

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Piasky 340 mg injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička se 2 ml obsahuje 340 mg krovalimabu.

Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 170 mg krovalimabu.

Krovalimab je humanizovaná monoklonální protilátka vyrobená v ovariálních buňkách křečírka čínského (CHO) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok (injekce/infuze).

Čirý až silně opalizující a téměř bezbarvý až hnědožlutý roztok. Roztok má hodnotu pH přibližně 5,8 a osmolalitu přibližně 297 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Piasky v monoterapii je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku 12 let nebo starších s tělesnou hmotností 40 kg a vyšší s paroxysmální noční hemoglobinurií (PNH):

- u pacientů s hemolýzou s klinickým(i) příznakem (příznaky) svědčícím(i) o vysoké aktivitě onemocnění
- u pacientů, kteří jsou klinicky stabilní po léčbě inhibitory složky 5 komplementu (C5) po dobu nejméně posledních 6 měsíců.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušeností s léčbou hematologických poruch.

Dávkování

Doporučený dávkovací režim se skládá z jedné nasycovací dávky podané intravenózní infuzí (ve dni 1), po které následují čtyři další týdenní nasycovací dávky podané subkutánní injekcí (v den 2, 8, 15 a 22). Udržovací dávka začíná dnem 29, a pak se podává každé 4 týdny subkutánní injekcí. Podávané dávky závisí na tělesné hmotnosti pacienta, jak je uvedeno v tabulce 1.

U pacientů, kteří přecházejí z léčby jiným inhibitory komplementu, je třeba první intravenózní nasycovací dávku přípravku Piasky podat v termínu dalšího plánovaného podání inhibitory komplementu (další informace týkající se převodu mezi různými inhibitory složky 5 komplementu

[C5] viz bod 4.4). Podání dalších subkutánních nasycovacích dávek a udržovacích dávek přípravku Piasky pokračuje v režimu uvedeném v tabulce 1.

Tabulka 1: Režim dávkování přípravku Piasky podle tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost	≥ 40 kg až < 100 kg	≥ 100 kg
Nasycovací dávka		
den 1	1 000 mg (intravenózně)	1 500 mg (intravenózně)
den 2, 8, 15, 22	340 mg (subkutánně)	340 mg (subkutánně)
Udržovací dávka		
den 29, a pak každé 4 týdny	680 mg (subkutánně)	1 020 mg (subkutánně)

Podání dávky lze příležitostně posunout o 2 dny oproti plánovanému dni podání podle dávkovacího režimu (kromě dne 1 a dne 2). V takovém případě je třeba podat následnou dávku podle pravidelného režimu.

Délka léčby

Přípravek Piasky je určen k dlouhodobé léčbě, není-li klinicky indikováno ukončení léčby tímto léčivým přípravkem (viz bod 4.4).

Opoždění nebo vynechání dávek

Při vynechání celé plánované dávky nebo části plánované dávky přípravku Piasky je třeba podat vynechanou dávku nebo zbytek plánované dávky co nejdříve přede dnem další plánované dávky. Další dávku je pak třeba podat v pravidelném plánovaném dni podání. Nepodávejte dvě dávky ani nepodávejte vyšší než předepsanou dávku ve stejném dni, abyste nahradili vynechanou dávku.

Úprava dávky

Úprava udržovací dávky se vyžaduje v případě změny tělesné hmotnosti pacienta o 10 nebo více procent tak, že zůstává trvale vyšší nebo nižší než 100 kg v průběhu léčby (doporučená dávka viz tabulka 1). Je proto nezbytné podle potřeby pravidelně a průběžně sledovat pacientovu hmotnost.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let se žádná úprava dávkování nevyžaduje, i když zkušenost s krovalemabem u starších pacientů v klinických studiích je omezená (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater se nevyžaduje žádná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater nebyl krovalemab hodnocen a nelze poskytnout žádné doporučení k dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů ve věku 12 let nebo starších s tělesnou hmotností ≥ 40 kg se nevyžaduje žádná úprava dávky krovalimabu. Bezpečnost a účinnost krovalimabu u pediatrických pacientů ve věku do 12 let s tělesnou hmotností < 40 kg nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Piasky se podává intravenózní infuzí (první dávka) a subkutánní injekcí (následné dávky).

Intravenózní podání

Přípravek Piasky je třeba připravit k intravenóznímu podání za použití odpovídající aseptické techniky. Přípravek Piasky musí naředit a podávat zdravotnický pracovník jako intravenózní infuzi po dobu 60 minut $\pm$ 10 minut (1 000 mg) nebo 90 minut $\pm$ 10 minut (1 500 mg). Přípravek Piasky se nesmí podávat jako rychlá intravenózní injekce ani jako bolus.

Pokyny k ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

Infuzi krovalimabu lze zpomalit nebo přerušit, jestliže se u pacienta vyskytne reakce související s infuzí. Infuzi je třeba okamžitě ukončit, jestliže se u pacienta vyskytne závažná hypersenzitivní reakce (viz bod 4.4).

Subkutánní podání

Přípravek Piasky musí být použit neředěný a je třeba jej připravit odpovídající aseptickou technikou. Injekci přípravku Piasky se doporučuje podávat do břicha. Místa vpichu na břicho je třeba s každou injekcí měnit. Injekce se nesmí nikdy podávat do mateřských znamének, jizev nebo do oblastí, kde je kůže citlivá, pohmožděná, zarudlá, ztuhlá nebo porušená.

Aplikace pacientem a/nebo pečovatelem

Po řádném zaškolení v technice subkutánní injekce si pacient může přípravek Piasky podávat sám nebo jej může podávat pečovatel bez dohledu zdravotnického pracovníka, pokud to ošetřující lékař uzná za vhodné.

Podrobný návod k podání přípravku Piasky je uveden na konci příbalové informace.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s nevyléčenou infekcí meningokokem *Neisseria meningitidis*.
- Pacienti, kteří nejsou v současné době očkováni proti meningokoku *Neisseria meningitidis*, pokud nepodstupují profylaktickou léčbu odpovídajícími antibiotiky do 2 týdnů po očkování (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Závažná meningokoková infekce

Použití krovalimabu může vzhledem k mechanismu účinku zvyšovat náchylnost pacienta k meningokokovým infekcím (sepsse/septikémie a/nebo meningitida). Byly hlášeny případy závažných

nebo fatálních meningokokových infekcí/sepe u pacientů léčených inhibitory terminálního komplexu komplementu, což je známý účinek této skupiny.

Meningokoková infekce může vést rychle k ohrožení života nebo úmrtí, není-li včas rozpoznána a léčena. Ke snížení rizika infekce musí být všichni pacienti očkováni tetravalentní meningokokovou vakcínou nejméně 2 týdny před podáním první dávky krovallimabu. Je-li u neočkovaného pacienta indikována okamžitá léčba krovallimabem, pacient má co nejdříve dostat požadovanou vakcínu a užívat profylaktická antibiotika od zahájení léčby krovallimabem do 2 týdnů po očkování. K prevenci infekcí vyvolaných běžně patogenními meningokokovými séroskupinami se doporučuje očkování proti séroskupinám A, C, Y, W a B, pokud je k dispozici. Pacienti musí mít všechna aktuální očkování v souladu s platnými místními pokyny k používání vakcín. Při převodu pacienta z jiného inhibitoru terminálního komplexu komplementu je třeba ověřit, zda má pacient současné očkování proti meningokokům podle místních pokynů k používání vakcín. Očkování může systém komplementu dále aktivovat. U pacientů s onemocněními zprostředkovanými komplementem, včetně PNH, může být výsledkem přechodné zhoršení projevů a příznaků základního onemocnění, jako je hemolýza. Po doporučeném očkování je proto třeba u pacientů pečlivě sledovat výskyt příznaků onemocnění.

Očkování nemusí zajistit dostatečnou prevenci meningokokové infekce. Je třeba zvážit profylaktické použití antibakteriálních přípravků podle místních pokynů. U všech pacientů je třeba sledovat časné projevy meningokokové infekce, provést okamžité vyšetření při podezření na infekci a v případě potřeby zahájit léčbu odpovídajícími antibiotiky. Pacienty je třeba seznámit s těmito známkami a příznaky a poučit je, že mají při jejich výskytu okamžitě vyhledat lékařskou péči. Lékaři musí s pacienty probrat přínosy a rizika léčby přípravkem Piasky a vydat jim příručku pro pacienta/pečovatele a kartu pacienta (viz níže, „Edukační materiály“). Jak je uvedeno v každoročních připomínkách, zdravotničtí pracovníci mají zajistit, aby očkování pacientů bylo vždy aktuální.

Jiné systémové infekce

Pacientům s aktivními systémovými infekcemi musí být krovallimab vzhledem k mechanismu účinku podáván s opatrností. Pacienti mohou mít zvýšenou náchylnost k infekcím, zejména k infekcím způsobeným bakteriemi rodu *Neisseria* a jinými opouzdřenými bakteriemi. Je třeba provést očkování k prevenci infekcí způsobených bakteriemi *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) podle místních pokynů.

Pokud místní pokyny nařizují očkování k prevenci infekcí vyvolaných bakteriemi *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), očkování je třeba provést nejméně 2 týdny před podáním první dávky krovallimabu. Je-li u neočkovaného pacienta indikována okamžitá léčba krovallimabem, pacient má co nejdříve dostat požadovanou vakcínu a užívat profylaktická antibiotika od zahájení léčby krovallimabem do 2 týdnů po očkování nebo podle místního standardu péče podle toho, co je delší.

Při podávání přípravku Piasky pacientům s aktivními systémovými infekcemi je u pacientů třeba pečlivě sledovat projevy a příznaky zhoršení infekce. Pacienti, kteří měli jakoukoliv aktivní systémovou bakteriální, virovou nebo mykotickou infekci během 14 dnů před zahájením léčby, byli z klinických studií s krovallimabem vyloučeni.

Pacienty je třeba seznámit s údaji z příbalové informace, aby dokázali lépe rozeznat známky a příznaky možných závažných infekcí.

Imunokomplexové reakce III. typu

Při převodu pacientů mezi inhibitory komplementu, které váží různé epitopy, dochází k tvorbě imunokomplexů (viz bod 4.5). U některých pacientů může tvorba těchto komplexů vést k imunopatologickým reakcím založeným na tvorbě imunokomplexů III. typu, označovaným též jako imunokomplexové reakce III. typu. Pacienti, kteří dosud nebyli léčeni inhibitorem C5, nebo pacienti, u nichž byla předchozí léčba inhibitorem C5 z těla odstraněna (tj. od poslední dávky uplynulo alespoň 5,5 poločasů předchozí léčby), nejsou ohroženi imunokomplexovými reakcemi III. typu. V klinických

studiích s krovalimabem byly hlášeny jako nežádoucí účinky imunokomplexové reakce III. typu (viz bod 4.8).

Ke známkám a příznakům imunokomplexových reakcí III. typu zjištěných v klinických studiích patřila artralgie a jiné poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně, vyrážka a jiné poruchy kůže a podkožní tkáně, pyrexie, astenie/únava, gastrointestinální potíže, bolest hlavy a axonální neuropatie. Imunokomplexové reakce III. typu se mohou projevovat i ledvinovými abnormalitami, které ale během klinických studií s krovalimabem nebyly zjištěny.

Na základě doby do nástupu imunokomplexových reakcí III. typu zjištěných v klinických studiích se doporučuje, aby byl u pacientů prvních 30 dní po převodu z ekulizumabu nebo ravulizumabu na krovalimab (nebo opačně) sledován výskyt příznaků imunokomplexových reakcí III. typu. U lehkých nebo středně těžkých imunokomplexových reakcí III. typu lze zvážit symptomatickou léčbu (např. topické kortikosteroidy, antihistaminika, antipyretika a/nebo analgetika). U těžkých reakcí lze zahájit perorální nebo parenterální léčbu kortikosteroidy a podle klinické indikace ji snižovat.

Reakce související s infuzí a injekcí

Podání krovalimabu může v závislosti na cestě podání způsobit reakce související s infuzí nebo systémové reakce související s injekcí. Ty mohou zahrnovat alergické reakce nebo hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe), ale také řadu dalších příznaků, jako je bolest hlavy nebo svalů.

Při těžké reakci související s infuzí po intravenózním podání přípravku Piasky je třeba léčbu přerušit a podat vhodný léčivý přípravek. Při těžké reakci související s injekcí po subkutánním podání nebo při jakémkoli výskytu závažné alergické reakce po intravenózním nebo subkutánním podání je třeba, aby pacienti/pečovatelé okamžitě vyhledali lékařskou pomoc a aby byl podán vhodný léčivý přípravek. Pacienti se mají poradit s lékařem, zda mohou v léčbě přípravkem Piasky pokračovat.

Závažná hemolýza po ukončení léčby u pacientů s PNH

Po ukončení léčby přípravkem Piasky musí být u pacientů, kteří nejsou převedeni na jinou léčbu PNH, pečlivě sledován výskyt známek a příznaků závažné intravaskulární hemolýzy, která se pozná podle zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy (LDH) a náhlého poklesu velikosti PNH klonu nebo hemoglobinu, nebo opětovný výskyt příznaků, jako je únava, hemoglobinurie, bolest břicha, dušnost, závažné nežádoucí vaskulární příhody (včetně trombózy), dysfagie nebo erektilní dysfunkce. Při výskytu známek a příznaků hemolýzy, včetně zvýšené hladiny LDH, po ukončení léčby zvažte znovuzahájení odpovídající léčby.

Imunogenita vedoucí ke ztrátě expozice a účinnosti

U pacientů se mohou tvořit protilátky proti lékům (ADA), které mohou ovlivnit expozici krovalimabu. Tvorba ADA může způsobit ztrátu expozice krovalimabu, která může následně vést ke ztrátě účinnosti krovalimabu. U pacientů léčených krovalimabem v klinických studiích byla zjištěna ztráta účinnosti a ztráta expozice způsobené tvorbou ADA. U pacientů je třeba pravidelně sledovat klinické projevy ztráty expozice a účinnosti včetně závažné intravaskulární hemolýzy. V případě perzistentní závažné intravaskulární hemolýzy při kompliantní léčbě krovalimabem je třeba pacienty ihned vyšetřit, aby se stanovila etiologie, a je třeba zvážit možnost tvorby ADA vedoucí ke ztrátě expozice a účinnosti. Je třeba zhodnotit přínosy a rizika pokračování léčby krovalimabem a zvážit převod na jiný způsob léčby. Je třeba poučit pacienty/pečovatele, aby při výskytu projevů zhoršení PNH vyhledali okamžitou lékařskou pomoc. Viz body 4.8 a 5.1.

Edukační materiály

Všichni zdravotničtí pracovníci, od nichž se očekává, že budou předepisovat, používat nebo dohlížet na podávání přípravku Piasky, musí zajistit, že obdrželi a seznámili se s příručkou pro zdravotnické pracovníky. Zdravotničtí pracovníci budou každoročně dostávat připomínku, aby zajistili, že očkování pacientů je aktuální. Předepisující lékaři musí pacientovi a/nebo jeho pečovateli vysvětlit a

prodiskutovat přínosy a rizika léčby přípravkem Piasky a zajistit, aby jim byla poskytnuta příručka pro pacienty/pečovatele a karta pacienta.

Zdravotníci pracovníci mají pacienty a/nebo jejich pečovatele poučit, aby u sebe vždy nosili kartu pacienta s informacemi o klíčových známkách a příznacích meningokokových infekcí a závažných alergických reakcí a aby v případě výskytu příznaků meningokokových infekcí a/nebo závažných alergických reakcí vyhledali neodkladnou lékařskou pomoc.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Krovalimab a další inhibitory C5 vážou různé epitopy na C5, a mohou tak vytvářet imunokomplexy složené z protilátek přemostěných C5, pokud jsou protilátky i C5 přítomny v oběhu. Tyto imunokomplexy, označované také jako komplexy *drug-target-drug* (DTDC), mohou obsahovat jednu nebo více jednotek C5 navázaných jak na krovalimab, tak na jiný inhibitor C5, a mají předpokládanou dobu eliminace přibližně do 8 týdnů (v případě ekulizumabu). Při převodu z inhibitorů C5 s prodlouženým poločasem, jako je ravulizumab, může eliminace imunokomplexů trvat delší dobu. U některých pacientů má tvorba těchto komplexů za následek imunokomplexové reakce III. typu (viz body 4.4 a 4.8). U pacientů převáděných z jiného inhibitoru C5 je zjištěno přechodné zvýšení clearance v důsledku tvorby imunokomplexů, které vede k rychlejší eliminaci krovalimabu. Toto přechodné zvýšení clearance však není klinicky relevantní a nevyžaduje úpravu dávky u pacientů převáděných z jiného inhibitoru C5.

Nebyly provedeny žádné speciální studie interakcí.

Neočekává se, že by krovalimab vykazoval farmakokinetické interakce s jinými léčivými přípravky ovlivňujícími metabolizující enzymy cytochromu P450 (CYP), protože mechanismy clearance imunoglobulinů G (IgG) se liší od mechanismů clearance malých molekul.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o používání krovalimabu u těhotných žen nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech neprokázaly přímé ani nepřímé nežádoucí účinky na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Je známo, že humánní IgG prochází placentou po prvním trimestru těhotenství. Krovalimab může vzhledem k mechanismu účinku vyvolat potenciální inhibici terminálního komplexu komplementu v oběhu plodu.

Použití přípravku Piasky u těhotných žen lze proto zvážit tehdy, jestliže klinický stav ženy vyžaduje léčbu krovalimabem.

Kojení

Není známo, zda se krovalimab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je známo, že humánní IgG1 se vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo přerušit léčbu přípravkem Piasky.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účinku krovalimabu na lidskou fertilitu. Studie toxicity opakovaných dávek na zvířatech neprokázaly žádný účinek na samčí ani samičí reprodukční orgány (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími zjištěnými nežádoucími účinky byly imunokomplexová reakce III. typu (18,9 % pacientů převedených z jiného inhibitoru C5 na krovallimab), infekce horních cest dýchacích (18,6 %), pyrexie (13,5 %), bolest hlavy (10,9 %) a reakce související s infuzí (10,2 %). Nejčastějšími zjištěnými závažnými nežádoucími účinky byla imunokomplexová reakce III. typu (4,0 % pacientů převedených z jiného inhibitoru C5 na krovallimab) a pneumonie (1,5 %).

Bezpečnostní výsledky pro 44 pacientů ve studii COMPOSER, kde byl medián doby léčby 4,69 let (rozmezí: 0,4 – 6,3 roku), nebyly důvodem k žádným dalším bezpečnostním obavám spojeným s dlouhodobým používáním krovallimabu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost krovallimabu u pacientů s PNH hodnotily tři studie fáze III, COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311) a COMMODORE 1 (BO42161) a jedna studie fáze I/II (COMPOSER, BP39144).

Tabulka 2 uvádí nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s používáním krovallimabu v souhrnné analýze 393 pacientů zařazených do studií fáze III, není-li uvedeno jinak. Medián doby léčby krovallimabem pro souhrnnou analýzu 393 pacientů byl 64 týdnů (rozmezí: 0,1 – 136,4 týdne).

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA. Odpovídající kategorie četnosti jednotlivých nežádoucích účinků jsou vymezeny takto: velmi časté ($\geq 1/10$ pacientů); časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientů); méně časté ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$ pacientů); vzácné ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$ pacientů); velmi vzácné ($< 1/10\,000$ pacientů). V každé kategorii četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Souhrn nežádoucích účinků vyskytujících se u pacientů léčených přípravkem Piasky

Třída orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky (MedDRA)	Četnost výskytu
Infekce a infestace	infekce horních cest dýchacích	velmi časté
	pneumonie	časté
	infekce dýchacích cest	
	infekce močových cest	
	nazofaryngitida	
	sepsy	méně časté
	septický šok	
	bakteriemie	
	pyelonefritida	
Poruchy imunitního systému	imunokomplexová reakce III. typu*	velmi časté
	hypersenzitivita	časté
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	velmi časté
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha	časté
	průjem	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka	časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie	časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie	velmi časté
	astenie	časté
	únava	
	reakce v místě vpichu	méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	reakce související s infuzí	velmi časté
	reakce související s injekcí	časté

* Imunopatologická reakce založená na tvorbě imunokomplexů III. typu (označovaná také jako imunokomplexová reakce III. typu) se omezuje na pacienty převáděné z jiného inhibitoru C5 na krovallimab nebo z krovallimabu na jiný inhibitor C5. Četnost výskytu imunokomplexových reakcí III. typu je hlášena pro podskupinu pacientů v počtu n = 201, kteří byli převedeni z jiného inhibitoru C5 na krovallimab; míry výskytu byly stanoveny výpočtem s tímto počtem pacientů n = 201 ve jmenovateli. Viz níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunokomplexové reakce III. typu (viz body 4.4 a 4.5)

Ve studiích fáze III se u 19,4 % (39 z 201) pacientů, kteří byli převedeni z ekulizumabu nebo ravulizumabu na krovalimab, vyskytla imunokomplexová reakce III. typu (hlášená jako imunopatologická reakce založená na tvorbě imunokomplexů III. typu). U 2 z těchto 39 pacientů se vyskytla druhá imunokomplexová reakce III. typu po vysazení krovalimabu a převodu na ravulizumab. Nejčastějšími hlášenými známkami a příznaky byla artralgie a vyrážka a další hlášené příznaky zahrnují pyrexii, bolest hlavy, myalgie, bolest břicha, astenii/únavu a axonální neuropatii. Medián doby do nástupu imunokomplexové reakce III. typu u pacientů převedených z ekulizumabu nebo ravulizumabu na krovalimab byl 1,6 týdne (rozmezí: 0,7 – 4,4 týdne); u 5,1 % (2 ze 39) pacientů se imunokomplexová reakce III. typu vyskytla s nástupem po více než 4 týdnech. Většina případů imunokomplexové reakce III. typu byla přechodná s mediánem délky trvání 1,7 týdne (rozmezí: 0,4 – 34,1 týdne). Většina pacientů měla příhodu stupně 1 nebo 2 (23 ze 39 pacientů) a příhody stupně 3 se vyskytly u 8 % (16 ze 39) pacientů léčených krovalimabem po převodu z ekulizumabu nebo ravulizumabu. Většina příhod se vyřešila beze změny studijní léčby krovalimabem.

Ve studii COMPOSER byla u 2 z 26 pacientů, kteří byli převedeni z ekulizumabu na krovalimab, hlášena vždy 1 nežádoucí příhoda -imunokomplexové reakce III. typu. Tyto příhody byly lehké/středně těžké a nezávažné. U dalšího jednoho pacienta se vyskytla lehká imunokomplexová reakce III. typu po vysazení krovalimabu a převodu na jiný inhibitor C5.

Imunogenita

Stav ADA byl hodnotitelný u 392 pacientů ze dvou randomizovaných studií fáze III (COMMODORE 1 a COMMODORE 2) a jedné jednoramenné studie fáze III (COMMODORE 3). Z těchto 392 pacientů bylo 118 (30,1 %) ADA pozitivních. Mezi ADA pozitivními a ADA negativními pacienty nebyly zjištěny žádné rozdíly v míře výskytu nežádoucích účinků zpravidla souvisejících s imunogenitou (jako jsou reakce související s infuzí, reakce v místě vpichu nebo hypersenzitivita) (viz bod 5.1)

Imunogenita vedoucí ke ztrátě expozice a účinnosti

U pacientů se mohou tvořit protilátky proti ADA, které mohou ovlivnit expozici krovalimabu. Ze 392 pacientů s vyhodnoceným stavem ADA byla částečná nebo úplná ztráta expozice související s tvorbou ADA zjištěna u 23 pacientů (5,9 %); u 17 (4,3 %) z nich došlo ke ztrátě farmakologické aktivity související se ztrátou expozice a se ztrátou účinnosti projevující se jako přetrvávající ztráta kontroly hemolýzy u 7 pacientů (1,8 %).

V případě klinických projevů ztráty účinnosti je třeba okamžité zhodnocení lékařem (viz bod 4.4).

Reakce související s infuzí a injekcí

Ve studiích fáze III se u 10,2 % pacientů léčených krovalimabem vyskytla reakce související s infuzí. Nejčastějšími hlášenými známkami a příznaky byly bolest hlavy (7,1 %), vyrážka (0,8 %), závrať (0,8 %), bolest břicha (0,5 %), erytém (0,5 %), nauzea (0,5 %), pyrexie (0,5 %) a parestezie (0,3 %). Všechny hlášené příhody byly stupně 1 až 2.

Ve studiích fáze III se u 8,4 % pacientů léčených krovalimabem vyskytla reakce související s injekcí. Nejčastějšími hlášenými známkami a příznaky byly bolest hlavy (2,5 %), erytém v místě vpichu (1,0 %), bolest v místě vpichu (1,0 %) a vyrážka v místě vpichu (1,0 %). Většina příhod byla stupně 1 až 2.

Infekce způsobené opouzdřenými bakteriemi

Krovalimab může vzhledem k mechanismu účinku potenciálně zvyšovat riziko infekcí, zejména infekcí způsobených opouzdřenými bakteriemi včetně bakterií *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* typ A, C, W, Y a B a *Haemophilus influenzae* (viz bod 4.4).

Ve studiích fáze III byly hlášenými infekcemi způsobenými opouzdřenými bakteriemi infekce způsobené bakteriemi *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (jinak nespecifikovanými), *Haemophilus influenzae* a *Neisseria subflava*; poslední z nich vyvolala u pacienta bakteriemii.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil zjištěný u 12 pediatrických pacientů s PNH s tělesnou hmotností ≥ 40 kg (ve věku 13 – 17 let) zařazených do studií COMMODORE 1, COMMODORE 2 a COMMODORE 3 se podobal profilu zjištěnému u dospělých pacientů s PNH. K nežádoucím účinkům spojeným s krovalimabem, které byly hlášeny u pediatrických pacientů s PNH, patří infekce horních cest dýchacích (16,7 %), infekce močových cest (16,7 %), únava (16,7 %), pyrexie (16,7 %), bolest hlavy (8,3 %), reakce související s infuzí (8,3 %) a reakce související s injekcí (8,3 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Při předávkování je třeba u pacientů pečlivě sledovat výskyt známek nebo příznaků nežádoucích účinků, a případně zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, Inhibitory komplementu, ATC kód: L04AJ07.

Mechanismus účinku

Krovalimab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka z podtřídy imunoglobulinů G1 (IgG1), která se specificky váže s vysokou afinitou na složku 5 (C5) komplementového systému, inhibuje její štěpení na C5a a C5b, a tím brání tvorbě membranolýtického komplexu (MAC). Krovalimab způsobuje inhibici aktivity terminálního komplexu komplementu. U pacientů s PNH krovalimab inhibuje intravaskulární hemolýzu zprostředkovanou terminálním komplexem komplementu.

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích s pacienty s PNH byla po léčbě krovalimabem zjištěna inhibice aktivity terminálního komplexu komplementu v závislosti na koncentraci. Inhibice aktivity terminálního komplexu komplementu (CH50 měřená lipozomovou imunoanalýzou [LIA]) bylo dosaženo okamžitě na konci úvodní infuze krovalimabu a obecně trvala po celou dobu léčby krovalimabem. Podobně i průměrné koncentrace volného C5 klesly na nízké hodnoty ($< 0,0001$ g/l) ve srovnání s výchozími hodnotami a zůstaly nízké po celou dobu léčby.

Hladiny volného C5 a CH50 byly u pediatrických a dospělých pacientů léčených kroxalimabem podobné.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost kroxalimabu u pacientů s PNH hodnotila studie non-inferiority fáze III (COMMODORE 2, BO42162) a hodnocení podpořily klinické důkazy z dalších dvou studií fáze III (COMMODORE 3, YO42311 a COMMODORE 1, BO42161).

Ve všech studiích fáze III museli být pacienti očkováni proti meningokokku *Neisseria meningitidis*, a to buď během 3 let před zahájením léčby, nebo do 7 dnů po zahájení léčby kroxalimabem. Pacienti očkováni během 2 týdnů před zahájením léčby kroxalimabem nebo po zahájení studijní léčby dostávali vhodná profylaktická antibiotika od zahájení léčby přípravkem Piasky do doby nejméně 2 týdny po očkování (viz bod 4.4 uvádějící zvláštní upozornění a opatření týkající se závažné meningokokové infekce). Pacienti s infekcí meningokokem *Neisseria meningitidis* během 6 měsíců před vstupní návštěvou do prvního podání studijní léčby byli ze studií vyloučeni.

Vyloučení byli i pacienti po alogenní transplantaci kostní dřeně.

Kroxalimab byl ve studiích fáze III podáván v doporučené dávce uvedené v bodě 4.2. Po zvážení zkoušejícím lékařem byly povoleny záchranné dávky kroxalimabu 340 mg podané intravenózně, pokud se u pacienta vyskytly známky a příznaky PNH; studie však nebyly navrženy tak, aby hodnotily vliv záchranných dávek na účinnost kroxalimabu. Ekulizumab byl podáván podle místních informací pro předepisování nebo v zemích s komerčně nedostupným ekulizumabem (COMMODORE 2); ekulizumab byl pak podáván intravenózně v dávce 600 mg jednou týdně po dobu prvních 4 týdnů a následně 900 mg každé 2 týdny. Záchranné dávky ekulizumabu nebyly ve studiích povoleny.

Studie fáze III zahrnovaly primární léčebné období v délce 24 týdnů, po kterém pacienti mohli pokračovat v léčbě kroxalimabem / být převedeni na kroxalimab v prodlouženém období.

Studie pacientů s PNH bez předchozí léčby inhibítorem komplementu

COMMODORE 2 (studie BO42162)

COMMODORE 2 byla randomizovaná, otevřená, multicentrická klinická studie fáze III s aktivní kontrolou k hodnocení účinnosti a bezpečnosti kroxalimabu ve srovnání s ekulizumabem u pacientů s PNH bez předchozí léčby inhibítorem komplementu. Byli randomizováni 204 pacienti (tělesná hmotnost ≥ 40 kg) v poměru 2 : 1 k podávání kroxalimabu ($n = 135$) nebo ekulizumabu ($n = 69$). Do studie bylo dodatečně zařazeno 6 pediatrických pacientů (ve věku < 18 let a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg) v deskriptivním rameni s kroxalimabem (viz bod 5.1). Vhodní pacienti měli vysokou aktivitu onemocnění při screeningu projevující se hladinou LDH ≥ 2 násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) a přítomností jednoho nebo více známek nebo příznaků souvisejících s PNH v posledních 3 měsících: únava, hemoglobinurie, bolest břicha, dušnost (dyspnoe), anémie (hemoglobin < 10 g/dl), předchozí závažná nežádoucí vaskulární příhoda (včetně trombózy), dysfagie nebo erektilní dysfunkce; nebo předchozí transfuzí erytrocytárního koncentráту kvůli PNH.

Randomizace byla stratifikována podle poslední hodnoty LDH (≥ 2 až ≤ 4 násobek ULN nebo > 4 násobek ULN) a předchozích transfuzí ($0, > 0$ až ≤ 6 nebo > 6 transfuzních jednotek erytrocytárního koncentráту podaných během 6 měsíců před randomizací); konkrétní stratifikační kategorie byly vyváženy mezi léčebnými rameny.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky randomizované studijní populace byly obecně vyváženy mezi léčebnými rameny a jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Demografické údaje a výchozí charakteristiky ve studii COMMODORE 2 (randomizovaná populace)

Parametry	Krovalimab (n = 135)	Ekulizumab (n = 69)
Věk (roky) při diagnóze PNH průměr (SD) medián (rozmezí)	35,8 (15,5) 31,0 (11,5 – 74,7)	37,4 (16,4) 32,1 (11,2 – 76,8)
Věk (roky) při prvním podání studijní léčby* průměr (SD) medián (rozmezí) < 18 let (n, %) 18 – 64 let (n, %) ≥ 65 let (n, %)	40,5 (15,2) 36,0 (18 – 76) 0 122 (90,4 %) 13 (9,6 %)	41,9 (16,0) 38,0 (17 – 78) 2 (2,9 %) 58 (84,1 %) 9 (13,0 %)
Tělesná hmotnost 40 až < 100 kg (n, %) ≥ 100 kg (n, %)	131 (97,0 %) 4 (3,0 %)	66 (95,7 %) 3 (4,3 %)
Pohlaví mužské (n, %) ženské (n, %)	77 (57,0 %) 58 (43,0 %)	35 (50,7 %) 34 (49,3 %)
Výchozí hladina LDH (x ULN) medián (rozmezí)	7,0 (2,0 – 16,3)	7,7 (2,0 – 20,3)
Transfúze erytrocytového koncentrátu během 12 měsíců před vstupní návštěvou ano (n, %)	103 (77,4 %)	50 (73,5 %)
Počet transfúzních jednotek erytrocytárního koncentrátu během 12 měsíců před vstupní návštěvou medián (rozmezí)	3,8 (0 – 43,5)	3,0 (0 – 41,0)
Celková velikost klonu granulocytů PNH (%) medián (rozmezí)	91,4 (5,8 – 100)	93,6 (6,8 – 99,9)
Celková velikost klonu monocytů PNH (%) medián (rozmezí)	90,9 (42,5 – 99,9)	95,1 (41,5 – 99,9)
Celková velikost klonu erytrocytů PNH (%) medián (rozmezí)	25,3 (3,5 – 96,0)	44,6 (0,1 – 88,9)
Výchozí hladina hemoglobinu (g/l) medián (IQR)	85,0 (77,0 – 93,0)	87,0 (81,0 – 97,0)
Aplastická anémie v anamnéze ano (n, %)	53 (39,3 %)	26 (37,7 %)
Myelodysplastický syndrom v anamnéze ano (n, %)	6 (4,4 %)	6 (8,7 %)
Závažná vaskulární nežádoucí příhoda v anamnéze (MAVE) ano (n, %)	21 (15,6 %)	10 (14,5 %)
Výchozí léčivé přípravky** antikoagulancia (n, %) steroidy (n, %) imunosupresiva (n, %)	35 (25,9 %) 46 (34,1 %) 23 (17,0 %)	17 (24,6 %) 25 (36,2 %) 13 (18,8 %)
Známky nebo příznaky související s PNH během 3 měsíců před screeningem bolest břicha anémie dysfagie erекtilní dysfunkce únava hemoglobinurie závažná vaskulární nežádoucí příhoda (MAVE) (včetně trombózy) dušnost (dyspnoe)	21 (15,6 %) 109 (80,7 %) 8 (5,9 %) 13 (9,6 %) 113 (83,7 %) 79 (58,5 %) 9 (6,7 %) 29 (21,5 %)	11 (15,9 %) 57 (82,6 %) 2 (2,9 %) 4 (5,8 %) 63 (91,3 %) 45 (65,2 %) 5 (7,2 %) 14 (20,3 %)

Poznámka: IQR – mezikvartilové rozpětí.

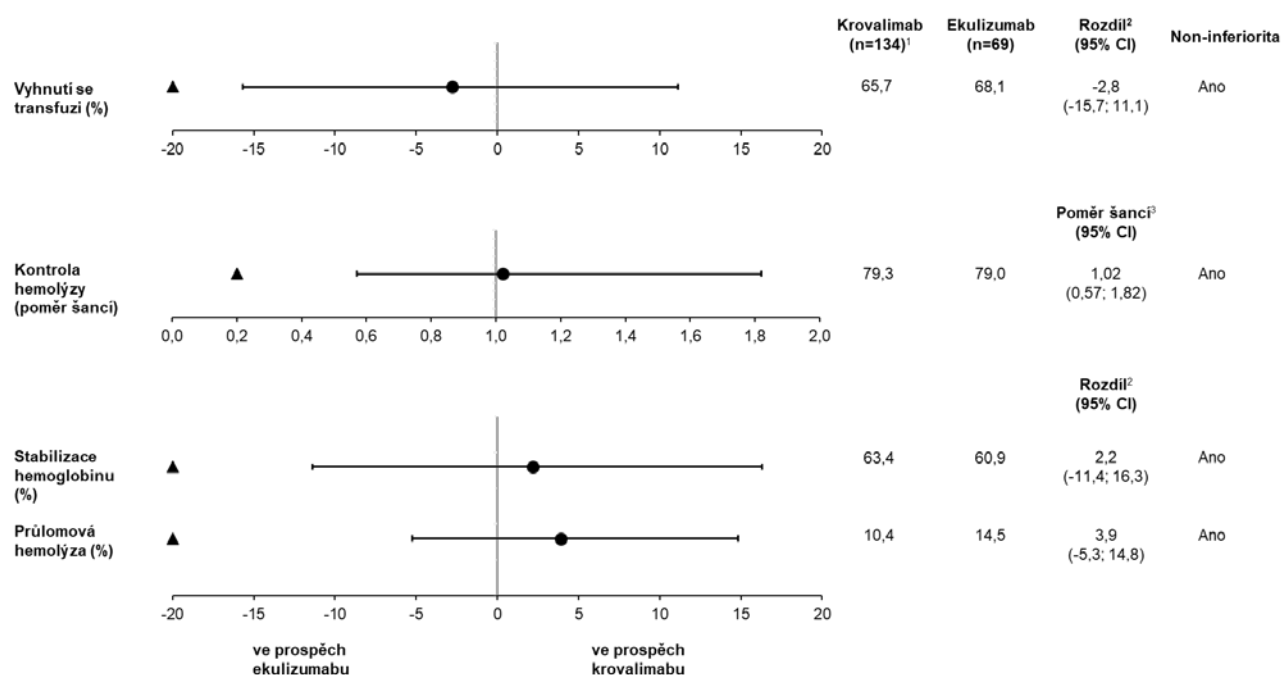
* Dva dospívající pacienti (oba ve věku 17 let) byli randomizováni do ramene s ekulizumabem před otevřením samostatného deskriptivního pediatrického ramene. Oba pacienti byli v prodlouženém období po absolvování primárního léčebného období převedeni na krovalimab; jednomu pacientovi bylo stále < 18 let, zatímco druhý pacient během primární léčby krovalimabem dosáhl věku 18 let. Viz „Pediatrická populace“ níže.

** Zahrnuje léčivé přípravky nasazené před zahájením studijní léčby a vysazené před zahájením studijní léčby nebo nadále užívané při zahájení studijní léčby.

Primárním cílem studie bylo zhodnotit účinnost krovalimabu ve srovnání s ekulizumabem na základě hodnocení non-inferiority (NI) následujících koprímárních cílových parametrů: kontrola hemolýzy měřená průměrným podílem pacientů s $LDH \leq 1,5$ násobek ULN od týdne 5 do týdne 25 a podíl pacientů, kteří se vyhnuli transfuzi, definovaný jako pacienti bez transfuze erytrocytárního koncentrátu od výchozího stavu do týdne 25. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly podíl pacientů s průlomovou hemolýzou, podíl pacientů se stabilizovaným hemoglobinem a změnu únavy (měřeno pomocí škály FACIT [*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*]-Fatigue) od výchozího stavu do týdne 25.

Krovalimab byl non-inferiorní vůči ekulizumabu z hlediska obou koprímárních cílových parametrů – kontroly hemolýzy a nezávislosti na podávání transfuze – i z hlediska sekundárních cílových ukazatelů – stabilizace hemoglobinu a průlomové hemolýzy (obrázek 1). Obrázek 2 uvádí podíl pacientů s $LDH \leq 1,5 \times$ horní hranice normálních hodnot (ULN) od výchozího měření do týdne 25.

Obrázek 1. Koprímární a sekundární cílové parametry ve studii COMMODORE 2, populace pro primární analýzu



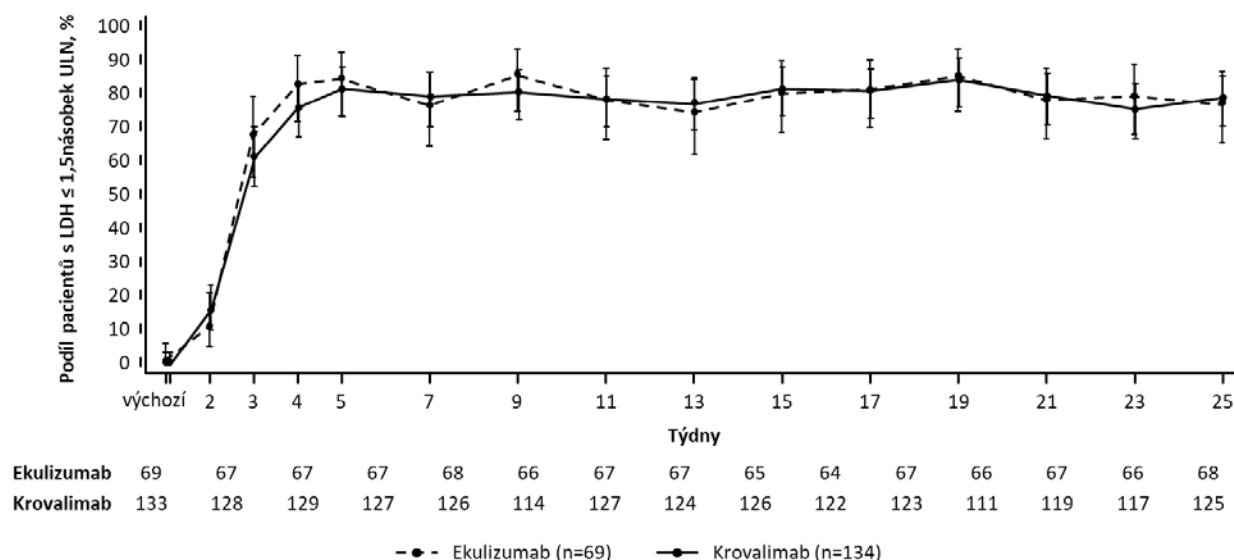
Poznámka: trojúhelníčky vyznačují meze non-inferiority a kroužky vyznačují bodové odhady.
CI – interval spolehlivosti.

¹ Jeden pacient randomizovaný k podávání krovalimabu neměl k dispozici hodnotu LDH po výchozím měření a nebyl zařazen do primární analýzy účinnosti.

² U nezávislosti na podávání transfuze a stabilizace hemoglobinu se rozdíl vypočítá jako vážený rozdíl krovalimabu mínus ekulizumab. U průlomové hemolýzy se rozdíl vypočítá jako vážený rozdíl ekulizumabu mínus krovalimab.

³ Poměr šancí stanovený výpočtem jako podíl šancí pro krovalimab a šancí pro ekulizumab.

Obrázek 2. Podíl pacientů s LDH $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ od výchozího měření do týdne 25 s 95% CI (COMMODORE 2, populace pro primární analýzu)



Studie pacientů s PNH po předchozí léčbě inhibitory komplementu C5

COMMODORE 1 (studie BO42161) – randomizovaný převod z ekulizumabu

COMMODORE 1 byla randomizovaná, otevřená, multicentrická klinická studie fáze III s aktivní kontrolou hodnotící bezpečnost, farmakodynamiku, farmakokinetiku a výzkumnou účinnost krovalimabu u pacientů převedených z jiného inhibitoru komplementu C5. Primárním cílem studie bylo zhodnocení bezpečnosti (viz bod 4.8). Bylo randomizováno osmdesát devět pacientů v poměru 1 : 1 k podávání krovalimabu (n = 45) nebo ekulizumabu (n = 44). Podmínkou zařazení pacientů do randomizovaných ramen byl převod ze schválených dávek ekulizumabu a kontrola hemolýzy při screeningu definovaná jako hladina LDH $\leq 1,5$ násobek ULN. Pacienti se závažnou vaskulární nežádoucí příhodou (MAVE) během 6 měsíců před prvním podáním studijní léčby byli vyloučeni. Randomizace byla stratifikována podle předchozích transfuzí (zda pacient dostal transfuzi erytrocytárního koncentrátu během 12 měsíců před randomizací).

Demografické údaje a výchozí charakteristiky randomizované studijní populace byly vyváženy mezi léčebnými rameny. Medián výchozí hodnoty LDH byl $1,01 \times \text{ULN}$ (rozmezí: 0,6 – 1,7) pro krovalimab a $0,96 \times \text{ULN}$ (rozmezí: 0,7 – 1,9) pro ekulizumab. Podíl pacientů s předchozí transfuzí během 12 měsíců před screeningem byl 22,7 % v rameni s krovalimabem a 25 % v rameni s ekulizumabem a průměrný počet (SD) transfuzních jednotek erytrocytárního koncentrátu byl 1,6 (3,7) a 2,3 (5,4) v rameni s krovalimabem, resp. ekulizumabem. Výchozí medián (rozmezí) velikosti PNH klonů vzhledem k celkovému počtu erytrocytů, monocytů a granulocytů pro rameno s krovalimabem vs. rameno s ekulizumabem je následující: 44,6 % (2,6 – 100) vs. 54,2 % (1,3 – 100), 88,6 % (13,8 – 100) vs. 96,4 % (7,6 – 99,9), resp. 88,1 % (5,2 – 100) vs. 95,7 % (7,9 – 99,9).

Z 89 randomizovaných pacientů byla účinnost hodnocena výzkumným způsobem u 76 pacientů (n = 39 pro krovalimab a n = 37 pro ekulizumab), kteří byli zařazeni nejméně 24 týdnů před datem uzávěrky primární analýzy. Výzkumné cílové parametry účinnosti celkově prokázaly, že u pacientů převedených z ekulizumabu na krovalimab byla zachována kontrola onemocnění. Průměrný podíl pacientů s trvalou kontrolou hemolýzy od zahájení léčby do týdne 25 byl 92,9 % [95% CI = 86,6 – 96,4] u pacientů randomizovaných ke krovalimabu a 93,7 % [95% CI = 87,3 – 97,0] u pacientů randomizovaných k ekulizumabu. Transfuzi se vyhnulo 79,5 % [95% CI = 63,1 – 90,1] pacientů randomizovaných ke krovalimabu a 78,4 % [95% CI = 61,3 – 89,6] pacientů randomizovaných k ekulizumabu.

COMMODORE 1 (studie BO42161) a COMMODORE 2 (studie BO42162) – klinicky stabilní pacienti po převodu

Podpůrné údaje u klinicky stabilních pacientů, kteří byli převedeni z ekulizumabu, byly hlášeny pro pacienty ze studií COMMODORE 1 (25 pacientů s hodnotitelnou účinností) a COMMODORE 2 (29 pacientů s hodnotitelnou účinností), kteří byli během primární léčby léčeni ekulizumabem po dobu nejméně 24 týdnů a měli LDH $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ při převodu na krovalimab.

Účinnost byla hodnocena u pacientů po expozici krovalimabu po dobu nejméně 24 týdnů (nebo kteří ukončili léčbu před absolvováním 24 týdnů léčby). Průměrný podíl klinicky stabilních pacientů po převodu léčby, kteří si udrželi kontrolu hemolýzy od počátku změny léčby až do 25. týdne změny léčby byl 98,7 % [95% CI = 96,2 – 99,5] ve studii COMMODORE 1, resp. 95,3 % [95% CI = 89,5 – 97,9] ve studii COMMODORE 2. Transfuzi se vyhnulo 80,0 % [95% CI = 58,70 – 92,39], resp. 86,2 % [95% CI = 67,43 – 95,49] klinicky stabilních pacientů po převodu léčby. Tyto výsledky u klinicky stabilních pacientů po převodu z ekulizumabu odpovídaly výsledkům u randomizovaných pacientů převedených z ekulizumabu během primární léčby ve studii COMMODORE 1.

Kromě toho si v nerandomizovaném rameni ve studii COMMODORE 1 z 19 klinicky stabilních pacientů převedených z ravulizumabu 95,8 % [95% CI: 89,11 – 98,43] udrželo kontrolu hemolýzy a 57,9 % [95% CI: 33,97 – 78,88] se vyhnulo transfuzi od výchozího stavu do týdne 25.

Imunogenita

Stejně jako u všech léčebných bílkovin může dojít k imunitní odpovědi na krovalimab.

Výsledky vyšetření imunogenity do velké míry závisí na několika faktorech včetně senzitivity a specifity vyšetření, metodiky vyšetření, zacházení se vzorkem, termínu odběru vzorku, souběžně užívaných léků a základního onemocnění. Z těchto důvodů může být porovnání výskytu protilátek vůči krovalimabu s výskytem protilátek vůči jiným přípravkům zavádějící.

Ve studii fáze III COMMODORE 2 byly zjištěny protilátky proti léku (ADA) související s léčbou u 35,0 % (49/140) dříve neléčených pacientů, kteří dostávali krovalimab, a u 38,2 % (26/68) pacientů, kteří byli převedeni z jiného inhibitoru C5 na krovalimab. Medián doby do tvorby prvních ADA po zahájení léčby byl 16,1 týdne (rozmezí: 1,1 – 72,3 týdne) u dříve neléčených pacientů a 16,6 týdne (rozmezí: 2,1 – 36,3 týdne) u pacientů po předchozí léčbě jiným inhibitorem C5. Ve studiích fáze III byl výskyt ADA souvisejících s léčbou 35,1 % (67 ze 191 pacientů) u dříve neléčených pacientů a 25,4 % (51 z 201 pacienta) u pacientů, kteří byli převedeni z jiného inhibitoru C5 na krovalimab.

Ve studiích fáze III byly mediány časových průběhů koncentrací u ADA pozitivních pacientů mírně nižší než u ADA negativních pacientů. Koncentrace i přesto zůstaly nad 100 µg/ml (prahová hodnota pro úplnou inhibici terminálního komplexu komplementu) u více než 80 % ADA pozitivních pacientů. Přítomnost ADA nebyla u většiny pacientů spojena s klinicky relevantním dopadem na farmakokinetiku, farmakodynamiku a účinnost. U 23 pacientů (5,9 %) ze 392 pacientů s vyhodnoceným stavem ADA byla ale zjištěna částečná nebo úplná ztráta expozice související s tvorbou ADA; z toho u 17 (4,3 %) ADA pozitivních pacientů došlo ke ztrátě farmakologické aktivity (na základě CH50 nebo volného C5) související se ztrátou expozice, se ztrátou účinnosti projevující se jako přetrvávající ztráta kontroly hemolýzy u 7 pacientů (1,8 %). Nebyl prokázán klinický dopad stavu ADA na bezpečnostní profil přípravku Piasky (viz body 4.4 a 4.8).

Pediatrická populace

Účinnost byla hodnotitelná u 10 pediatrických pacientů (s tělesnou hmotností ≥ 40 kg) léčených krovalimabem ve studiích COMMODORE 2 (n = 7; věk 13 – 17 let) a COMMODORE 3 (n = 3; věk 15 – 17 let).

Devět pacientů bylo dříve neléčených a 1 pacient byl převeden z ekulizumabu na krovalimab v prodlouženém období. Všichni pediatričtí pacienti dostávali stejnou dávku jako dospělí pacienti podle tělesné hmotnosti. U všech 9 dříve neléčených pacientů bylo dosaženo kontroly hemolýzy (definované jako $LDH \leq 1,5$ násobek ULN) do týdne 4, která trvala u 7 pacientů při každé návštěvě od zahájení léčby do týdne 25; u pacienta převedeného z ekulizumabu na krovalimab trvala kontrola hemolýzy celých 24 týdnů léčby v prodlouženém období. Sedm z 10 pediatrických pacientů se vyhnulo transfuzi a dosáhlo stabilizace hemoglobinu a u žádného pacienta nedošlo k průlomové hemolýze během 24týdenního léčebného období.

Léčebný účinek krovalimabu u pediatrických pacientů s PNH se obecně podobal léčebnému účinku zjištěnému u dospělých pacientů s PNH.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika krovalimabu byla charakterizována u zdravých dobrovolníků a u pacientů s PNH. Farmakokinetika byla charakterizována pomocí metod nelineární farmakokinetické analýzy se smíšenými efekty na základě údajů ze souhrnné databáze pro 9 zdravých dobrovolníků a 210 dříve neléčených pacientů a 211 pacientů převedených z předchozí léčby jiným inhibítorem C5 na krovalimab.

Časový průběh koncentrace krovalimabu nejlépe popisuje dvoukompartmentový otevřený model s rychlostní konstantou eliminace 1. řádu a rychlostní konstantou subkutánní absorpce 1. řádu. K popisu přechodného zvýšení clearance v důsledku tvorby imunokomplexů zjištěného u pacientů převedených z jiného inhibítora C5 na krovalimab byl doplněn další časově proměnný parametr clearance, který s časem exponenciálně klesá. Předpokládá se, že expozice v ustáleném stavu bude podobná pro dříve neléčené pacienty i pacienty převedené z předchozí léčby.

Absorpce

Odhadovaná rychlostní konstanta absorpce byla $0,126 \text{ dne}^{-1}$ (variační koeficient CV = 38,3 %). Odhadovaná biologická dostupnost po subkutánním podání byla 83,0 % (CV = 116 %).

Distribuce

Odhadovaný centrální distribuční objem byl 3,23 l (CV = 22,4 %) a odhadovaný periferní distribuční objem byl 2,32 l (CV = 70,6 %).

Malý distribuční objem naznačuje, že krovalimab je pravděpodobně distribuován zejména v séru a/nebo vysoce vaskularizovaných tkáních.

Biotransformace

Metabolismus krovalimabu nebyl přímo hodnocen. Protilátky IgG jsou katabolizovány hlavně lysozomální proteolýzou, po které je organismus vyloučí nebo znovu použije.

Eliminace

Odhadovaná clearance byla $0,0791 \text{ l/den}$ (CV = 20,6 %). Odhadovaný terminální poločas krovalimabu byl 53,1 dne (CV = 39,9 %), tedy delší ve srovnání s jinými humanizovanými protilátkami IgG. Takto dlouhý poločas odpovídá recyklačním vlastnostem krovalimabu.

Zvláštní populace

Nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie s krovalimabem u zvláštních populací. Bylo prokázáno, že tělesná hmotnost je významnou kovariátou a že s rostoucí tělesnou hmotností stoupá clearance a distribuční objemy a klesá expozice krovalimabu. Dávkování krovalimabu je proto založeno na tělesné hmotnosti pacienta (viz bod 4.2).

Analýzy populační farmakokinetiky u pacientů s PNH po zahrnutí tělesné hmotnosti do modelu prokázaly, že věk (13 – 85 let) ani pohlaví nemají na farmakokinetiku krovalimabu významný vliv. Další úprava dávky není nutná.

Dále bylo doloženo, že rasový / etnický původ nemá vliv na farmakokinetiku krovalimabu; údaje u černošských pacientů jsou ale omezené, a proto je nelze u této populace považovat za průkazné.

Starší pacienti

Nebyly provedeny žádné speciální studie hodnotící farmakokinetiku krovalimabu u pacientů ve věku ≥ 65 let; do klinických studií bylo ale zařazeno 46 (10,9 %) starších pacientů s PNH, z toho 35 pacientů ve věku 65 – 74 let, 10 pacientů ve věku 75 – 84 let a 1 pacient ve věku ≥ 85 let. Údaje získané v klinických studiích PNH naznačují, že expozice u pacientů ve věku ≥ 65 let je srovnatelná s expozicí u mladších pacientů v jiných věkových skupinách; vzhledem k omezenému množství údajů u pacientů ve věku ≥ 85 let ale není farmakokinetika krovalimabu u těchto subjektů známa.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné speciální studie hodnotící farmakokinetiku krovalimabu u pacientů s poruchou funkce ledvin; údaje získané v klinických studiích PNH (62 [14,7 %] pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin, 38 [9 %] pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin a 4 [1 %] pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin) ale naznačují, že expozice u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin je srovnatelná s expozicí u pacientů bez poruchy funkce ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ale bylo v klinických studiích PNH získáno jen omezené množství údajů.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné speciální studie; údaje získané v klinických studiích PNH ale naznačují, že expozice u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (46 [11 %] se stupněm stanoveným na základě hladin alaninaminotransferázy) je srovnatelná s expozicí u pacientů bez poruchy funkce jater. U pacientů s PNH se středně těžkou (0 [0 %]) až těžkou (1 [0,23 %]) poruchou funkce jater byly k dispozici omezené farmakokinetické údaje, a proto vliv středně těžké nebo těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku krovalimabu není znám a nelze poskytnout žádné doporučení pro dávkování (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Údaje o 12 pediatrických pacientech (ve věku 13 – 17 let) získané v klinických studiích PNH naznačují, že expozice u pediatrických pacientů ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností 40 kg a vyšší je srovnatelná s expozicí u dospělých pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po opakovaném podávání (včetně bezpečnostních farmakologických parametrů) a reprodukční a vývojové toxicity neprokázaly žádné zvláštní riziko související s léčbou krovalimabem pro člověka.

Genotoxicita

Nebyly provedeny žádné speciální studie ke stanovení genotoxického potenciálu krovalimabu.

Přímá interakce monoklonálních protilátek s DNA nebo jiným chromozomálním materiálem se nepředpokládá.

Karcinogenita

Nebyly provedeny žádné studie ke stanovení karcinogenního potenciálu krovalimabu. Hodnocení dostupných důkazů souvisejících s farmakodynamickými účinky a toxikologických údajů pro zvířata nenaznačují karcinogenní potenciál krovalimabu.

Reprodukční a vývojová toxicita

Opakované podávání krovalimabu březím makakům jávským během gestačního období nevyvolalo žádnou toxicitu u matek a neovlivnilo výsledek březosti. Během šestiměsíčního postnatálního období nebyly zjištěny žádné účinky na životaschopnost, růst a vývoj mláďat.

Fertilita

U makaků jávských nebyly zjištěny žádné účinky na samčí ani samičí reprodukční orgány po opakovaném podávání krovalimabu po dobu až 6 měsíců. Nebyly provedeny samostatné studie fertility na zvířatech s krovalimabem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Kyselina asparagová
Arginin-hydrochlorid
Poloxamer 188
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Před podáním lze neotevřenou injekční lahvičku přípravku Piasky v případě potřeby uchovávat při pokojové teplotě mimo chladničku a poté je vrátit do chladničky. Při teplotních výkyvech nad rámec 2 °C – 8 °C lze neotevřenou injekční lahvičku uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) v krabici po celkovou dobu nepřesahující 7 dnů. Pokud je uchovávána mimo chladničku při pokojové teplotě po dobu delší než 7 dnů, zlikvidujte ji.

Naředěný roztok k intravenózní infuzi

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok k intravenózní infuzi použit okamžitě, pokud způsob ředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Naředěný roztok, který byl připraven za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek, lze uchovávat v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C a při pokojové teplotě (do 30 °C). Podrobné podmínky uchovávání připraveného infuzního roztoku v závislosti na typu použitých infuzních vaků uvádí tabulka 4.

Tabulka 4: Podmínky pro uchovávání infuzního roztoku připraveného za aseptických podmínek

Infuzní vaky	Podmínky pro uchovávání
PO/PE/PP	Až 30 dnů při teplotě 2 °C až 8 °C a s ochranou před světlem a až 24 hodin při pokojové teplotě (do 30 °C) za okolního světla. Chraňte před přímým slunečním zářením.
PVC	Až 12 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C a s ochranou před světlem a až 12 hodin při pokojové teplotě (do 30 °C) za okolního světla. Chraňte před přímým slunečním zářením.

PO – polyolefin; PE – polyethylen; PP – polypropylen; PVC – polyvinylchlorid.

Neředěný roztok pro subkutánní injekci

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 – 8 °C, pokud příprava neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Je-li přípravek Piasky natažen z injekční lahvičky do injekční stříkačky za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek, lze léčivý přípravek v uzavřené injekční stříkačce uchovávat v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C a s ochranou před světlem po dobu až 14 dnů a po dobu až 24 hodin při pokojové teplotě (do 30 °C) za okolního světla.

Roztok přípravku Piasky musí být chráněn před přímým slunečním zářením.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřená injekční lahvička

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky pro uchovávání naředěného roztoku k intravenózní infuzi a neředěného roztoku pro subkutánní injekci viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční/infuzní roztok v jednorázové injekční lahvičce se 2 ml (sklo třídy I) se zátkou (pryž) a uzávěrem (hliník).

Jedna krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvička s přípravkem Piasky je určena pouze k jednorázovému použití.

Přípravek Piasky se používá ředěný k intravenózní infuzi nebo neředěný k subkutánní injekci.

Před podáním je třeba vizuálně zkontrolovat, zda přípravek Piasky neobsahuje žádné pevné částice nebo nezměnil barvu. Přípravek Piasky je čirý až silně opalizující a téměř bezbarvý až hnědožlutý roztok. Přípravek Piasky, který má zakalený vzhled, změnil barvu nebo obsahuje pevné částice, je třeba zlikvidovat.

Intravenózní podání

Přípravek Piasky musí připravit zdravotnický pracovník aseptickou technikou. Před podáním musí být roztok přípravku Piasky naředěn roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %). Infuzní souprava použitá k podání musí obsahovat 0,2µm in-line filtr.

K intravenóznímu podání musí být použita samostatná infuzní linka.

Ředění

1. Pomocí sterilní injekční stříkačky natáhněte z injekční lahvičky požadovaný objem přípravku Piasky (viz tabulka 5) a přeneste jej do infuzního vaku k naředění. K dosažení požadovaného objemu přípravku Piasky, který má být přenesen do infuzního vaku, je třeba použít více injekčních lahviček. Případný zbytek přípravku v injekční lahvičce zlikvidujte.

Ředění přípravku Piasky v infuzních vacích obsahujících infuzní roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) musí být v intervalu 4 – 15 mg/ml (konečná koncentrace po naředění).

Lze použít intravenózní infuzní vaky o objemu 100 ml nebo 250 ml.

Tabulka 5: Příklad stanovení objemu dávky

Dávka (mg)	Koncentrace ve vaku (mg/ml)	Objem přípravku Piasky v 0,9% roztoku chloridu sodného* (ml)	Objem infuzního vaku (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

* Jedna 340mg injekční lahvička obsahuje nominální objem náplně 2,0 ml.

2. Zvolna překlopte infuzní vak, aby se obsah jemně promísil. Vakem netřepejte.
3. Zkontrolujte, zda infuzní vak neobsahuje žádné pevné částice. V opačném případě obsah vaku zlikvidujte.
4. Infuzní linku je nutné propláchnout, aby bylo zajištěno úplné podání celé dávky.

Nebyly zjištěny žádné inkompatibility mezi přípravkem Piasky ve styku s infuzními vaky z polyvinylchloridu (PVC) nebo polyolefinů (PO), jako je polyetylen (PE) a polypropylen (PP). Inkompatibility nebyly zjištěny ani ve styku s infuzními soupravami a infuzním příslušenstvím z PVC, PE, polyuretanu (PU), polybutadienu (PBD), akrylonitrilbutadienstyrenu (ABS), polykarbonátu (PC) nebo polytetrafluorethylenu (PTFE).

Podmínky uchovávání infuzních vaků viz bod 6.3.

Subkutánní podání

Přípravek Piasky je třeba použít neředěný a má být připraven aseptickou technikou. K odběru roztoku Piasky z injekční lahvičky a k subkutánnímu podání je zapotřebí injekční stříkačka, přenosová jehla a injekční jehla.

Jedna injekce má objem 2 ml; to odpovídá 340 mg. Ke každé injekci je třeba použít injekční stříkačku o objemu 2 ml nebo 3 ml. Dávka 680 mg je dosažena podáním dvou subkutánních injekcí 340 mg po sobě. Dávka 1 020 mg je dosažena podáním tří subkutánních injekcí 340 mg po sobě.

Injekční stříkačka o objemu 2 ml nebo 3 ml

Kritéria: průhledná polypropylenová nebo polykarbonátová injekční stříkačka s hrotem Luer-Lock (není-li v daném místě k dispozici, lze použít injekční stříkačku s hrotem Luer-Slip), sterilní, jednorázová, bez latexu a nepyrogní.

Přenosová jehla

Kritéria: nerezová ocel, sterilní, nejlépe o velikosti 18G s jednoduchým zkosením pod úhlem přibližně 45 stupňů, aby se snížilo riziko poranění jehlou, nebo standardní jehla o velikosti 21G jako alternativa, jednorázová, bez latexu a nepyrogní. Doporučuje se přenosová jehla bez filtru.

Injekční jehla

Kritéria: hypodermická jehla, nerezová ocel, sterilní, velikost 25G, 26G nebo 27G, délka 9 – 13 mm, jednorázová, bez latexu a nepyrogní, nejlépe včetně bezpečnostního krytu jehly.

Další informace k podání viz bod 4.2.

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

Při používání a likvidaci injekčních stříkaček a jiných ostrých zdravotnických prostředků je třeba přísně dodržet následující pokyny:

- Jehly a injekční stříkačky nesmí být nikdy použity opakovaně ani sdíleny s jinými osobami.
- Všechny použité jehly a injekční stříkačky uložte do nádoby na použité jehly (jednorázové nádoby odolné proti propíchnutí).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1848/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. srpna 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Německo

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

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

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

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

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

• **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku Piasky na trh v každém členském státě EU se držitel rozhodnutí o registraci musí dohodnout s příslušným národním orgánem na obsahu a formátu edukačních materiálů a výzev k očkování/přeočkování.

Cílem edukačních materiálů je informovat zdravotnické pracovníky o rizicích přípravku Piasky a o tom, jak minimalizovat a ošetřit bezpečnostní problémy pomocí vhodného očkování, a informovat pacienty/pečovatele o známkách a příznacích rizik a o tom, jak mají nejlépe postupovat při projevech těchto rizik a kdy se mají okamžitě obrátit na jejich ošetřujícího lékaře.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státu EU, kde je přípravek Piasky uváděn na trh, všichni pracovníci ve zdravotnictví a pacienti/pečovatelé, u nichž se očekává, že budou přípravek předepisovat nebo používat, měli zajištěn přístup k následujícímu edukačnímu balíčku:

- příručka pro zdravotnické pracovníky
- příručka pro pacienta/pečovatele
- karta pacienta
- výzvy k očkování/přeočkování určené pro zdravotnické pracovníky

Příručka pro zdravotnické pracovníky bude obsahovat informace o závažných infekcích, meningokokové infekci a závažné hemolýze po vysazení krovalimabu u pacientů s PNH a může zahrnovat:

- podrobnosti o tom, jak minimalizovat bezpečnostní riziko pomocí vhodného očkování, monitorování a léčby
- hlavní informace, které je třeba sdělit při poradě pacientovi
- pokyny, jak postupovat v případě možných nežádoucích účinků
- poznámky o důležitosti hlášení nežádoucích účinků.

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit každoroční zasílání výzvy předepisujícím lékařům a/nebo lékárníkům, kteří předepisují/vydávají krovalimab, aby zajistili, že pacienti, kteří dostávají krovalimab, byli očkováni (pomocí tetravalentní vakcíny) proti infekci meningokokem *Neisseria meningitidis*.

Příručka pro pacienta/pečovatele bude obsahovat informace o závažných infekcích, reakcích souvisejících s infuzí a reakcích souvisejících s injekcí, meningokokové infekci a závažné hemolýze po vysazení krovalimabu u pacientů s PNH a může zahrnovat:

- popis známek a příznaků rizik
- popis toho, jak nejlépe postupovat, pokud se objeví známky a příznaky těchto rizik
- popis toho, kdy je třeba vyhledat akutní lékařskou pomoc, pokud se objeví známky a příznaky těchto rizik
- poznámky o důležitosti hlášení nežádoucích účinků.

Pacienti obdrží kartu, kterou mají mít neustále při sobě, s informacemi o hlavních známkách a příznacích meningokokových infekcí a závažných alergických reakcí a s pokyny, že mají vyhledat akutní lékařskou péči, pokud se u nich objeví příznaky meningokokových infekcí a/nebo závažných alergických reakcí.

Karta pacienta dále zahrnuje upozornění pro zdravotnické pracovníky ošetřující pacienta na to, že pacient dostává krovalimab.

Hlavními prvky karty pacienta jsou:

- popis hlavních známek a příznaků meningokokových infekcí a závažných alergických reakcí
- prohlášení, že karta pacienta má být uchovávána po dobu 11 měsíců po podání poslední dávky krovalimabu
- popis známek a příznaků rizik, při jejichž objevení je třeba vyhledat akutní lékařskou pomoc
- kontaktní údaje ošetřujícího lékaře.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Piasky 340 mg injekční/infuzní roztok
krovalimab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička se 2 ml obsahuje 340 mg krovalimabu.
Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 170 mg krovalimabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin, kyselina asparagová, arginin-hydrochlorid, poloxamer 188, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční/infuzní roztok
340 mg/2 ml
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Injekční lahvičkou netřepejte
K intravenóznímu podání po naředění nebo subkutánnímu podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Pouze k jednorázovému použití

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

Další informace o teplotních výkyvech naleznete v příbalové informaci

Zaškrtněte jedno políčko za každý den uchovávání mimo chladničku, doba nesmí překročit 7 dnů

Chraňte před mrazem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1848/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

piasky 340 mg/2 ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

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

Piasky 340 mg injekce/infuze
krovalimab
i.v. podání po naředění/s.c. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

340 mg/2 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Piasky 340 mg injekční/infuzní roztok krovalimab

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

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

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

Lékař Vám kromě této příbalové informace vydá také „**kartu pacienta**“, která uvádí známky meningokokové infekce a sepse:

- mějte ji neustále při sobě během léčby a
- po dobu 11 měsíců po poslední dávce přípravku Piasky.

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Piasky a k čemu se používá

Co je přípravek Piasky

Přípravek Piasky obsahuje léčivou látku krovalimab. Patří do skupiny léků s názvem „monoklonální protilátky“, což jsou bílkoviny, které jsou připraveny tak, aby se vázaly na konkrétní cíl v organismu. Přípravek Piasky se také nazývá inhibitor složky 5 komplementu (C5).

K čemu se přípravek Piasky používá

Přípravek Piasky se používá k léčbě onemocnění nazývaného paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH). Používá se u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností 40 kg a více, včetně pacientů s hemolýzou (rozpadem červených krvinek) a klinickými příznaky naznačujícími vysokou aktivitu onemocnění a pacientů, jejichž onemocnění je stabilní po léčbě inhibitorem C5 nejméně posledních 6 měsíců.

PNH může způsobit, že imunitní systém napadne červené krvinky v organismu a způsobí hemolýzu, která může vyvolat:

- příznaky anémie (chudokrevnosti, nízké hladiny červených krvinek), jako je pocit únavy nebo nedostatek energie a tmavá moč
- bolest břicha
- poruchu polykání
- poruchu dosažení nebo udržení erekce (erektilní dysfunkce)
- poruchu funkce ledvin
- tvorbu krevních sraženin s příznaky, jako je postupující otok jedné dolní končetiny nebo dušnost při činnostech, které nejsou namáhavé.

Pacienti s PNH mohou vyžadovat pravidelné krevní transfuze.

Jak přípravek Piasky působí

Léčivá látka v přípravku Piasky, krovalimab, se váže na bílkovinu komplement 5 (C5), která je součástí obranného (imunitního) systému organismu s názvem „komplementový systém“. Tím blokuje aktivaci C5, a brání tak imunitnímu systému v napadení a poškození červených krvinek, a tím i jejich následnému rozpadu. Tak přispívá k omezení příznaků PNH a počtu potřebných krevních transfuzí.

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

Nepoužívejte přípravek Piasky

- jestliže jste alergický(á) na krovalimab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže máte meningokokovou infekci (závažná infekce způsobená bakterií *Neisseria meningitidis*, která může postihnout mozkomíšní blány a může se rozšířit krví do celého těla)
- jestliže jste nebyl(a) očkovan(a) proti meningokokové infekci, pokud nebudete preventivně užívat antibiotika do 2 týdnů po tomto očkování.

Nepoužívejte přípravek Piasky, jestliže se Vás týká cokoli z výše uvedeného. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Piasky se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Vy a/nebo Váš pečovatel také obdržíte příručku pro pacienta/pečovatele, která obsahuje další informace o přípravku Piasky.

Závažné meningokokové infekce

Přípravek Piasky může zvýšit riziko meningokokových infekcí způsobených bakterií *Neisseria meningitidis*, protože blokuje část imunitního systému. Patří k nim závažné infekce, jako je sepse/septikémie (otrava krve) a meningitida (zánět mozkomíšních blán).

- Okamžitě informujte lékaře, pokud se u Vás vyskytnou kterékoli z následujících možných známek meningokokové infekce:
 - horečka
 - pocit na zvracení (nauzea)
 - zvracení
 - bolest hlavy
 - zmatenost nebo podrážděnost
 - ztuhlá šíje nebo záda
 - bolest svalů se známky nebo příznaky podobnými chřipce
 - citlivost očí na světlo
 - vyrážka nebo skvrny na kůži.

Před zahájením léčby přípravkem Piasky se poradte s lékařem, abyste zajistil(a), že máte aktuální očkování proti meningokokovým infekcím – musíte být plně očkován(a) nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem Piasky. I když jste byl(a) v dětství očkován(a), lékař může rozhodnout o tom, že potřebujete přeočkovat.

Jestliže nejste plně očkován(a), ale potřebujete přípravek Piasky okamžitě, musíte dostat vakcínu co nejdříve. Lékař Vám předepíše antibiotika na dobu od zahájení léčby přípravkem Piasky do 2 týdnů po očkování ke snížení rizika infekce.

Očkování nemusí pokaždé zabránit tomuto typu infekce. Lékař může rozhodnout, že potřebujete další opatření k zabránění infekce.

Karta pacienta

Lékař Vám vydá „**kartu pacienta**“, která uvádí známky meningokokové infekce a sepse:

- mějte ji neustále při sobě během léčby přípravkem Piasky a
- po dobu 11 měsíců po poslední dávce přípravku Piasky.

Jiné závažné infekce

Přípravek Piasky může zvýšit i riziko jiných závažných infekcí, jako jsou infekce způsobené bakteriemi *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*.

- Informujte lékaře, pokud se u Vás vyskytnou kterékoli z následujících možných známek infekce:
 - horečka
 - kašel
 - bolest na hrudi
 - únava
 - dušnost
 - bolestivá vyrážka
 - bolest v hrdle
 - pálivá bolest při močení
 - pocit slabosti nebo celkový pocit nemoci

Před zahájením léčby přípravkem Piasky se poradte s lékařem, abyste zajistil(a), že máte aktuální očkování proti infekcím způsobeným bakteriemi *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae* – musíte být plně očkován(a) nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem Piasky. I když jste byl(a) v dětství očkován(a), lékař může rozhodnout o tom, že potřebujete přeočkovat.

Jestliže nejste plně očkován(a), ale potřebujete přípravek Piasky okamžitě, musíte dostat vakcínu co nejdříve. Lékař Vám předepíše antibiotika na dobu od zahájení léčby přípravkem Piasky do 2 týdnů po očkování ke snížení rizika infekce.

Lékař může doporučit, abyste před léčbou absolvoval(a) jiná očkování. Před léčbou se poradte s lékařem.

Reakce způsobená převodem z jiného inhibitoru C5

Před léčbou přípravkem Piasky informujte lékaře o případné předchozí léčbě jakýmkoli jiným inhibitoru C5. Během prvních 30 dnů po převodu z jiného inhibitoru C5 na přípravek Piasky se u Vás totiž může vyskytnout takzvaná imunokomplexová reakce III. typu. Může se to stát i po ukončení léčby přípravkem Piasky a převodu na jiný inhibitor C5.

- Informujte lékaře, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z projevů tohoto typu reakce, jako je
 - bolest kloubů nebo jiné potíže se svaly, kostmi a tkáněmi
 - necitlivost a mravenčení nebo pocit píchání zejména v rukou a chodidlech

- vyrážka nebo jiné kožní potíže
- horečka

Reakce na infuzi a reakce na injekci

Při podání přípravku Piasky intravenózní infuzí (kapačkou do žíly) nebo subkutánní injekcí (injekcí pod kůži) se u Vás mohou vyskytnout reakce na infuzi nebo reakce na injekci. Okamžitě informujte lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás vyskytne kterákoli z následujících možných známek reakce na infuzi nebo reakce na injekci:

- bolest hlavy
- bolest v bedrech
- bolest v místě infuze a jinde
- otok
- tvorba podlitiny nebo krvácení
- zarudlá kůže
- svědění a vyrážka

Můžete mít i alergické reakce na podanou infuzi nebo injekci. Okamžitě informujte lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás vyskytne kterákoli z následujících známek závažných alergických reakcí:

- svírání na hrudi nebo sípavý dech
- dušnost
- horečka nebo třesavka
- těžká závrať nebo točení hlavy
- otok rtů, jazyka, obličeje
- svědění kůže, kopřivka nebo vyrážka

Pokud u Vás dojde k reakci na infuzi nebo reakci na injekci včetně alergické reakce, porad'te se s lékařem nebo zdravotní sestrou, zda máte pokračovat v léčbě přípravkem Piasky.

Ukončení léčby přípravkem Piasky

Pokud přestanete přípravek Piasky používat a nebudete převeden(a) na jinou léčbu PNH, okamžitě se obraťte na lékaře, jestliže se u Vás vyskytnou příznaky, které jsou známkami intravaskulární hemolýzy (rozpad červených krvinek v krevních cévách) včetně:

- příznaků anémie (nízké hladiny červených krvinek), jako je pocit únavy nebo nedostatku energie a tmavá moč
- bolesti břicha
- poruchy polykání
- poruchy dosažení nebo udržení erekce (erektilní dysfunkce)
- poruchy funkce ledvin
- krevních sraženin s příznaky, jako je zhoršující se otok jedné dolní končetiny nebo dušnost při výkonu činností, které nejsou namáhavé

Tvorba protilátek (imunogenita)

Imunitní systém může tvořit protilátky (bílkoviny, které si organismus vytváří k ochraně proti nežádoucím látkám) proti krovallimabu, které mohou vést ke zhoršení odpovědi nebo ztrátě odpovědi na přípravek Piasky. Při výskytu kteréhokoliv z následujících příznaků se okamžitě obraťte na lékaře:

- příznaky anémie (nízké hladiny červených krvinek), jako je pocit únavy nebo nedostatku energie a tmavá moč
- bolest břicha
- porucha polykání

- porucha dosažení nebo udržení erekce (erektilní dysfunkce)
- porucha funkce ledvin
- krevní sraženiny s příznaky, jako je zhoršující se otok jedné dolní končetiny nebo dušnost při výkonu činností, které nejsou namáhavé

Děti a dospívající

Nepodávejte přípravek Piasky dětem ve věku do 12 let ani dětem, které váží méně než 40 kg. U této skupiny nebyl dosud hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Piasky

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

Zejména musíte lékaře informovat o případné současné nebo předchozí léčbě jakýmkoli jiným inhibítozem C5. Může u Vás totiž dojít k dočasné takzvané imunokomplexové reakci III. typu (viz „Upozornění a opatření“).

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Nejsou dostupné žádné informace o použití přípravku Piasky během těhotenství a účinky na nenarozené dítě nejsou známy. Lékař s Vámi probere možná rizika používání přípravku Piasky během těhotenství.

Jestliže kojíte, není známo, zda přípravek Piasky přechází do lidského mateřského mléka, ale vzhledem k jeho vlastnostem se předpokládá, že do mléka přechází. Lékař s Vámi probere možná rizika používání přípravku Piasky v období kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

3. Jak se přípravek Piasky používá

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

Vakcíny podané před použitím přípravku Piasky

Nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem Piasky Vám lékař podá vakcínu proti meningokokovým infekcím, jestliže jste dosud nebyl(a) takovou vakcínou očkován(a) nebo jestliže nemáte aktuální očkování.

Pokud zahájíte léčbu přípravkem Piasky méně než 2 týdny po podání této vakcíny, lékař Vám ke snížení rizika infekce předepíše antibiotika nejméně na 2 týdny po očkování.

Jak se přípravek Piasky používá

Přípravek Piasky se podává intravenózní infuzí (kapačkou do žíly) nebo injekcí pod kůži (subkutánní injekce).

První dávku Vám podá zdravotnický pracovník intravenózní infuzí. Další dávky se podávají subkutánní injekcí. Po zaučení si můžete subkutánní injekci přípravku Piasky podávat sám (sama) nebo Vám ji může podávat pečovatel doma bez lékařského dozoru.

Lékař nebo zdravotní sestra Vás nebo pečovatele poučí, jak se tento přípravek připravuje a jak se podávají subkutánní injekce. Pečlivě si přečtěte a dodržujte pokyny uvedené v **návodu k použití** na konci této příbalové informace.

Kdy se přípravek Piasky používá

První dávku Vám podá ve dni 1 zdravotnický pracovník. To bude první nasycovací dávka, která je vyšší než dávky podané později během léčby. Následné nasycovací dávky se podávají ve dni 2, 8, 15 a 22.

Dále se přípravek Piasky podává ve dni 29, a poté každé 4 týdny subkutánní injekcí. To budou udržovací dávky.

Jestliže jste již dříve dostal(a) jiný inhibitor komplementu k léčbě PNH, první nasycovací dávka přípravku Piasky má být podána v době, kdy byste měl(a) dostat další dávku tohoto přípravku.

Jaké množství přípravku Piasky se používá

Lékař Vám předepíše dávku a léčebný plán podle Vaší tělesné hmotnosti.

Jestliže vážíte 40 kg nebo více, ale méně než 100 kg:

- první nasycovací dávka ve dni 1 bude 1 000 mg podaných intravenózní infuzí po dobu 60 minut
- následné nasycovací dávky ve dni 2, 8, 15 a 22 budou 340 mg podaných jednou subkutánní injekcí
- udržovací dávka bude 680 mg podaných dvěma subkutánními injekcemi ve dni 29, a poté každé 4 týdny.

Jestliže vážíte 100 kg nebo více:

- první nasycovací dávka ve dni 1 bude 1 500 mg podaných intravenózní infuzí po dobu 90 minut
- následné nasycovací dávky ve dni 2, 8, 15 a 22 budou 340 mg podaných jednou subkutánní injekcí
- udržovací dávka bude 1 020 mg podaných třemi subkutánními injekcemi ve dni 29, a poté každé 4 týdny.

Udržovací dávka se může změnit, jestliže se během léčby přípravkem Piasky změní Vaše tělesná hmotnost. Jestliže Vaše tělesná hmotnost přesáhne nebo klesne pod 100 kg, oznamte to lékaři. Lékař nebo zdravotní sestra budou Vaši tělesnou hmotnost průběžně kontrolovat.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Piasky, než jste měl(a)

Máte-li za to, že jste použil(a) více přípravku Piasky, než Vám bylo předepsáno, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Piasky

Je velice důležité používat přípravek Piasky, jak bylo předepsáno, aby byla léčba plně účinná.

- Jestliže vynecháte návštěvu, na které Vám má lékař nebo zdravotní sestra podat injekce, neprodleně si dohodněte další návštěvu.

- Jestliže si Vy zapomenete nebo Váš ošetřovatel zapomene podat celou dávku přípravku Piasky nebo její část, podejte vynechanou dávku nebo vynechanou část dávky co nejdříve, a pak pokračujte další dávkou v normálním plánovaném dni. Nepodávejte dvojnásobnou dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Piasky

Bez porady s lékařem léčbu přípravkem Piasky neukončujte, protože přípravek může při ukončení léčby přestat působit. To může způsobit návrat nebo zhoršení příznaků PNH.

4. Možné nežádoucí účinky

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

Lékař s Vámi ještě před zahájením léčby probere možné nežádoucí účinky a vysvětlí Vám rizika a přínosy přípravku Piasky.

Přípravek Piasky může vyvolat některé nežádoucí účinky, o kterých musíte neprodleně informovat lékaře.

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky je **meningokoková infekce** a **závažná alergická reakce**.

- Pokud se u Vás vyskytne kterákoli z následujících známek **meningokokové infekce**, okamžitě to sdělte lékaři:
 - horečka
 - pocit na zvracení nebo zvracení
 - bolest hlavy
 - zmatenost nebo podrážděnost
 - ztuhlá šíje nebo záda
 - bolest svalů s příznaky podobnými chřipce
 - citlivost očí na světlo
 - kožní vyrážka nebo skvrny
- Pokud se u Vás vyskytne kterákoli z následujících známek **závažné alergické reakce**, okamžitě to sdělte lékaři:
 - svírání na hrudi nebo sípavý dech
 - dušnost
 - horečka nebo mrazení
 - těžká závrať
 - točení hlavy
 - otok rtů, jazyka, obličeje
 - svědění kůže, kopřivka nebo vyrážka

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

- horečka
- reakce způsobená převodem z jiného inhibitoru C5 (imunokomplexová reakce III. typu; příznaky mohou zahrnovat zarudlou kůži, svědění nebo bolest)
- nosní a krční infekce (infekce horních cest dýchacích); příznaky mohou zahrnovat rýmu, kýchání, bolest v hrdle a kašel
- reakce na infuzi
- bolest hlavy

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- alergické reakce (hypersenzitivita)
- infekce močových cest
- plicní infekce (zánět plic)
- reakce na injekci
- bolest v hrdle a rýma (zánět nosohltanu)
- bolest kloubů (artralgie)
- bolest břicha
- průjem
- krajní únava / slabost (astenie)
- únava
- vyrážka
- infekce dýchacích cest

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- bakteriální infekce (bakteriemie)
- infekce ledvin (pyelonefritida)
- těžká reakce na infekci (sepsy), která může být provázena výrazným snížením krevního tlaku (septický šok)
- reakce v místě vpichu injekce

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z výše uvedených dalších nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Pokud některým z výše uvedených nežádoucích účinků nerozumíte, požádejte lékaře o vysvětlení.

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Piasky uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Před podáním lze neotevřené injekční lahvičky přípravku Piasky v případě potřeby uchovávat při pokojové teplotě mimo chladničku a poté je vrátit do chladničky. Při teplotních výkyvech nad rámec 2 °C – 8 °C lze neotevřené injekční lahvičky v krabičce uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) po celkovou dobu nepřesahující 7 dnů. Můžete zaškrtnout jedno políčko na vnitřní straně krabičky za každý den uchovávání přípravku Piasky mimo chladničku. Pokud je uchováván mimo chladničku při pokojové teplotě po dobu delší než 7 dnů, zlikvidujte ho.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Injekční stříkačky naplněné tímto přípravkem neuchovávejte. Injekční stříkačky s přípravkem Piasky musí být okamžitě použity.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje pevné částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Podrobnosti jsou uvedeny v návodu k použití. Pečlivě si jej přečtěte, než budete používat injekční lahvičku s přípravkem Piasky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Piasky obsahuje

- Léčivou látkou je krovalimab. Jedna skleněná injekční lahvička obsahuje 340 mg krovalimabu ve 2 ml roztoku. Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 170 mg krovalimabu.
- Dalšími složkami jsou histidin, kyselina asparagová, arginin-hydrochlorid, poloxamer 188 a voda pro injekci.

Jak přípravek Piasky vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Piasky je čirý až silně opalizující a téměř bezbarvý až hnědožlutý injekční/infuzní roztok (injekce/infuze).

Jedno balení přípravku Piasky obsahuje 1 skleněnou injekční lahvičku se 2 ml.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**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

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel.: +385 1 4722 333

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel.: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Italia

Roche S.p.A.

Tel.: +39 - 039 2471

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

7. Návod k použití

Před použitím injekční lahvičky

Před tím, než začnete nebo než pečovatel začne používat injekční lahvičku s přípravkem Piasky, a pokaždé, když dostanete nový lékařský předpis, si **přečtěte celý tento návod k použití**. Mohou se objevit nové informace. Tyto informace nenahrazují pohovor s lékařem na téma Vašeho onemocnění nebo léčby.

Lékař může rozhodnout, že si můžete podávat nebo že Vám pečovatel může podávat injekce přípravku Piasky.

- Lékař nebo zdravotní sestra Vám nebo pečovateli v tom případě ukáže, jak správně podat injekci s dávkou přípravku Piasky.
- Injekční lahvičku s přípravkem Piasky **nepoužívejte**, dokud Vás nebo pečovatele lékař nebo zdravotní sestra nepoučí o správném podání injekce.
- Injekci **nepodávejte** do žíly (intravenózní injekce).

Uchovávání a zacházení

- Injekční lahvičku s přípravkem Piasky uchovávejte v původní krabičce v chladničce při teplotě mezi 2 °C a 8 °C, dokud ji nebudete potřebovat použít.
- Jakmile jsou neotevřené injekční lahvičky v krabičce vyjmuty z chladničky, lze je uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) po celkovou dobu nepřesahující 7 dní.
- Při teplotním výkyvu nad rámec 2 °C – 8 °C, při pokojové teplotě, můžete zaškrtnout jedno políčko na vnitřní straně krabičky za každý den, kdy je přípravek Piasky uchováván mimo chladničku. Pokud je přípravek uchováván mimo chladničku při pokojové teplotě po dobu delší než 7 dnů, zlikvidujte ho.
- Uchovávejte injekční lahvičku s přípravkem Piasky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- **Po vyjmutí injekční lahvičky s přípravkem Piasky z krabičky chraňte přípravek Piasky před přímým slunečním zářením.**
- Uchovávejte injekční lahvičky s přípravkem Piasky, injekční stříkačky a jehly mimo dosah dětí.
- Každou injekční lahvičku s přípravkem Piasky, injekční stříkačku a jehlu lze použít jen jednou.
- Během používání a likvidace se nedotýkejte rukama hrotu jehly.
- **Chraňte** injekční lahvičku **před mrazem**. **Nepoužívejte** injekční lahvičku, jestliže prošla mrazem. Injekční lahvičku bezpečně vložte do obalu na použité jehly (viz 43. krok) a obraťte se na lékaře nebo lékárníka.
- **Nepoužívejte** injekční lahvičku, pokud byla uchovávána při pokojové teplotě do 30 °C déle než 7 dní. Injekční lahvičku bezpečně vložte do obalu na použité jehly (viz 43. krok) a obraťte se na lékaře nebo lékárníka.
- Injekční stříkačky naplněné přípravkem Piasky **neuchovávejte**. Injekční stříkačka naplněná přípravkem musí být okamžitě použita.
- Injekční lahvičkou **netřepejte**.
- Injekční lahvičku, injekční stříkačku ani jehly **nepoužívejte** znovu k další injekci.
- Injekční stříkačky ani jehly **nesdílejte** s jinými osobami.

Plná dávka a počet injekcí

K podání dávky přípravku Piasky může být **zapotřebí podat až 3 injekce jednu po druhé**. K podání **plné dávky můžete potřebovat až 3 injekční lahvičky s přípravkem Piasky**.

- Lékař nebo lékárník Vám nebo pečovateli sdělí, kolik injekcí potřebujete a jak často máte injekci přípravku podávat.
- **Máte-li předepsanou dávku přípravku Piasky 680 mg, podejte 2 injekce jednu po druhé.**
- **Máte-li předepsanou dávku přípravku Piasky 1 020 mg, podejte 3 injekce jednu po druhé.**
- Ke každé injekci použijte vždy novou injekční lahvičku s přípravkem Piasky.

- Pokud si nejste dávkou jist(a), zeptejte se lékaře nebo lékárníka.
- Nemáte-li všechny potřebné injekční lahvičky s přípravkem Piasky, plnou dávku **nedělte**. Obráťte se na lékaře nebo lékárníka.

Materiál potřebný k 1 injekci

Seznam platí pro jednu injekci. Upravte počet kusů potřebného materiálu podle potřebného počtu injekcí (viz část „Plná dávka a počet injekcí“ výše).

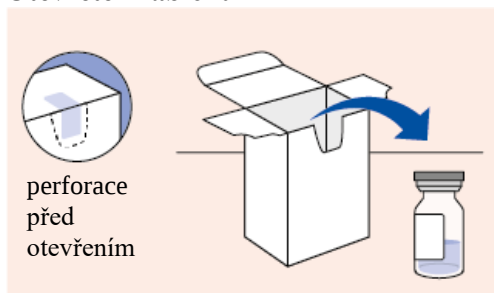
Krabička obsahuje:

- 1 injekční lahvička s přípravkem Piasky

Krabička neobsahuje:

- jehla 18G s jednoduchým zkosením určená k nabrání léku nebo standardní jehla 21G
- injekční jehla 25G, 26G nebo 27G s bezpečnostním krytem, s délkou od $\frac{3}{8}$ " (9 mm) do $\frac{1}{2}$ " (13 mm)
- 2ml nebo 3ml injekční stříkačka
- 2 tampóny napuštěné alkoholem (1 k otření kůže a 1 k otření lahvičky)
- 1 sterilní vatový tampon nebo gáza
- 1 malá náplast
- 1 nádoba na použité jehly odolná proti propíchnutí (viz 43. krok)

Otevřete krabičku



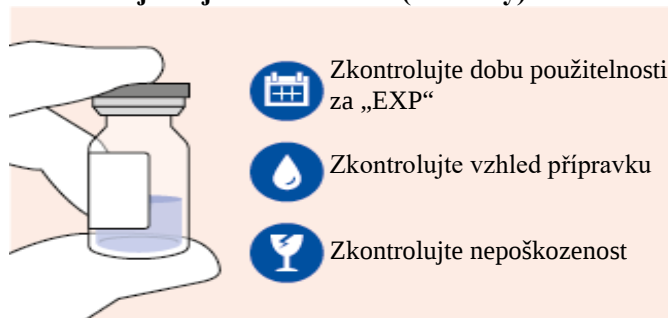
- 1 Vyjměte z chladničky potřebný počet krabiček s přípravkem Piasky. Krabičku (krabičky) otevřete a vyjměte injekční lahvičku (lahvičky).

Podívejte se, jakou dávku Vám lékař předepsal. K podání plné dávky přípravku Piasky může být zapotřebí podat až 3 injekce jednu po druhé. K podání plné dávky můžete potřebovat až 3 injekční lahvičky. Připravte si všechny potřebné injekční lahvičky.

- 2 Položte injekční lahvičku (lahvičky) na čistý, rovný povrch.

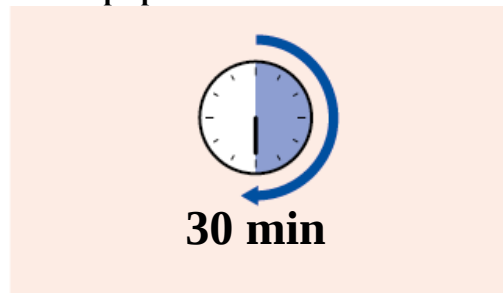
- Je-li krabička poškozena nebo je-li perforace porušena, injekční lahvičku **nepoužívejte**. Injekční lahvičku bezpečně vložte do nádoby na použité jehly (viz 43. krok) a obraťte se na lékaře nebo lékárníka.

Zkontrolujte injekční lahvičku (lahvičky)



- 3 Zkontrolujte dobu použitelnosti („EXP“) na injekční lahvičce (lahvičkách).
- 4 Zkontrolujte vzhled přípravku.
Přípravek musí být čirý až silně opalizující a téměř bezbarvý až hnědožlutý.
- 5 Zkontrolujte, zda je injekční lahvička (lahvičky) bez poškození – např. zda není prasklá nebo poškrábaná.
 - Po uplynutí doby použitelnosti („EXP“) přípravek **nepoužívejte**.
 - Jestliže je přípravek zkalený, změnil barvu nebo obsahuje viditelné částice, **nepoužívejte** jej.
 - Jestliže je injekční lahvička prasklá nebo rozbitá, **nepoužívejte** ji.
Jestliže zjistíte cokoliv z výše uvedeného, injekční lahvičku bezpečně uložte do nádoby na použité jehly (viz 43. krok) a obraťte se na lékaře nebo lékárníka.

Nechte přípravek ohřát



- 6 Položte injekční lahvičku (lahvičky) na čistý, rovný povrch **mimo přímé sluneční záření** a nechte přípravek 30 minut ohřát na pokojovou teplotu.
Nenecháte-li injekční lahvičku ohřát na pokojovou teplotu, studený přípravek by se mohl obtížně nabírat a injekci by bylo těžší podat. Podání by také mohlo vyvolat nepříjemný pocit.
 - Ohřívání nijak **neurychlujte**, např. ohřevem v mikrovlnné troubě, ponořením do teplé vody nebo umístěním na přímé sluneční záření.
 - **Nesnímejte** víčko injekční lahvičky, dokud se injekční lahvička neohřeje na pokojovou teplotu.

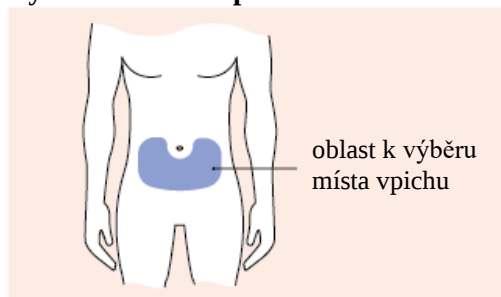
Připravte si spotřební materiál



- 7 Než se injekční lahvička ohřeje na pokojovou teplotu, připravte si spotřební materiál.
Seznam platí pro jednu injekci. Upravte počet kusů potřebného materiálu podle potřebného počtu injekcí.
Poznámka: barva spotřebního materiálu se může lišit od ilustrací.

- 1 jehla určená k nabrání léku
- 1 injekční jehla s bezpečnostním krytem
- 1 injekční stříkačka
- 2 tampóny napuštěné alkoholem – 1 k otření kůže a 1 k otření lahvičky
- 1 sterilní vatový tampon nebo gáza
- 1 malá náplast
- 1 nádoba na použité jehly

Vyberte si místo vpichu

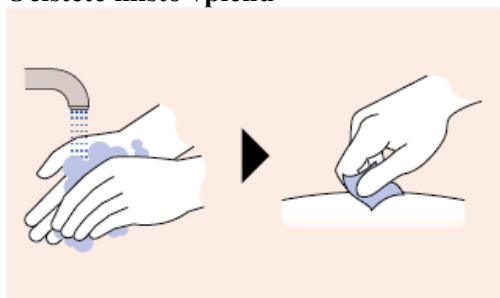


8 Injekci s přípravkem Piasky musíte podat v oblasti břicha.

Nepodávejte injekci několikrát po sobě ve stejném místě. Každá injekce musí být podána nejméně 5 cm od místa podání předchozí injekce.

- **Nepodávejte** injekci do paže ani stehna.
- Injekci **nepodávejte** do vzdálenosti 5 cm kolem pupku.
- Injekci **nepodávejte** do mateřských znamének, jizev nebo míst s citlivou, zhmožděnou, zarudlou, ztuhlou nebo porušenou kůží.

Očistěte místo vpichu

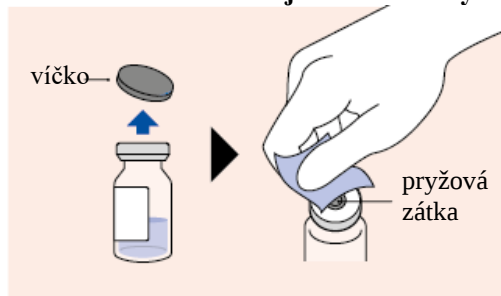


9 Umyjte si ruce vodou a mýdlem.

10 Místo vpichu otřete tampónem s alkoholem a nechte kůži oschnout na vzduchu.

- Očištěného místa se nedotýkejte, neovívejte je ani je neofukujte.

Očistěte vrchní část injekční lahvičky

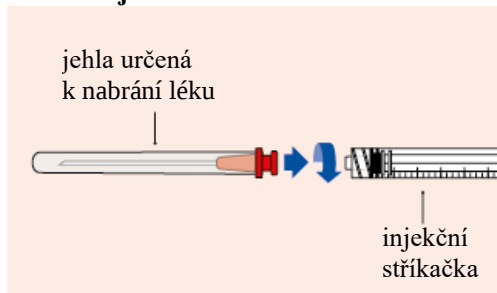


11 Sejměte z injekční lahvičky barevné víčko. Vložte barevné víčko do nádoby na použité jehly (viz 43. krok).

12 Otřete pryžovou zátku druhým tampónem napuštěným alkoholem.

- Po očištění už se pryžové zátky **nedotýkejte**.

Nasad'te jehlu určenou k nabrání léku



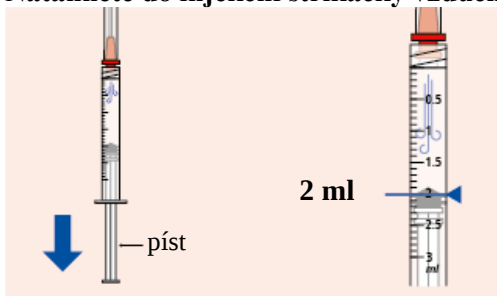
13 Vyjměte injekční stříkačku a jehlu určenou k nabrání léku z obalů.

14 Zatlačte na jehlu určenou k nabrání léku a otáčejte jí, dokud ji pevně nenasadíte na injekční stříkačku.

Nesnímejte z jehly víčko.

- **Nepoužívejte** injekční jehlu (s bezpečnostním krytem) k nabrání přípravku.

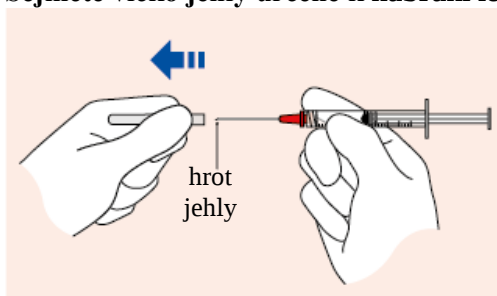
Natáhněte do injekční stříkačky vzduch



15 Nechte víčko jehly nasazené a jemným tahem za píst **až na rysku 2 ml** natáhněte do injekční stříkačky vzduch.

Poznámka: injekční lahvička neobsahuje žádný vzduch. Vstříknutím vzduchu do injekční lahvičky usnadníte natažení roztoku a zabráníte pohybu pístu.

Sejměte víčko jehly určené k nabrání léku



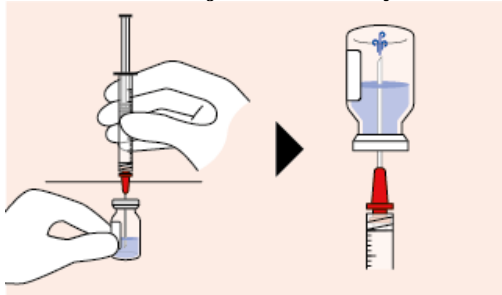
16 Pevně uchopte injekční stříkačku uprostřed a opatrně stáhněte víčko z jehly.

17 Položte víčko na rovnou plochu.

Po natažení léčivého přípravku ho budete potřebovat nasadit zpět na jehlu.

- Víčko **nevyhazujte**.
- Po sejmutí víčka se jehly **nedotýkejte** a nenechte ji dotknout se jakéhokoli povrchu.

Vstříkněte do injekční lahvičky vzduch



18 Nechte injekční lahvičku stát na rovné ploše a zaveďte jehlu středem pryžové zátky rovně dolů do injekční lahvičky.

19 Ponechte jehlu zasunutou v injekční lahvičce a otočte injekční lahvičku dnem vzhůru.

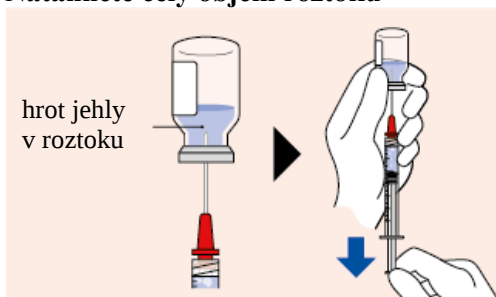
20 Hrot jehly musí být nad hladinou roztoku.

21 Ponechte injekční lahvičku v poloze dnem vzhůru a tlakem na píst vstříkněte do injekční lahvičky vzduch.

22 Přidržujte přitom píst prsty, aby se nevracel zpět.

- Vzduch **nevstříkujte** do roztoku, aby se v něm netvořily vzduchové bubliny.

Natáhněte celý objem roztoku



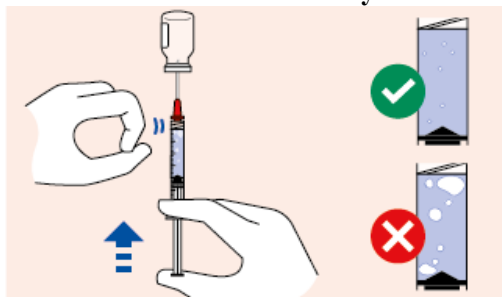
23 Popotáhněte hrot jehly dolů do roztoku.

24 Jemným tahem pístu **natáhněte celý objem roztoku** do injekční stříkačky.

Hrot jehly musíte celou dobu natahování roztoku do injekční stříkačky **držet v roztoku**.
Může být nutné popotáhnout jehlu dolů nebo natáhnout do injekční stříkačky trochu vzduchu.

- **Nevytahujte** celou jehlu z injekční lahvičky.
- Pozor, abyste ke konci **nevytáhl(a)** píst ze stříkačky.

Odstraňte vzduchové bubliny

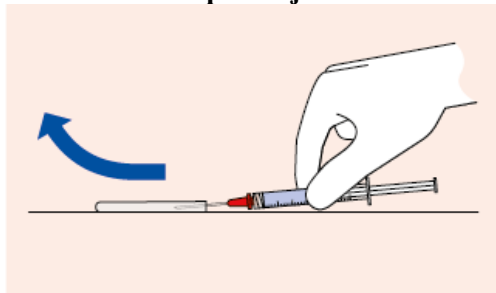


25 Pokud injekční stříkačka obsahuje vzduchové bubliny nebo prostor naplněný vzduchem, zlehka poklepejte prstem na bok injekční stříkačky, aby vzduchové bubliny vystoupily do horní části injekční stříkačky.

26 Pak lehkým tlakem na píst vytlačte vzduchové bubliny zpět do injekční lahvičky.

Pokud vytlačíte do injekční lahvičky i trochu roztoku, pozvolným tahem za píst (pomaleji než dříve) natáhněte všechnen roztok z celé injekční lahvičky (viz 23. a 24. krok).

Nasad'te víčko zpět na jehlu určenou k nabrání léku



27 Vytáhněte injekční stříkačku z injekční lahvičky.

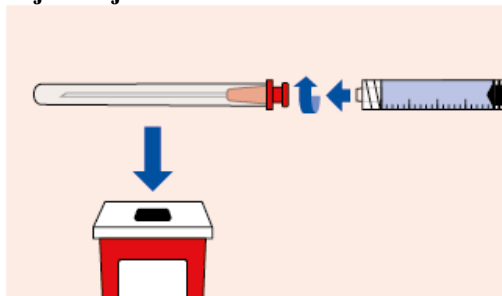
28 Přidržíte injekční stříkačku pouze jednou rukou a naberte jehlou víčko položené na rovném povrchu.

29 Jakmile víčko naberete na jehlu, zvedněte injekční stříkačku a zatlačte na víčko, aby dosedlo na celou jehlu.

- Při nabírání víčka na jehlu **nepřidržíte** víčko prsty.

Upozornění: jehlu určenou k nabrání léku **nepoužívejte** k podání injekce. Jehla určená k nabrání léku je příliš velká k podání injekce.

Sejměte jehlu určenou k nabrání léku

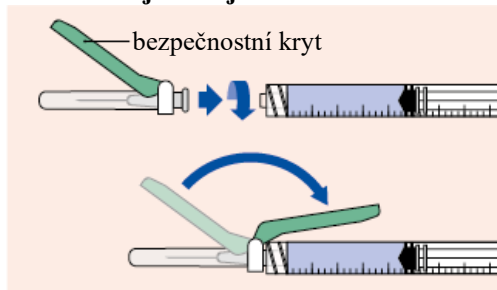


30 Přidržte injekční stříkačku a otáčením uvolněte a vytáhněte jehlu určenou k nabrání léku.

31 Vložte jehlu určenou k nabrání léku do nádoby na použité jehly (viz 43. krok).

- Po sejmutí jehly určené k nabrání léku se **nedotýkejte** hrotu injekční stříkačky.

Nasad'te injekční jehlu

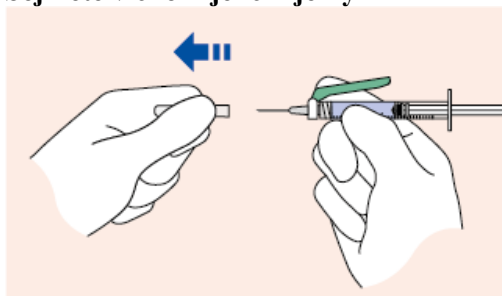


32 Vyjměte injekční jehlu z obalu.

33 Zatlačte na injekční jehlu a otáčejte jí, dokud ji pevně nenasadíte na injekční stříkačku.

34 Odtlačte bezpečnostní kryt směrem k injekční stříkačce, jak je uvedeno na obrázku výše.

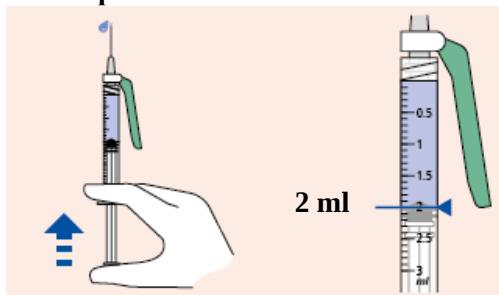
Sejměte víčko injekční jehly



35 Pevně uchopte injekční stříkačku uprostřed a opatrně stáhněte víčko z jehly.

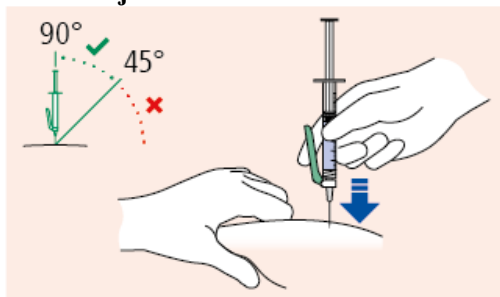
- Během snímání víčkem **netočte** ani jej **neohýbejte**.
- Po sejmutí víčka se **nedotýkejte** jehly. Jehla se zároveň po sejmutí víčka nesmí dotknout žádného povrchu.
- Po sejmutí víčka víčko **nenasazujte** zpět, abyste jehlu nepoškodil(a).
- Nepoužívejte** injekční stříkačku, pokud jste ji upustil(a) nebo poškodil(a).

Stlačte píst



36 Zvolna stlačte píst **na rysku 2 ml**.

Zaveďte jehlu



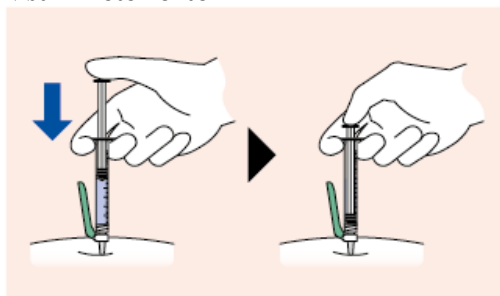
37 Jednou rukou vytvořte kožní řasu v očištěném místě pro podání injekce.

38 Druhou rukou uchopte injekční stříkačku uprostřed a přiložte ji pod úhlem 45° až 90° ke kožní řase.

39 Rychlým bodnutím zaveďte celou jehlu do kožní řasy.

- Během vpichu se **nedotýkejte** pístu.

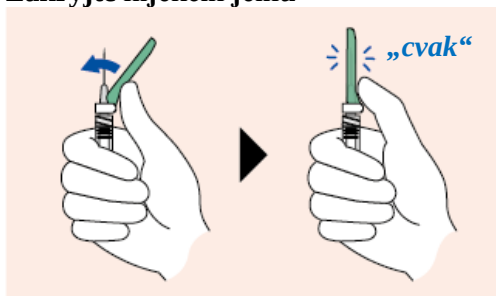
Vstříkněte roztok



40 Zvolna stlačte píst až na doraz, abyste podal(a) veškerý roztok.

41 Uvolněte kožní řasu a vytáhněte jehlu.

Zakryjte injekční jehlu



42 Po podání injekce odtlačte bezpečnostní kryt jehly do původní polohy – zatlačte na něj palcem, **dokud neuslyšíte nebo neucítíte cvaknutí**. Pokud cvaknutí neuslyšíte, podívejte se, zda kryt kryje jehlu v plném rozsahu.

- **Nenasazujte** zpět na injekční jehlu původní víčko.
- Při zakrývání jehly **nepoužívejte** obě ruce.
- **Nevytahujte** injekční jehlu z injekční stříkačky.

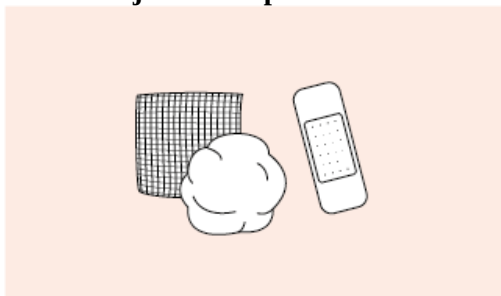
Likvidace injekční stříkačky a injekční lahvičky



43 Okamžitě po použití uložte injekční lahvičku přípravku Piasky, injekční stříkačku, jehly a zbývající materiál do nádoby na použité jehly.

- Použité jehly, injekční stříkačku a injekční lahvičku **nevyhazujte** do domácího odpadu.
- **Nesnažte se** injekční stříkačku rozebírat.

Zkontrolujte místo vpichu



44 V místě vpichu může být kapka krve nebo léčivého přípravku.

Na místo vpichu můžete přitisknout vatový tampon nebo gázu, abyste zastavil(a) krvácení. V případě potřeby můžete místo vpichu překrýt náplastí. Pokud se krvácení nezastaví, obraťte se na lékaře.

Nyní je podání injekce dokončeno.

- Oblast podání injekce **nemněte** ani **nemasírujte**.

Druhá nebo třetí injekce

Je-li předepsaná dávka 2 nebo 3 injekce podané po sobě, začněte znovu 8. krokem s další injekční lahvičkou s přípravkem Piasky a novým spotřebním materiálem. K podání plné dávky můžete potřebovat až 3 injekční lahvičky. Nezapomeňte podat další injekci v jiném místě, než jaké jste již použil(a).

Likvidace injekčních stříkaček a injekčních lahviček



Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu.

Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Nádoby po naplnění zlikvidujte podle pokynů lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.