологични проучвания за безопасност), репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Генотоксичност

Не са провеждани специални проучвания за установяване на генотоксичния потенциал на кровалимаб.

Не се очаква моноклоналните антитела да взаимодействат директно с ДНК или друг хромозомен материал.

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания, за да се установи канцерогенният потенциал на кровалимаб. Оценката на наличните доказателства, свързани с фармакодинамичните ефекти и токсикологичните данни при животни, не показва канцерогенен потенциал на кровалимаб.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Многократното прилагане на кровалимаб на бременни дългоопашати макаци през периода на гестация не предизвиква токсичност за майката и не повлиява изхода от бременността. През 6-месечния постнатален период не се наблюдават ефекти върху жизнеспособността, растежа и развитието на малките.

Фертилитет

Не са наблюдавани ефекти върху женските и мъжките репродуктивни органи при дългоопашати макаци след многократно прилагане на кровалимаб в продължение на 6 месеца. Не са провеждани отделни проучвания с кровалимаб за фертилитета при животни.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Аспартова киселина
Аргининов хидрохлорид
Полоксамер 188
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години.

Преди приложение неотворените флакони Piasky могат да се съхраняват извън хладилник при стайна температура, ако е необходимо, и след това да се поставят обратно в хладилник. При температурни отклонения извън 2 °C – 8 °C неотвореният флакон може да се съхранява при стайна температура (до 30 °C) във външната му картонена опаковка за кумулативен период не повече от 7 дни. Да се изхвърлят, ако са съхранявани извън хладилник при стайна температура за повече от 7 дни.

Разреден разтвор за интравенозна инфузия

От микробиологична гледна точка разреденият разтвор за интравенозна инфузия трябва да се използва незабавно освен ако методът на разреждане изключва риска от микробиологично контаминиране. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение в периода на употреба са отговорност на потребителя.

Ако разреденият разтвор е приготвен при контролирани и валидирани асептични условия, лекарственият продукт може да се съхранява в хладилник при температура от 2 °C до 8 °C и на стайна температура (до 30 °C). Подробни условия за съхранение на приготвения инфузионен разтвор в зависимост от вида на използваните инфузионни сакове са дадени в Таблица 4.

Таблица 4: Условия на съхранение на инфузионния разтвор, приготвен при асептични условия

Инфузионни сакове	Условия на съхранение
PO/PE/PP	До 30 дни на 2 °C до 8 °C, защитени от светлина, и до 24 часа на стайна температура (до 30 °C) при стайно осветление. Да се пази от пряка слънчева светлина.
PVC	До 12 часа на 2 °C до 8 °C, защитени от светлина, и до 12 часа на стайна температура (до 30 °C) при стайно осветление. Да се пази от пряка слънчева светлина.

полиолефини (PO), полиетилен (PE), полипропилен (PP), поливинилхлорид (PVC)

Неразреден разтвор за подкожна инжекция

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на

потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2-8°C освен ако приготвянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Ако Piasky е прехвърлен от флакона в спринцовката при контролирани и валидирани асептични условия, лекарственият продукт в затворената спринцовка може да се съхранява в хладилник при температура от 2 °C до 8 °C за срок до 14 дни, защитен от светлина, и на стайна температура (до 30 °C) в продължение на до 24 часа при нормална светлина.

Piasky разтвор трябва да бъде защитен от пряка слънчева светлина.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворен флакон

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона във външната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се замразява.

За условията на съхранение на разрежения разтвор за интравенозна инфузия и на неразреден разтвор за подкожна инжекция вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Инжекционен/инфузионен разтвор във флакон за еднократна употреба от 2 ml (стъкло тип I) със запушалка (гума) и обкатка (алуминий).

Всяка картонена опаковка съдържа един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Piasky флакон е само за еднократна употреба.

Piasky се използва разреден за интравенозна инфузия или неразреден за подкожна инжекция.

Преди приложението Piasky трябва да се провери визуално, за да се гарантира, че няма частици или промяна на цвета. Piasky е бистър до силно опалесцентен и почти безцветен до кафеникаво-жълт разтвор. Piasky трябва да се изхвърли, ако лекарственият продукт изглежда мътен, с променен цвят или в него има частици.

Интравенозно приложение

Piasky трябва да се приготвя от медицински специалист при асептична техника. Преди приложението Piasky разтвор трябва да се разрежи с 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид. По време на приложението трябва да се използва инфузионен комплект с 0,2 µm вграден филтър.

По време на интравенозното приложение трябва да се използва отделна инфузионна система.

Разреждане

1. Изтеглете необходимия обем Piasky от флакона (вж. Таблица 5) с помощта на стерилна спринцовка и разрежете в инфузионния сак. Необходимо е да се използват няколко флакона, за да се постигне необходимият обем Piasky, който да се добави в инфузионния сак. Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.

Разреждането на Piasky в инфузионните сакове, съдържащи инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), трябва да бъде в диапазона 4-15 mg/ml (крайна концентрация след разреждане).

Може да се използват инфузионни сакове за интравенозна инфузия с обем 100 ml или 250 ml.

Таблица 5: Пример за определяне на обема за дозата

Доза (mg)	Концентрация в сака (mg/ml)	Обем на Piasky в 0,9% разтвор на натриев хлорид* (ml)	Обем на инфузионните сакове (ml)
1 000	4	5,9	250
1 500	6	8,8	250
1 000	10	5,9	100
1 500	15	8,8	100

* Всеки флакон от 340 mg съдържа номинален обем на напълване от 2,0 ml

- Внимателно смесете чрез бавно обръщане на инфузионния сак. Да не се разклаща.
- Огледайте инфузионния сак за частици и го изхвърлете при наличие на частици.
- Необходимо е промиване на инфузионната линия, за да се осигури пълното прилагане на цялата доза.

Не са наблюдавани несъвместимости между Piasky и инфузионните сакове с материалите, които влизат в контакт с продукта, изработени от поливинилхлорид (PVC) или полиолефини (PO), като полиетилен (PE) и полипропилен (PP). Освен това не са наблюдавани несъвместимости с инфузионни системи или помощни средства за инфузия с материали, влизащи в контакт с продукта, изработени от PVC, PE, полиуретан (PU), полибутадиен (PBD), акрилонитрил бутадиен стирол (ABS), поликарбонат (PC) или политетрафлуоретилен (PTFE).

За условията на съхранение на инфузионните сакове вижте точка 6.3.

Подкожно приложение

Piasky трябва да се използва неразреден, като се използва асептична техника. Необходими са спринцовка, игла за прехвърляне и игла за инжектиране, за да се изтегли разтвор на Piasky от флакона и да се инжектира подкожно.

Всяка инжекция е с обем 2 ml, което съответства на 340 mg. За всяка инжекция трябва да се използва спринцовка с обем 2 ml или 3 ml. Доза от 680 mg се постига чрез извършване на две последователни подкожни инжекции от 340 mg. Доза от 1 020 mg се постига чрез извършване на три последователни подкожни инжекции от 340 mg.

Спринцовка от 2 ml или 3 ml

Критерии: Прозрачна полипропиленова или поликарбонатна спринцовка с накрайник Luer-Lock (в случай че не е на разположение, може да се използва спринцовка с накрайник Luer Slip), стерилна, за еднократна употреба, без латекс и непирогенна.

Игла за прехвърляне

Критерии: Неръждаема стомана, стерилна, за предпочитане с размер 18 G с единично скосяване под приблизително 45 градуса, за да се намали рискът от нараняване с иглата, или стандартна игла с размер 21 G като алтернатива, за еднократна употреба, без латекс и непирогенна.

Препоръчва се трансферна игла без филтър.

Игла за инжектиране

Критерии: Хиподермична игла, неръждаема стомана, стерилна, размер 25 G, 26 G или 27 G, дължина от 9 до 13 mm, за еднократна употреба, без латекс и непирогенна, за предпочитане с предпазител на иглата.

Моля, вижте точка 4.2 за допълнителна информация относно приложението.

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

Следните точки трябва да се спазват стриктно по отношение на използването и изхвърлянето на спринцовки и други остри медицински изделия:

- Иглите и спринцовките никога не трябва да се използват повторно или да се споделят с други хора.
- Поставете всички използвани игли и спринцовки в контейнер за остри предмети (непробиваем контейнер за еднократна употреба).

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1848/001

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 август 2024 г.

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното вещество

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Германия

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

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

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

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

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

План за управление на риска (ПУР)

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Преди пускането на Piasky на пазара във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителните материали и напомнянето за ваксинация/реваксинация.

Обучителните материали имат за цел да информират медицинските специалисти (МС) за рисковете от Piasky и как да се сведат до минимум и да се овладеят опасенията за безопасността чрез подходяща ваксинация, както и пациентите/полагащите грижи лица, за да ги информират за признаците и симптомите на рисковете, най-добрия начин на действие при поява на тези рискове и кога да потърсят спешна помощ от своя медицински специалист.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която Piasky се предлага на пазара, всички медицински специалисти и пациенти/полагащите грижи лица, от които се очаква да предписват/отпускат и използват Piasky, ще имат достъп до/ще им бъде предоставен следният обучителен пакет:

- Ръководство за медицински специалисти
- Ръководство за пациента/полагащото грижи лице
- Карта на пациента
- Напомняне за ваксинация/реваксинация, насочено към медицинските специалисти

Ръководството за медицински специалисти (МС) трябва да съдържа информация за сериозни инфекции, менингококова инфекция и сериозна хемолiza след преустановяване на кровалимаб при пациенти с ПНХ и може да включва:

- подробности за това как да се сведе до минимум проблемът с безопасността чрез подходяща ваксинация, наблюдение и лечение
- основни послания, което да се предаде при консултирането на пациентите
- указания за това как да се справят с възможните нежелани събития
- текст относно важното значение на съобщаването на нежеланите реакции

ПРУ трябва да изпраща ежегодно на предписващите лекари и/или на фармацевтите, които предписват/отпускат кровалимаб, напомняне да се гарантира, че пациентите, получаващи кровалимаб, са ваксинирани (с тетравалентна ваксина) срещу инфекции с *Neisseria meningitidis*.

Ръководството за пациента/полагащото грижи лице трябва да съдържа информация за сериозни инфекции, реакции, свързани с инфузията и инжекцията, менингококова инфекция и сериозна хемолiza след преустановяване на кровалимаб при пациенти с ПНХ и може да включва:

- описание на признаците и симптомите на рисковете
- описание на най-добрия начин на действие, ако се появят признаци и симптоми на тези рискове
- описание на това кога да се потърси спешна помощ от медицински специалист, ако се появят признаци и симптоми на тези рискове
- бележки относно важното значение на докладването на нежеланите реакции

Пациентите трябва да получат карта, която да носят винаги със себе си, с информация относно основните признаци и симптоми на менингококови инфекции и тежки алергични реакции, както и указания да потърсят спешна медицинска помощ, ако получат симптоми на менингококови инфекции и/или тежки алергични реакции.

Картата на пациента включва и съобщение с предупреждение за медицинските специалисти, лекуващи пациента, в което се отбелязва, че пациентът получава кровалимаб.

Основните елементи на картата на пациента са:

- описание на основните признаци и симптоми на менингококови инфекции и тежки алергични реакции

- обявяване, че картата на пациента трябва да се съхранява в продължение на 11 месеца след последната доза кровалимаб
- описание на това кога да се потърси спешна медицинска помощ, ако се появят признаци и симптоми на тези рискове
- данни за контакт на лекуващия лекар

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Piasky 340 mg инжекционен/инфузионен разтвор
кровалимаб

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

Всеки флакон от 2 ml съдържа 340 mg кровалимаб.
Всеки ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 170 mg кровалимаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Хистидин, аспартова киселина, аргининов хидрохлорид, полоксамер 188, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен/инфузионен разтвор
340 mg/2 ml
1 флакон

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

Да не се разклаща
За интравенозно приложение след разреждане или за подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката
Само за еднократно приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

Вижте листовката за информация относно температурните отклонения

Отметнете едно квадратче за всеки ден съхранение извън хладилник; да не се превишават 7 дни

Да не се замразява

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1848/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

piasky 340 mg/2 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

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

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

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

Piasky 340 mg инжекция/инфузия
кравалимаб
i.v. приложение след разреждане/s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

340 mg/2 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Piasky 340 mg инжекционен/инфузионен разтвор кровалимаб (crovalimab)

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

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

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

В допълнение към тази листовка Вашият лекар ще Ви даде „Карта на пациента“, в която са изброени симптомите на менингококова инфекция и сепсис:

- Носете я със себе си през цялото време на лечението и
- в продължение на 11 месеца след последната доза Piasky

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Piasky и за какво се използва

Какво представлява Piasky

Piasky съдържа активното вещество кровалимаб. То принадлежи към клас лекарства, наречени „моноклонални антитела“, които са протеини, предвидени да се прикрепят към специфична мишена в организма.

Piasky се нарича също и инхибитор на компонента на комплемент 5 (C5).

За какво се използва Piasky

Piasky се използва за лечение на заболяване, наречено пароксизмална нощна хемоглобинурия (ПНХ). То се използва при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години и с тегло 40 kg или повече, включително пациенти с хемолиза (разграждане на червените кръвни клетки) и клинични симптоми, сочещи висока активност на заболяването, и при пациенти, чието заболяване е стабилно след лечение с инхибитор на C5 най-малко през последните 6 месеца.

ПНХ може да предизвика имунната система да атакува червените кръвни клетки на организма, предизвиквайки хемолиза, която може да доведе до:

- симптоми на анемия (ниски нива на червените кръвни клетки), като усещане за умора или ниска енергия и тъмна урина
- стомашна болка
- затруднено преглъщане
- затруднено получаване или поддържане на ерекция (еректилна дисфункция)
- нарушена бъбречна функция
- кръвни съсиреци със симптоми като прогресивно подуване на единия крак или задух, когато не се извършват натоварващи физически дейности

Пациентите с ПНХ може да се нуждаят от редовно преливане на кръв.

Как действа Piasky

Активното вещество в Piasky, кровалимаб, се прикрепя към протеина на комплемент 5 (C5), който е част от защитната система на тялото, наречена „система на комплемента“, и по този начин блокира активирането на C5, което не допуска имунната система да атакува и уврежда червените кръвни клетки, с което намалява разграждането на червените кръвни клетки.

Това спомага за намаляване на симптомите на ПНХ и броят на необходимите кръвопреливания.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Piasky

Не използвайте Piasky

- ако сте алергични към кровалимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате менингококова инфекция (сериозна инфекция, причинена от бактерия *Neisseria meningitidis*, която може да засегне обвивката на главния мозък и гръбначния мозък и се разпространява чрез кръвта)
- ако не сте ваксинирани срещу менингококова инфекция освен ако не приемате профилактично лечение с антибиотици до 2 седмици след получаването на тази ваксина.

Не използвайте Piasky, ако някое от горните се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Piasky.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Piasky. Вие и/или полагащото грижи лице също ще получите ръководство за пациента/за полагащото грижи лице, съдържащо допълнителна информация за Piasky.

Сериозни менингококови инфекции

Piasky може да увеличава риска от менингококови инфекции, причинена от бактерията *Neisseria meningitidis*, тъй като блокира част от имунната система. Това включва сериозни инфекции, като септицемия (отравяне на кръвта) и менингит (възпаление на мембраните, обвиващи мозъка и гръбначния мозък).

- Кажете веднага на Вашия лекар, ако имате някои от следните, които може да са признаци на менингококова инфекция:
 - повишена температура
 - позиви за повръщане (гадене)
 - повръщане

- главоболие
- объркване или раздразнителност
- схващане на врата или на гърба
- мускулни болки с грипоподобни признаци или симптоми
- чувствителност на очите към светлина
- обриви или петна по кожата

Говорете с Вашия лекар, преди да започнете употребата на Piasky, за да сте сигурни, че Ви е направена ваксинация срещу менингококови инфекции – трябва да сте напълно ваксинирани поне 2 седмици, преди да започнете да използвате Piasky. Дори ако сте били ваксинирани като дете, Вашият лекар може да реши, че трябва да бъдете ваксинирани отново.

Ако не сте напълно ваксинирани, но се нуждаете от Piasky незабавно, трябва да Ви бъде поставена ваксина възможно най-скоро. Вашият лекар ще Ви предпише антибиотици от момента, в който започнете да приемате Piasky до 2 седмици след ваксинацията, за да се намали рискът от инфекция.

Ваксинацията не винаги може да предотврати този вид инфекция. Вашият лекар може да реши, че се нуждаете от допълнителни мерки за предотвратяване на инфекцията.

Карта на пациента

Вашият лекар ще Ви даде „Карта на пациента“, в която са изброени признаците на менингококова инфекция и сепсис:

- носете я със себе си през цялото време на лечението с Piasky и
- в продължение на 11 месеца след последната доза Piasky

Други сериозни инфекции

Piasky може също да увеличи риска и от други сериозни инфекции като инфекции, причинени от *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*.

- Кажете на Вашия фармацевт или лекар, ако имате някои от следните, които може да са признаци на инфекция:
 - повишена температура
 - кашлица
 - болка в гърдите
 - умора
 - усещане за недостиг на въздух
 - болезнен обрив
 - възпалено гърло
 - пареща болка при уриниране
 - усещане за слабост или общо неразположение

Говорете с Вашия лекар, преди да започнете Piasky, за да се уверите, че сте получили всички ваксинации срещу инфекции, причинени от *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* – трябва да сте напълно ваксинирани най-малко 2 седмици преди започване на употребата на Piasky. Дори да сте били ваксинирани като дете, Вашият лекар може да реши, че трябва да бъдете ваксинирани отново.

Ако не сте напълно ваксинирани, но имате нужда от Piasky незабавно, трябва да получите ваксината колкото е възможно по-скоро. Вашият лекар ще Ви предпише антибиотици от началото на приема на Piasky до 2 седмици след ваксинацията, за да се намали рискът от инфекция.

Вашият лекар може да препоръча да направите други ваксинации преди лечението. Консултирайте се с Вашия лекар, преди да започнете лечение.

Реакция поради преминаване от друг инхибитор на C5

Преди да приемете Piasky, кажете на Вашия лекар, ако някога сте се лекували с друг инхибитор на C5. Това се налага, защото през първите 30 дни след преминаването от друг инхибитор на C5 към Piasky може да имате вид временна реакция, известна като реакция на имунния комплекс тип III. Това може да се случи и ако спрете приложението на Piasky и преминете към друг инхибитор на C5.

- Кажете на Вашия лекар, ако имате някакъв признак на този вид реакция като:
 - болка в ставите или други проблеми, свързани с мускулите, костите и тъканите
 - изтръпване и мравучкане или бодежи особено по ръцете и краката
 - обрив и други кожни проблеми
 - повишена температура.

Реакции към инфузията и инжекцията

Когато Piasky се прилага като интравенозна инфузия (капково приложение във вената) или подкожна инжекция (инжекция под кожата), може да имате реакции към инфузията или инжекцията. Кажете веднага на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някои от следните, които може да са признаци на реакции към инфузията или инжекцията:

- главоболие
- болка в кръста
- болка на мястото на инфузията и на друго място
- подуване
- образуване на синини или кръвене
- зачервена кожа
- сърбеж и обрив

Може да получите и алергична реакция към инфузията или инжекцията. Кажете веднага на Вашия лекар или на медицинска сестра, ако получите някои от следните признаци на тежки алергични реакции:

- стягане в гърдите или хрипове
- усещане за недостиг на въздух
- повишена температура или студени тръпки
- силно замайване или световъртеж
- подуване на устните, езика, лицето
- сърбеж по кожата, копривна треска или обрив

Ако сте имали реакция към инфузията или инжектирането, включително алергична реакция, трябва да попитате Вашия лекар или медицинска сестра дали лечението с Piasky трябва да продължи или не.

Спиране на лечението с Piasky

Ако спрете да приемате Piasky и не преминете към друго лечение за ПНХ, незабавно кажете на Вашия лекар, ако получите симптоми, които са признаци на интраваскуларна хемолиза (разграждане на червените кръвни клетки в кръвоносните съдове), включително:

- Симптоми на анемия (ниски нива на червени кръвни клетки), като усещане за умора или понижено ниво на енергия и тъмна урина
- Коремна болка
- Затруднение при преглъщане
- Затруднение при получаване или поддържане на ерекция (еректилна дисфункция)

- Бъбреците не функционират правилно
- Кръвни съсиреци със симптоми, като прогресивно подуване на единия крак или задух, когато не извършвате натоварващи дейности

Образуване на антитела (имуногенност)

Имунната Ви система може да изработва антитела (протеини, изработвани от организма срещу нежелани вещества) срещу кровалимаб, което потенциално води до намаляване на отговора или загуба на отговор към Piasky. Ако забележите някой от следните симптоми, незабавно трябва да информирате Вашия лекар.

- Симптоми на анемия (ниски нива на червени кръвни клетки), като усещане за умора или понижено ниво на енергия и тъмна урина
- Коремна болка
- Затруднение при преглъщане
- Затруднение при получаване или поддържане на ерекция (еректилна дисфункция)
- Бъбреците не функционират правилно
- Кръвни съсиреци със симптоми, като прогресивно подуване на единия крак или задух, когато не извършвате натоварващи дейности.

Деца и юноши

Не давайте Piasky на деца под 12-годишна възраст или с тегло под 40 kg. Това е така, защото той все още не е проучен в тази група.

Други лекарства и Piasky

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

По-специално, трябва да кажете на Вашия лекар, ако в момента се лекувате или някога сте се лекували с друг инхибитор на C5. Това е така, защото може да получите вид временна реакция, известна като тип III реакция на имунния комплекс (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Няма информация за употребата на Piasky при бременни жени и ефектите върху нероденото бебе не са известни. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от употребата на Piasky по време на бременност.

Ако кърмите, не е известно дали Piasky преминава в кърмата, но като се имат предвид неговите характеристики, се очаква да преминава в кърмата. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от употребата на Piasky по време на кърмене.

Шофиране и работа с машини

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

3. Как да използвате Piasky

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

Ваксини, приложени преди употребата на Piasky

Най-малко 2 седмици преди да започнете лечението с Piasky Вашият лекар ще Ви постави ваксина срещу менингококови инфекции, ако не сте получавали такава преди или ако ваксинацията Ви вече не е актуална.

Ако започнете лечение с Piasky по-малко от 2 седмици след получаването на тази ваксина, Вашият лекар ще Ви предпише антибиотици за поне 2 седмици, след като сте ваксинирани, за да се намали рискът от инфекция.

Как да използвате Piasky

Piasky се прилага като интравенозна инфузия (вливане във вена) или като инжекция под кожата (подкожна инжекция).

Само първата доза ще бъде приложена като интравенозна инфузия от медицински специалист. Следващите дози се прилагат като подкожна инжекция. След като бъдете обучени, Вие или лицето, което се грижи за Вас, може да правите подкожната инжекция на Piasky в домашни условия без медицинско наблюдение.

Вашият лекар или медицинска сестра ще обучат Вас или лицето, което се грижи за Вас, как да приготвяте това лекарство и как да приемате или да поставяте подкожните инжекции.

Прочетете внимателно и спазвайте указанията, предоставени в „Указанията за употреба“ в края на тази листовка.

Кога да използвате Piasky

Първата доза ще Ви бъде приложена в Ден 1 от медицински специалист. Това е първата натоварваща доза, която е по-висока от дозите, прилагани по-късно при лечението. Допълнителни натоварващи дози ще бъдат дадени в Дни 2, 8, 15 и 22. След това Piasky ще се прилага в Ден 29 и след това на всеки 4 седмици като подкожна инжекция. Това са поддържащите дози.

Ако преди това сте получавали друго лекарство за ПНХ, известно като „инхибитор на комплемента“, първата натоварваща доза Piasky трябва да се приложи, когато е планирано да получите следващата доза от това лекарство.

Какво количество Piasky да се използва

Вашият лекар ще предпише доза и план за лечение въз основа на Вашето тегло.

Ако тежите 40 kg или повече, но под 100 kg:

- Първата Ви натоварваща доза в Ден 1 ще бъде 1 000 mg, прилагана чрез интравенозна инфузия в продължение на 60 минути.
- Следващите натоварващи дози в Ден 2, 8, 15 и 22 ще бъдат 340 mg, прилагани като единична подкожна инжекция.
- Ще Ви бъде дадена поддържащата доза 680 mg, приложена като две подкожни инжекции в Ден 29 и след това през 4 седмици.

Ако тежите 100 kg или повече:

- Първата Ви натоварваща доза в Ден 1 ще бъде 1 500 mg, приложени чрез интравенозна инфузия в продължение на 90 минути.
- Следващите натоварващи дози в Ден 2, 8, 15 и 22 ще бъдат 340 mg, прилагани като единична подкожна инжекция.

- Ще Ви бъде дадена поддържащата доза 1 020 mg, приложена като три подкожни инжекции в Ден 29 и след това през 4 седмици.

Поддържащата доза може да се промени, ако телесното Ви тегло се промени по време на лечението с Piasky. Говорете с Вашия лекар, ако теглото Ви надвиши или спадне под 100 kg. Вашият лекар или медицинска сестра трябва да следят непрекъснато Вашето тегло.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Piasky

Ако смятате, че сте използвали повече от предписаната доза Piasky, моля посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да използвате Piasky

За да бъде лечение напълно ефективно, много е важно да приемате Piasky, както е предписано.

- Ако пропуснете часа си при Вашия лекар или медицинска сестра за получаване на инжекциите, веднага си насрочете друг час.
- Ако Вие или лицето, което се грижи за Вас, забравите да инжектирате цялата или част от дозата Piasky вкъщи, приемете пропуснатата доза или пропуснатата част от дозата възможно най-скоро и след това приемете следващата доза в обичайното планирано време. Не удвоявайте дозата, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте спрели употребата на Piasky

Не спирайте лечението с Piasky освен ако първо не сте обсъдили това с Вашия лекар. Това е така, защото спирането на лечението ще прекрати ефекта от лекарството. Това може да предизвика връщане или влошаване на симптомите на ПНХ.

4. Възможни нежелани реакции

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

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

Piasky може да предизвика някои нежелани реакции, за които трябва веднага да кажете на Вашия лекар.

Най-сериозните нежелани реакции са **менингококова инфекция и тежка алергична реакция.**

- Ако имате някои от следните признаци на **менингококова инфекция**, трябва незабавно да информирате Вашия лекар:
 - повишена температура
 - позиви за повръщане (гадене или повръщане)
 - главоболие
 - объркване или раздразнителност
 - схващане на врата или гърба
 - мускулни болки с грипоподобни симптоми
 - чувствителност на очите към светлина
 - обриви или петна по кожата

- Ако имате някои от следните признаци на **тежка алергична реакция**, трябва незабавно да информирате Вашия лекар:
 - стягане в гърдите или свиркащи хрипове
 - усещане за недостиг на въздух
 - повишена температура или студени тръпки
 - силно замайване
 - световъртеж
 - подуване на устните, езика, лицето
 - сърбеж по кожата, копривна треска или обрив

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

- повишена температура
- реакция, предизвикана от преминаване от друг инхибитор на C5 (реакция с имунен комплекс тип III; симптомите може да включват зачервена кожа, сърбеж или болка)
- инфекция на носа и гърлото (горните дихателни пътища) симптомите може да включват хрема, кихане, възпалено гърло и кашлица
- реакции към инфузията
- главоболие

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- алергични реакции (свръхчувствителност)
- инфекция на пикочните пътища
- белодробна инфекция (пневмония)
- реакция към инжекцията
- възпалено гърло и хрема (назофарингит)
- болка в ставите (артралгия)
- коремна болка
- диария
- прекомерна умора/слабост (астения)
- умора
- обрив
- инфекция на дихателните пътища

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- бактериална инфекция (бактериемия)
- инфекция на бъбреците (пиелонефрит)
- тежка реакция на инфекция (сепсис), която може да се придружава от много ниско кръвно налягане (септичен шок)
- локална реакция на мястото на инжектиране

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някои от другите нежелани реакции, изброени по-горе. Ако не сте сигурни какви са изброените по-горе нежелани реакции, помолете Вашия лекар да Ви обясни.

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Piasky

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява.

Преди приложение неотворените флакони Piasky могат да се съхраняват извън хладилник при стайна температура, ако е необходимо, и след това да се поставят обратно в хладилник. При температурни отклонения извън 2 °C – 8 °C неотворените флакони в оригиналната им картонена опаковка може да се съхраняват на стайна температура (до 30 °C) за период от време не повече от 7 дни общо. Можете да отметнете едно квадратче от вътрешната страна на картонената опаковка за всеки ден, когато Piasky се съхранява извън хладилник. Да се изхвърли, ако е съхраняван извън хладилник при стайна температура за повече от 7 дни.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се съхраняват спринцовки, напълнени с това лекарство. Спринцовките, напълнени с Piasky, трябва да се използват веднага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че то е мътно, с променен цвят или съдържа частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Повече подробности са дадени в „Указанията за употреба“. Моля, прочетете внимателно, преди да използвате флакон Piasky.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Piasky

- Активното вещество е кровалимаб. Всеки стъклен флакон съдържа 340 mg кровалимаб в 2 ml разтвор. Всеки ml инжекционен/инфузионен разтвор съдържа 170 mg кровалимаб.
- Другите съставки са: хистидин, аспартова киселина, аргининов хидрохлорид, полоксамер 188 и вода за инжекции.

Как изглежда Piasky и какво съдържа опаковката

Piasky е бистър до силно опалесцентен и почти безцветен до кафеникаво-жълт инжекционен/инфузионен разтвор (инжекция/инфузия).

Всяка опаковка Piasky съдържа 1 стъклен флакон от 2 ml.

Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu/en>.

7. Указания за употреба

Преди да използвате флакона

Прочетете изцяло тези „Указания за употреба“, преди Вие или лицето, което се грижи за Вас, да започнете да използвате Piasky флакон и всеки път, когато получите нова рецепта. Може да има нова информация. Тази информация не замества разговора с Вашия лекар относно Вашето заболяване или лечение.

Вашият лекар може да реши, че Вие или лицето, което се грижи за Вас, може да приемате или поставяте Piasky инжекции.

- В този случай Вашият лекар или медицинска сестра ще покаже на Вас или на лицето, което се грижи за Вас, как правилно да инжектирате дозата Piasky.
- **Не** използвайте флакона Piasky, докато Вашият лекар или медицинска сестра не са обучили Вас или лицето, което се грижи за Вас, как правилно да поставяте инжекцията.
- **Не** инжектирайте във вена (интравенозна инжекция).

Съхранение и работа

- Съхранявайте флакона Piasky в оригиналната му опаковка в хладилник на температура между 2 °C - 8 °C, докато не сте готови да го използвате.
- След като бъдат извадени от хладилника, неотворените флакони в оригиналната им опаковка могат да се съхраняват при стайна температура (до 30 °C) за период от време не повече от 7 дни общо.
- При температурни отклонения извън 2 °C – 8 °C, при стайна температура, можете да отмените едно квадратче от вътрешната страна на картонената опаковка на флакона за всеки ден, когато Piasky е съхраняван извън хладилник. Да се изхвърли, ако е съхраняван извън хладилник при стайна температура по-дълго от 7 дни.
- Съхранявайте флакона Piasky в картонена опаковка, за да се предпази от светлина.
- **След изваждане на флакона Piasky от картонената опаковка съхранявайте Piasky далече от пряка слънчева светлина.**
- Съхранявайте флаконите Piasky, спринцовките, иглите на място, недостъпно за деца.
- Всеки флакон Piasky, всяка спринцовка и игла може да се използват само веднъж.
- Дръжте ръцете си далеч от края на иглата по време на употреба и изхвърляне.
- **Да не** се замразява флаконът. **Не** използвайте флакона, ако е бил замразен. Изхвърлете флакона по безопасен начин в контейнер за остри предмети (вижте стъпка 43) и се свържете с Вашия лекар или фармацевт.
- **Не** използвайте флакона, ако е съхраняван на стайна температура до 30 °C за повече от 7 дни. Изхвърлете флакона по безопасен начин в контейнер за изхвърляне на остри предмети (вижте стъпка 43) и се свържете с Вашия лекар или фармацевт.
- **Не** съхранявайте спринцовки, напълнени с Piasky. Спринцовка, напълнена с лекарството, трябва да се използва незабавно.
- **Не** разклащайте флакона.
- **Не** използвайте повторно флакона, спринцовката или иглите за друга инжекция.
- **Не** споделяйте спринцовката и иглите с други хора.

Пълна доза и брой инжекции

Вашата доза Piasky може да **изисква до 3 инжекции, една след друга. Може да се нуждаете от до 3 флакона Piasky, за да получите пълната си доза.**

- Вашият лекар или фармацевт ще каже на Вас или на лицето, което се грижи за Вас, колко инжекции са Ви необходими и колко често трябва да инжектирате лекарството.
- **Ако предписаната Ви доза Piasky е 680 mg, направете 2 отделни инжекции една след друга.**

- Ако предписаната Ви доза Piasky е 1 020 mg, направете 3 отделни инжекции една след друга.
- Винаги използвайте нов флакон Piasky за всяка инжекция.
- Ако не сте сигурни за дозата, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- **Не** разделяйте пълната си доза, ако не разполагате с всички необходими флакони Piasky. Свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

Материали, необходими за 1 инжекция

Това е списък за една инжекция. Променете броя на материалите в зависимост от необходимия брой инжекции (вижте точка „Пълна доза и брой инжекции“ по-горе).

Включени в картонената опаковка:

- 1 флакон Piasky

Не са включени в картонената опаковка:

- една трансферна игла 18G с едно скосяване или 21G стандартна игла
- инжекционна игла 25, 26 или 27G с предпазител. Дължината на иглата трябва да бъде от $\frac{3}{8}$ " (9 mm) до $\frac{1}{2}$ " (13 mm).
- спринцовка от 2 ml или 3 ml
- 2 тампона, напоени със спирт (1 за кожата и 1 за флакона)
- 1 стерилно парче памук или марля
- 1 малка лепенка
- 1 контейнер за изхвърляне на остри предмети или непробиваем контейнер (вижте стъпка 43)

Отворете картонената опаковка



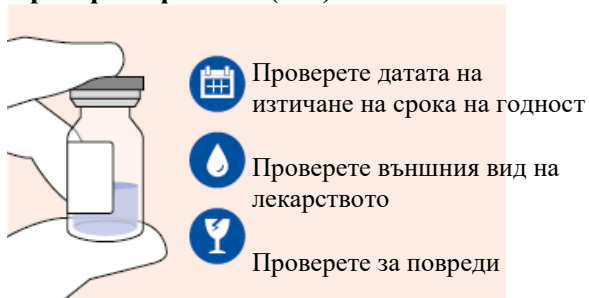
- 1 Извадете необходимата(ите) картонена(и) опаковка(и) Piasky флакон от хладилника. Отворете картонената(те) опаковка(и) и извадете флакона(ите).

Проверете дозата, която Вашият лекар е предписал. Пълната доза може да изисква до 3 инжекции една след друга. Може да Ви трябват до 3 флакона, за да получите пълна доза. Съберете всички необходими флакони.

- 2 Поставете флакона(ите) върху чиста равна повърхност.

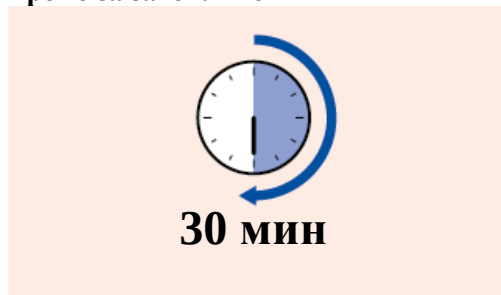
- **Не** използвайте флакона, ако картонената опаковка е повредена или ако перфорацията на отвора е нарушена. Изхвърлете по безопасен начин флакона в контейнер за остри предмети (вижте стъпка 43) и се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

Проверете флакона(ите)



- 3 Проверете датата на изтичане на срока на годност (EXP) върху флакона(ите).
- 4 Проверете външния вид на лекарството.
Лекарството трябва да бъде бистро до силно опалесциращо и почти безцветно до кафеникаво-жълто.
- 5 Проверете флакона(ите) за повреди, като пукнатини или драскотини.
 - **Не** използвайте, ако датата на изтичане на срока на годност (EXP) е минала.
 - **Не** използвайте, ако лекарството изглежда мътно, с променен цвят или в него има частици.
 - **Не** използвайте, ако флаконът е пукнат или счупен.
Ако намерите нещо от горепосочените, изхвърлете по безопасен начин флакона в контейнер за остри предмети (вижте стъпка 43) и се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

Време за затопляне



- 6 Поставете флакона(ите) върху чиста, равна повърхност за 30 минути, **далече от пряка слънчева светлина**. Това дава възможност лекарството да достигне стайна температура. Ако флаконът не е на стайна температура, студеното лекарство може да затрудни изтеглянето и да направи инжектирането по-трудно. Това може да причини също и дискомфорт.
 - **Не** ускорявайте процеса на затопляне по никакъв начин, например с микровълнова фурна, топла вода или пряка слънчева светлина.
 - **Не** сваляйте капачката на флакона, докато флаконът не достигне стайна температура.

Съберете другите материали



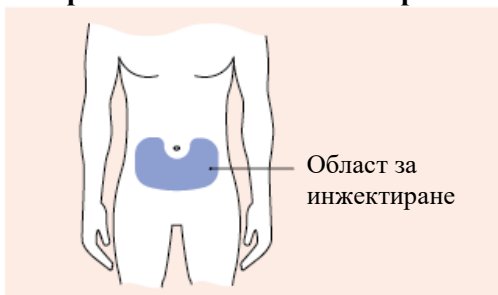
7 Съберете останалите материали, докато флаконът достига стайна температура.

Списъкът е за една инжекция. Променете броя на материалите в зависимост от броя на инжекциите, които са Ви необходими.

Забележка: цветът на Вашите материали може да се различава от този на илюстрациите.

- 1 трансферна игла
- 1 инжекционна игла с предпазител
- 1 спринцовка
- 2 тампона, напоени със спирт – 1 за кожата и 1 за флакона
- 1 стерилно парче памук или марля
- 1 малка лепенка
- 1 контейнер за изхвърляне на остри предмети

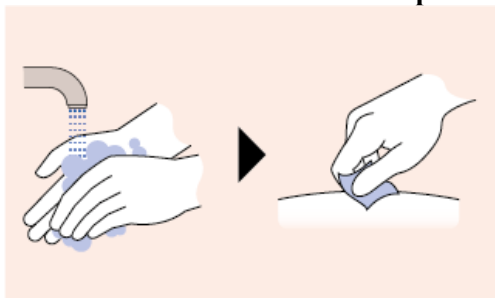
Изберете мястото на инжектиране



8 Piasky трябва да се инжектира само в областта на стомаха (корема).

- **Постарайте се да не инжектирате на едно и също място няколко пъти подред.** Всяка инжекция трябва да бъде на разстояние най-малко 5 cm от предходната.
- **Не** инжектирайте в областта на ръката или бедрото.
- **Не** инжектирайте в участъка от 5 cm около пъпа.
- **Не** инжектирайте в бенки, белези или участъци, където кожата е чувствителна, насинена, зачервена, втвърдена или е увредена.

Почистете мястото за инжектиране

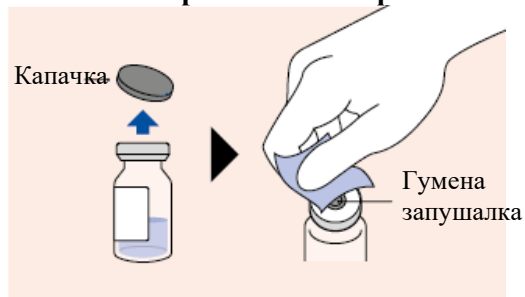


9 Измийте ръцете си със сапун и вода.

10 Избършете мястото за инжектиране с тампон, напоен със спирт, и го оставете да изсъхне.

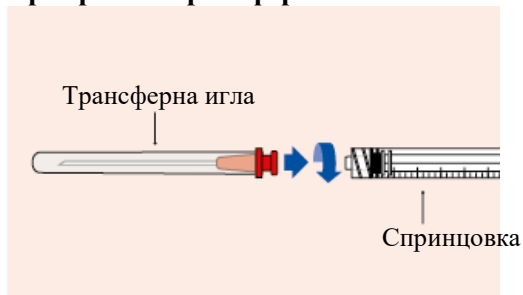
- **Не** докосвайте, не вейте и не духайте върху почистеното място.

Почистете горната част на флакона



- 11 Отстранете цветната капачка от флакона. Изхвърлете цветната капачка в контейнера за остри предмети (вижте стъпка 43).
 - 12 Избършете гумената запушалка с другия тампон, напоен със спирт.
- **Не** докосвайте гумената запушалка, след като е почистена.

Прикрепете трансферната игла

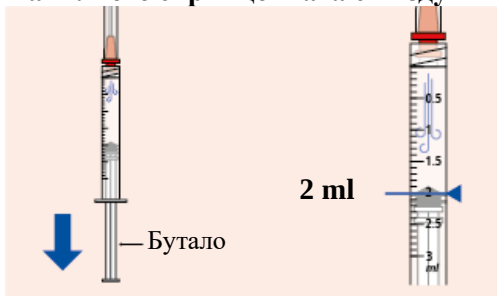


13 Извадете спринцовката и трансферната игла от опаковките им.

14 Натиснете и завъртете трансферната игла до пълното ѝ прикрепяне към спринцовката. Оставете капачката върху иглата.

- **Не** използвайте инжекционната игла (с предпазителя) за изтегляне на лекарството.

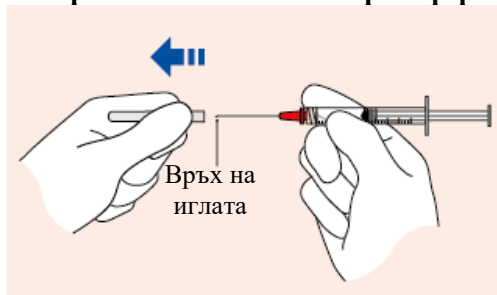
Напълнете спринцовката с въздух



15 Докато капачката е все още прикрепена към иглата, бавно издърпайте буталото назад и вкарайте въздух в спринцовката **до линията, означаваща 2 ml**.

Забележка: Флаконът не съдържа въздух. Впръсканият във флакона въздух ще позволи на лекарството да се изтегли по-лесно и ще попречи на буталото да се движи.

Отстранете капачката от трансферната игла



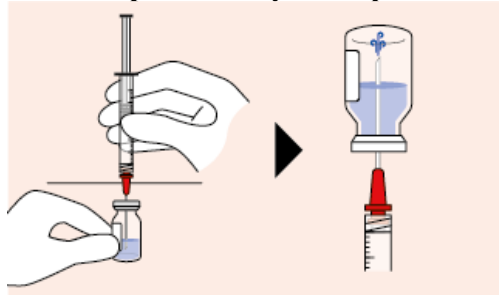
16 Хванете спринцовката в средата и внимателно издърпайте капачката на иглата от спринцовката.

17 Поставете капачката върху равна повърхност.

Ще трябва да я поставите обратно на иглата след прехвърлянето на лекарството.

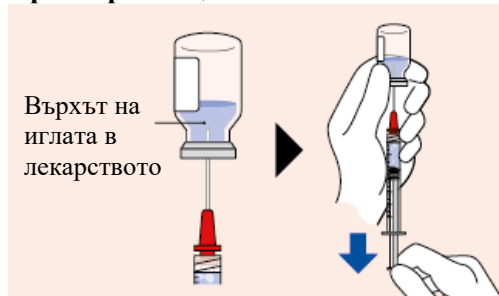
- **Не** изхвърляйте капачката.
- **Не** докосвайте иглата и не допускате иглата да докосва каквато и да е повърхност, след като капачката е отстранена.

Инжектирайте въздух във флакона



- 18 Дръжте флакона върху равната повърхност и вкарайте иглата право надолу в центъра на гумената запушалка.
 - 19 Задръжте иглата във флакона и обърнете флакона с дъното нагоре.
 - 20 Внимавайте върхът на иглата да бъде над лекарството.
 - 21 Докато флаконът е нагоре, натиснете буталото, за да впръскате въздуха във флакона.
 - 22 Дръжте пръстите си притиснати върху буталото, за да спрете движението му.
- **Не** инжектирайте въздуха в лекарството, тъй като това би довело до образуване на мехурчета в него.

Прехвърлете цялото количество от лекарството

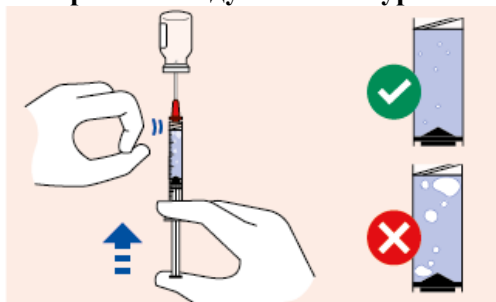


- 23 Плъзнете върха на иглата надолу, така че да се намира вътре в лекарството.
- 24 Бавно изтеглете буталото, за да прехвърлите **цялото лекарство** в спринцовката.

Уверете се, че **върхът на иглата е в лекарството** през цялото време, докато лекарството се прехвърля в спринцовката. **Може да се наложи да плъзнете иглата надолу** или да прехвърлите малко въздух в спринцовката.

- **Не** издърпвайте напълно иглата от флакона.
- **Не** издърпвайте напълно буталото от спринцовката.

Отстранете въздушните мехурчета

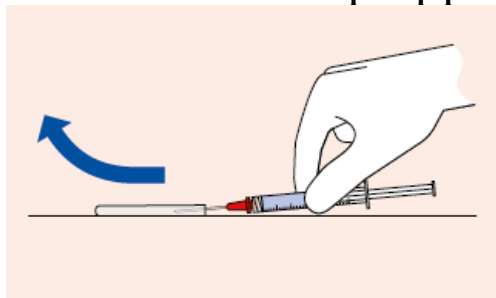


25 Ако в спринцовката има въздушни мехурчета или пространство, запълнено с въздух, леко почукайте с пръст от страни на спринцовката, докато въздушните мехурчета се издигнат в горната ѝ част.

26 Бавно натиснете буталото нагоре, за да изтласкате въздушните мехурчета обратно във флакона.

Ако вкарате част от лекарството във флакона, бавно издърпайте буталото обратно (този път по-бавно), за да прехвърлите цялото лекарство от целия флакон (вижте стъпки 23 и 24).

Поставете капачката на трансферната игла



27 Отстранете спринцовката от флакона.

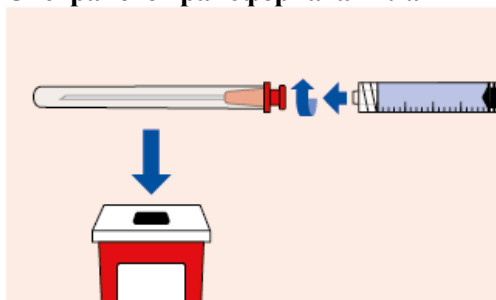
28 Като използвате само едната си ръка, вкарайте иглата в капачката, поставена върху равната повърхност.

29 Когато иглата е покрита, повдигнете спринцовката нагоре и натиснете капачката, за да се закрепи напълно върху иглата.

- **Не** дръжте капачката с пръсти, докато плъзгате иглата в нея.

Предупреждение: Не използвайте трансферната игла, за да инжектирате лекарството. Трансферната игла е твърде голяма, за да се инжектира лекарството.

Отстранете трансферната игла

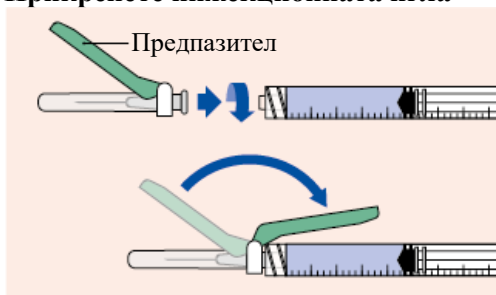


30 Хванете спринцовката, завъртете трансферната игла, за да я извадите.

31 Изхвърлете трансферната игла в контейнер за изхвърляне на остри предмети (вижте стъпка 43).

- **Не** докосвайте върха на спринцовката след отстраняване на трансферната игла.

Прикрепете инжекционната игла

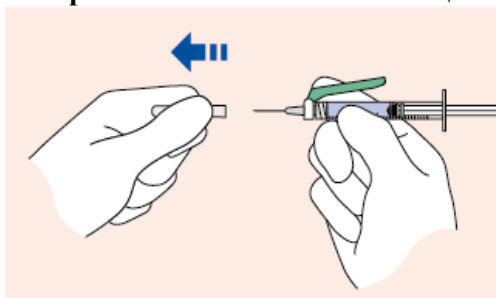


32 Извадете инжекционната игла от опаковката ѝ.

33 Натиснете и завъртете инжекционната игла, докато се закрепи напълно върху спринцовката.

34 Придвигнете предпазителя назад към спринцовката, както е показано на фигурата по-горе.

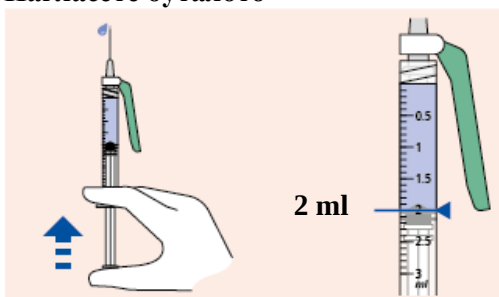
Отстранете капачката от инжекционната игла



35 Хванете спринцовката в средата и внимателно изтеглете капачката на иглата от спринцовката.

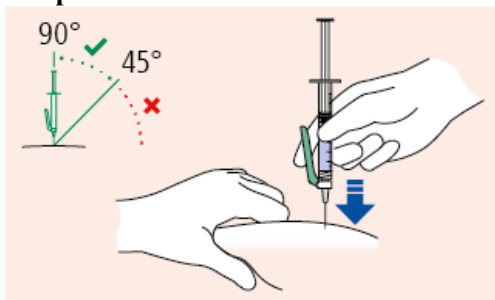
- **Не** въртете и не огъвайте капачката, докато я изтегляте.
- **Не** докосвайте иглата и не позволявайте тя да се допира до каквито и да било повърхности, след като сте свалили капачката на иглата.
- **Не** поставяйте обратно капачката, след като е била отстранена, защото това може да повреди иглата.
- **Не** използвайте спринцовката, ако е била изпусната или повредена.

Нагласете буталото



36 Бавно натиснете буталото до линията, означаваща 2 ml.

Вкарайте иглата



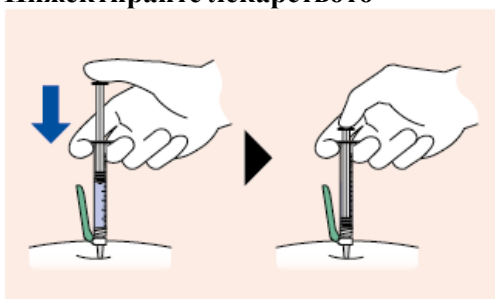
37 С една ръка защитете почистения участък от кожата.

38 С другата ръка хванете спринцовката в средата, под ъгъл между 45° и 90° спрямо кожата.

39 С бързо движение въведете иглата докрай в захванатата кожа.

- **Не** дръжте и не натискайте буталото, докато вкарвате иглата.

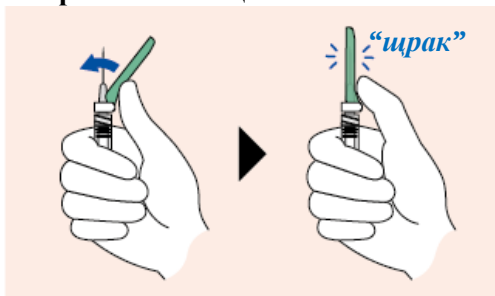
Инжектирайте лекарството



40 Бавно натиснете буталото докрай, за да инжектирате цялото лекарство.

41 Отпуснете захванатата кожа и извадете иглата.

Покрийте инжекционната игла



42 След инжектирането натиснете предпазителя върху иглата с палеца, **докато чуете или усетите „щракване“**. Ако не чуете „щракване“, проверете дали иглата е напълно покрита от предпазителя.

- **Не** слагайте отново оригиналната капачка на иглата.
- **Не** използвайте двете си ръце, за да покриете иглата.
- **Не** изваждайте иглата от спринцовката.

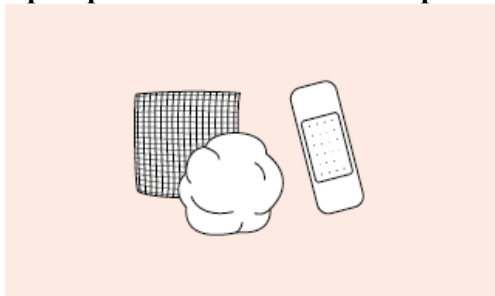
Изхвърлете спринцовката и флакона



43 Поставете използваните: флакон Piasky, спринцовка, игли и останалия материал в контейнер за изхвърляне на остри предмети веднага след употреба.

- **Не** изхвърляйте отделените игли, спринцовка и флакон в битовите отпадъци.
- **Не** се опитвайте да разглобявате спринцовката.

Проверете мястото на инжектиране



44 На мястото на инжектиране може да има малко количество кръв или лекарство.

Може да натиснете парче памук или марля, докато кръвенето спре. Ако е необходимо, покрийте мястото на инжектиране с малка лепенка. Ако кръвенето не спре, свържете се с Вашия лекар.

Инжектирането вече е завършено.

- **Не** разтривайте и не масажирате мястото на инжектиране.

Втора или трета инжекции

Ако предписаната доза е 2 или 3 инжекции една след друга, започнете отново от стъпка 8 с друг флакон Piasky и нови материали. Може да са Ви необходими до 3 флакона за пълна доза. Постарайте се следващата инжекция да не бъде поставена на същото място, което вече сте използвали.

Изхвърляне на спринцовките и флаконите



Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Когато контейнерът е пълен, погрижете се да го изхвърлите според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.