

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Piasky 340 mg διάλυμα για ένεση/έγχυση

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο των 2 ml περιέχει 340 mg κροβαλιμάμπης.

Κάθε ml διαλύματος για ένεση/έγχυση περιέχει 170 mg κροβαλιμάμπης.

Η κροβαλιμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

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

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ένεση/έγχυση (ένεση/έγχυση).

Διαυγές έως έντονα ιριδίζον και σχεδόν άχρωμο έως καστανοκίτρινο διάλυμα. Το διάλυμα έχει pH περίπου 5,8 και ωσμωγραμμομοριακότητα περίπου 297 mOsm/kg.

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Piasky ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος 40 kg και άνω με παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ):

- Σε ασθενείς με αιμόλυση με κλινικό(ά) σύμπτωμα(συμπτώματα) ενδεικτικό(ά) υψηλής ενεργότητας νόσου.
- Σε ασθενείς που είναι κλινικά σταθεροί μετά από αγωγή με αναστολέα του συστατικού του συμπληρώματος 5 (C5) για τουλάχιστον τους τελευταίους 6 μήνες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη θεραπεία αιματολογικών διαταραχών.

Δοσολογία

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα συνίσταται από μία δόση εφόδου που χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση (την Ημέρα 1), ακολουθούμενη από τέσσερις επιπρόσθετες εβδομαδιαίες δόσεις εφόδου που χορηγούνται με υποδόρια ένεση (τις Ημέρες 2, 8, 15 και 22). Η δόση συντήρησης ξεκινά την Ημέρα 29 και στη συνέχεια χορηγείται κάθε 4 εβδομάδες με υποδόρια ένεση. Οι δόσεις προς χορήγηση βασίζονται στο σωματικό βάρος του ασθενούς, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

Σε ασθενείς στους οποίους γίνεται μετάβαση από τη θεραπεία με άλλο αναστολέα του συμπληρώματος, η πρώτη ενδοφλέβια δόση εφόδου του Piasky πρέπει να χορηγείται κατά τον χρόνο της επόμενης προγραμματισμένης χορήγησης αναστολέα του συμπληρώματος [βλ. παράγραφο 4.4 για επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη μετάβαση από τη θεραπεία με αναστολείς του συστατικού του συμπληρώματος 5 (C5)]. Η χορήγηση των επιπρόσθετων υποδόριων δόσεων εφόδου και δόσεων συντήρησης του Piasky θα ακολουθήσει σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα που φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα Piasky βάσει σωματικού βάρους

Σωματικό βάρος	≥ 40 kg έως < 100 kg	≥ 100 kg
Δόση εφόδου		
Ημέρα 1	1.000 mg (ενδοφλέβια)	1.500 mg (ενδοφλέβια)
Ημέρα 2, 8, 15, 22	340 mg (υποδόρια)	340 mg (υποδόρια)
Δόση συντήρησης		
Ημέρα 29 και Q4W ^a στη συνέχεια	680 mg (υποδόρια)	1.020 mg (υποδόρια)

^a Q4W=κάθε 4 εβδομάδες

Το δοσολογικό σχήμα μπορεί να κυμανθεί περιστασιακά εντός 2 ημερών από την προγραμματισμένη ημέρα χορήγησης (εκτός από την Ημέρα 1 και την Ημέρα 2). Εάν συμβεί αυτό, η επόμενη δόση πρέπει να χορηγηθεί σύμφωνα με το κανονικό χρονοδιάγραμμα.

Διάρκεια θεραπείας

Το Piasky προορίζεται για μακροχρόνια θεραπεία, εκτός εάν η διακοπή αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Καθυστέρηση ή παράλειψη δόσεων

Εάν μία ολόκληρη προγραμματισμένη δόση ή μέρος μίας προγραμματισμένης δόσης Piasky παραλειφθεί, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν πριν την ημέρα της επόμενης προγραμματισμένης δόσης. Στη συνέχεια, η επόμενη δόση πρέπει να χορηγηθεί την ημέρα του κανονικού προγραμματισμένου δοσολογικού σχήματος. Μην πάρετε δύο δόσεις ή μη χορηγήσετε περισσότερη από τη συνταγογραφημένη δόση την ίδια ημέρα για να αναπληρώσετε τη δόση που έχει παραλειφθεί.

Τροποποιήσεις δόσης

Σε περίπτωση αλλαγής του σωματικού βάρους του ασθενούς κατά 10% ή περισσότερο, ώστε να γίνει σταθερά μεγαλύτερο ή μικρότερο των 100 kg κατά τη διάρκεια της θεραπείας, απαιτείται τροποποίηση της δόσης συντήρησης (βλ. Πίνακα 1 για τη συνιστώμενη δόση). Κατά συνέπεια, το σωματικό βάρος του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά και σε συνεχή βάση, κατά περίπτωση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών, παρ' ό,τι η εμπειρία με την κροβαλιμάμπη σε ηλικιωμένους ασθενείς σε κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η κροβαλιμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και δεν μπορεί να παρασχεθεί καμία σύσταση για τη δοσολογία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της κροβαλιμάμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος ≥ 40 kg. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κροβαλιμάμπης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών και σε παιδιά με σωματικό βάρος < 40 kg δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Piasky χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση (πρώτη δόση) και ως υποδόρια ένεση (επόμενες δόσεις).

Ενδοφλέβια χορήγηση

Το Piasky πρέπει να προετοιμάζεται για ενδοφλέβια χορήγηση χρησιμοποιώντας κατάλληλη άσηπτη τεχνική. Το Piasky πρέπει να αραιώνεται και να χορηγείται από επαγγελματία υγείας ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 60 λεπτών $\pm$ 10 λεπτά (1.000 mg) ή 90 λεπτών $\pm$ 10 λεπτά (1.500 mg). Το Piasky δεν πρέπει να χορηγείται με ταχεία ή bolus ενδοφλέβια ένεση.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Η έγχυση της κροβαλιμάμπης μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί εάν ο ασθενής αναπτύξει αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση. Η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως εάν ο ασθενής εμφανίσει σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Υποδόρια χορήγηση

Το Piasky πρέπει να χρησιμοποιείται μη αραιωμένο και να προετοιμάζεται με την κατάλληλη άσηπτη τεχνική. Συνιστάται η ένεση του Piasky στην κοιλιακή χώρα. Εντός της κοιλιακής χώρας, οι θέσεις ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται με κάθε ένεση. Δεν πρέπει να χορηγούνται ποτέ ενέσεις επάνω σε σπίλους, ουλές ή σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, μωλωπισμένο, ερυθρό, σκληρό ή δεν είναι άθικτο.

Χορήγηση από τον ασθενή ή/και τον φροντιστή

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της υποδόριας ένεσης, ο ασθενής μπορεί να αυτοχορηγήσει το Piasky ή ο φροντιστής να χορηγήσει το Piasky χωρίς επίβλεψη από επαγγελματία υγείας (HCP) εάν το κρίνει κατάλληλο ο θεράπων ιατρός.

Λεπτομερείς οδηγίες για τη χορήγηση του Piasky δίδονται στο τέλος του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

- Ασθενείς με ανεπίλυτη λοίμωξη από *Neisseria meningitidis*.
- Ασθενείς που δεν έχουν εμβολιαστεί κατά του *Neisseria meningitidis*, εκτός εάν έχουν λάβει προληπτική αγωγή με κατάλληλα αντιβιοτικά έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Σοβαρή μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η χρήση της κροβαλιμάμπης μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία του ασθενούς σε μηνιγγιτιδοκοκκικές λοιμώξεις (σηψαιμία ή/και μηνιγγίτιδα). Έχουν αναφερθεί περιστατικά σοβαρών ή θανατηφόρων μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων/σηψαιμίας σε ασθενείς που έλαβαν αναστολείς των τελικών συστατικών του συμπληρώματος, το οποίο είναι γνωστή επίδραση της κατηγορίας.

Η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη μπορεί να γίνει γρήγορα απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα εάν δεν αναγνωριστεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα. Για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, όλοι οι ασθενείς πρέπει να εμβολιάζονται με ένα τετραδύναμο μηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από τη λήψη της πρώτης δόσης κροβαλιμάμπης. Εάν ενδείκνυται άμεση θεραπεία με κροβαλιμάμπη σε μη εμβολιασμένο ασθενή, το απαιτούμενο εμβόλιο πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό και οι ασθενείς πρέπει να λάβουν προληπτικά αντιβιοτικά από τη στιγμή που θα ξεκινήσουν την κροβαλιμάμπη έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Για την πρόληψη λοιμώξεων από τους συνηθισμένους παθογόνους οροτύπους του μηνιγγιτιδοκοκκού συνιστώνται τα εμβόλια έναντι των οροτύπων A, C, Y, W και B, όπου είναι διαθέσιμα. Οι ασθενείς πρέπει να διατηρούν ενημερωμένο το εμβολιαστικό πρόγραμμά τους σύμφωνα με τις τρέχουσες τοπικές οδηγίες εμβολιασμού. Εάν ο ασθενής μεταβαίνει από άλλη θεραπεία με αναστολέα των τελικών συστατικών του συμπληρώματος, οι ιατροί πρέπει να επιβεβαιώσουν ότι ο μηνιγγιτιδοκοκκικός εμβολιασμός είναι ενημερωμένος σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες εμβολιασμού. Ο εμβολιασμός μπορεί να ενεργοποιήσει περαιτέρω το σύστημα συμπληρώματος. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς με νόσους μεσολαβούμενες από το συμπλήρωμα, συμπεριλαμβανομένης της ΠΝΑ, ενδέχεται να εμφανίσουν παροδική επιδείνωση των σημείων και συμπτωμάτων της υποκείμενης νόσου τους, όπως αιμόλυση. Επομένως, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα νόσου μετά τον συνιστώμενο εμβολιασμό.

Ο εμβολιασμός μπορεί να μην επαρκεί για την πρόληψη της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης. Θα πρέπει να εξεταστεί η προφυλακτική χρήση αντιβακτηριακών παραγόντων σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πρώιμα σημεία μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης, να αξιολογούνται αμέσως εάν υπάρχει υποψία λοίμωξης και, εάν είναι απαραίτητο, να υποβάλλονται σε θεραπεία με κατάλληλα αντιβιοτικά. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για αυτά τα σημεία και συμπτώματα καθώς και για τα βήματα που πρέπει να κάνουν προκειμένου να ζητήσουν άμεσα ιατρική περίθαλψη. Οι ιατροί πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με Piasmy και να τους παρέχουν έναν οδηγό για τον ασθενή/φροντιστή και μια κάρτα ασθενούς (βλ. παρακάτω, «Εκπαιδευτικά υλικά»). Σύμφωνα με τις οδηγίες των ετήσιων υπενθυμίσεων, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι εμβολιασμοί των ασθενών διατηρούνται ενημερωμένοι.

Άλλες συστηματικές λοιμώξεις

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η κροβαλιμάμπη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργές συστηματικές λοιμώξεις. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις, ειδικά από *Neisseria* spp. και άλλα ενθυλακωμένα βακτήρια. Πρέπει να χορηγούνται εμβολιασμοί για

την πρόληψη λοιμώξεων από *Streptococcus pneumoniae* και *Haemophilus influenzae* τύπου b (Hib) σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

Εάν οι τοπικές οδηγίες απαιτούν εμβολιασμούς για την πρόληψη των λοιμώξεων από *Streptococcus pneumoniae* και *Haemophilus influenzae* τύπου b (Hib), αυτοί πρέπει να πραγματοποιούνται τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν τη λήψη της πρώτης δόσης κροβαλιμάμπης. Εάν ενδείκνυται άμεση θεραπεία με κροβαλιμάμπη σε μη εμβολιασμένο ασθενή, το απαιτούμενο εμβόλιο πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό και οι ασθενείς πρέπει να λάβουν προληπτικά αντιβιοτικά από τη στιγμή που θα ξεκινήσουν την κροβαλιμάμπη έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό ή σύμφωνα με το τοπικό πρότυπο περίθαλψης, όποιο διάστημα είναι μεγαλύτερο.

Εάν το Piaskey χορηγηθεί σε ασθενείς με ενεργές συστηματικές λοιμώξεις, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα επιδείνωσης της λοίμωξης. Οι ασθενείς αποκλείστηκαν από κλινικές μελέτες με κροβαλιμάμπη εάν είχαν οποιαδήποτε ενεργό συστηματική βακτηριακή, ιογενή ίωση ή μυκητίαση εντός 14 ημερών πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν πληροφορίες από το φύλλο οδηγιών χρήσης για να αυξηθεί η επίγνωσή τους ως προς τα σημεία και συμπτώματα πιθανών σοβαρών λοιμώξεων.

Αντιδράσεις από ανοσοσυμπλέγματα τύπου III

Εμφανίζεται σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων σε ασθενείς στους οποίους γίνεται μετάβαση μεταξύ αναστολέων του συμπληρώματος, οι οποίοι δεσμεύουν διαφορετικούς επιτόπους (βλ. παράγραφο 4.5). Σε μερικούς ασθενείς, ο σχηματισμός αυτών των συμπλεγμάτων μπορεί να οδηγήσει σε μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύμπλεγμα αντιδράσεις Τύπου III, που επίσης αναφέρονται ως αντιδράσεις ανοσοποιητικού συμπλέγματος τύπου III. Οι ασθενείς που δεν έχουν λάβει ποτέ προηγουμένως αναστολέα C5 ή ασθενείς στους οποίους η προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα C5 έχει καθαριθεί από τον οργανισμό (δηλ. έχουν περάσει τουλάχιστον 5,5 χρόνια ημίσειας ζωής από την προηγούμενη θεραπεία από την τελευταία δόση) δεν διατρέχουν κίνδυνο αντιδράσεων ανοσοποιητικού συμπλέγματος τύπου III. Οι κλινικές μελέτες με κροβαλιμάμπη κατέδειξαν ως ανεπιθύμητα συμβάντα αντιδράσεις μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύμπλεγμα τύπου III (βλ. παράγραφο 4.8).

Σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων ανοσοποιητικού συμπλέγματος τύπου III που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν αρθραλγία και άλλες διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού, εξάνθημα και άλλες διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού, πυρεξία, εξασθένηση/κόπωση, γαστρεντερική δυσφορία, κεφαλαλγία και αξονική νευροπάθεια. Αντιδράσεις ανοσοποιητικού συμπλέγματος τύπου III μπορεί επίσης να εκδηλωθούν με τη μορφή νεφρικών ανωμαλιών, ωστόσο αυτό δεν παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με την κροβαλιμάμπη.

Με βάση τον χρόνο έως την έναρξη των αντιδράσεων ανοσοσυμπλεγμάτων τύπου III που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για τις πρώτες 30 ημέρες μετά τη μετάβαση από την εκουλιζουμάμπη ή τη ραβουλιζουμάμπη στην κροβαλιμάμπη (ή το αντίστροφο), για την εμφάνιση συμπτωμάτων αντιδράσεων ανοσοποιητικού συμπλέγματος τύπου III. Για ήπιες ή μέτριες αντιδράσεις ανοσοποιητικού συμπλέγματος τύπου III, μπορεί να εξεταστεί η χορήγηση συμπτωματικής θεραπείας (π. χ. τοπικά κορτικοστεροειδή, αντιισταμινικά, αντιπυρετικά ή/και αναλγητικά). Για σοβαρές αντιδράσεις, η από του στόματος ή παρεντερική θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να ξεκινήσει και να μειωθεί σταδιακά όπως ενδείκνυται κλινικά.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση και την ένεση

Η χορήγηση κροβαλιμάμπης μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ή συστηματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση, ανάλογα με την οδό χορήγησης. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας), αλλά και μια σειρά άλλων συμπτωμάτων, όπως κεφαλαλγία ή μυϊκός πόνος.

Σε περίπτωση σοβαρής αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση Piasky, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και πρέπει να χορηγείται κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Σε περίπτωση σοβαρής αντίδρασης σχετιζόμενης με την ένεση μετά από υποδόρια χορήγηση ή οποιαδήποτε εμφάνιση σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης μετά από ενδοφλέβια ή υποδόρια χορήγηση, οι ασθενείς/φροντιστές πρέπει να αναζητήσουν άμεση ιατρική φροντίδα και να χορηγηθεί κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Οι ασθενείς πρέπει να επιβεβαιώσουν με τον επαγγελματία υγείας τους εάν η θεραπεία με Piasky μπορεί να συνεχιστεί.

Σοβαρή αιμόλυση μετά τη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με ΠΝΑ

Σε περίπτωση διακοπής του Piasky, οι ασθενείς που δεν μεταβαίνουν σε άλλη θεραπεία για την ΠΝΑ πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα σοβαρής ενδοαγγειακής αιμόλυσης, που προσδιορίζεται από αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), μαζί με αιφνίδια μείωση του μεγέθους του κλώνου της ΠΝΑ ή της αιμοσφαιρίνης, ή επανεμφάνιση συμπτωμάτων όπως κόπωση, αιμοσφαιρινουρία, κοιλιακό άλγος, δύσπνοια, μείζονα ανεπιθύμητα αγγειακά συμβάντα (συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης), δυσφαγία ή στυτική δυσλειτουργία. Εάν μετά τη διακοπή παρουσιαστούν σημεία και συμπτώματα αιμόλυσης, συμπεριλαμβανομένης αυξημένης LDH, εξετάστε την επανεκκίνηση της κατάλληλης θεραπείας.

Ανοσογονικότητα που οδηγεί σε απώλεια έκθεσης και αποτελεσματικότητας

Οι ασθενείς ενδέχεται να αναπτύξουν αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA) τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την έκθεση στην κροβαλιμάμπη. Η ανάπτυξη ADA μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια έκθεσης στην κροβαλιμάμπη, η οποία μπορεί στη συνέχεια να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας της κροβαλιμάμπης. Σε ασθενείς που έλαβαν κροβαλιμάμπη σε κλινικές μελέτες, έχει παρατηρηθεί απώλεια της αποτελεσματικότητας και απώλεια έκθεσης που προκύπτει από την ανάπτυξη ADA. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για κλινικά σημεία απώλειας έκθεσης και αποτελεσματικότητας, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ενδοαγγειακής αιμόλυσης. Σε περίπτωση εμμένουσας σοβαρής ενδοαγγειακής αιμόλυσης παρά τη συνεπή χορήγηση θεραπείας με κροβαλιμάμπη, οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται αμέσως ώστε να εκτιμηθεί η αιτιολογία και η πιθανότητα ανάπτυξης ADA που οδηγεί σε απώλεια της έκθεσης και της αποτελεσματικότητας. Θα πρέπει να γίνει αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου από τη συνέχιση της θεραπείας με κροβαλιμάμπη και να εξεταστεί το ενδεχόμενο μετάβασης σε εναλλακτική θεραπεία. Οι ασθενείς/φροντιστές πρέπει να συμβουλευονται να αναζητήσουν άμεση ιατρική φροντίδα εάν ο ασθενής εμφανίσει σημεία επιδείνωσης της ΠΝΑ. Βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1.

Εκπαιδευτικά υλικά

Όλοι οι επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να χρησιμοποιήσουν ή να επιβλέψουν τη χορήγηση του Piasky πρέπει να βεβαιωθούν ότι έχουν λάβει και είναι εξοικειωμένοι με τον οδηγό για τους επαγγελματίες υγείας. Οι επαγγελματίες υγείας θα λαμβάνουν ετήσια υπενθύμιση για να διασφαλίζουν ότι οι εμβολιασμοί των ασθενών είναι ενημερωμένοι. Οι συνταγογράφοι πρέπει να εξηγούν και να συζητούν τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με Piasky με τον ασθενή ή/και τους φροντιστές του και να διασφαλίζουν ότι παρέχεται ο οδηγός για τον ασθενή/φροντιστή και η κάρτα ασθενούς.

Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να καθοδηγούν τους ασθενείς και/ή τους φροντιστές τους να έχουν πάντα μαζί τους την κάρτα ασθενούς με πληροφορίες σχετικά με τα βασικά σημεία και συμπτώματα των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων και των σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, και να αναζητούν επείγουσα ιατρική περίθαλψη εάν εμφανίσουν συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων ή/και σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η κροβαλιμάμπη και άλλοι αναστολείς του C5 δεσμεύονται σε διαφορετικούς επιτόπους στο C5, έτσι ώστε ενδέχεται να σχηματιστούν ανοσοσυμπλέγματα αποτελούμενα από τα αντισώματα που γεφυρώνονται από το C5, όταν βρίσκονται αμφότερα στην κυκλοφορία. Αυτά τα ανοσοσυμπλέγματα,

τα οποία αναφέρονται επίσης ως συμπλέγματα φαρμάκου -στόχου-φαρμάκου (DTDC), μπορούν να αποτελούνται από μία ή περισσότερες μονάδες C5 που συνδέονται τόσο με την κροβαλιμάμπη όσο και με έναν άλλο αναστολέα C5 και αναμένεται να καθαρθούν εντός 8 εβδομάδων περίπου (στην περίπτωση της εκουλιζουμάμπης). Τα ανοσοσυμπλέγματα μπορεί να καθαρθούν μετά από μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στην περίπτωση μετάβασης από αναστολείς C5 με παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής όπως η ραβουλιζουμάμπη. Σε μερικούς ασθενείς, ο σχηματισμός αυτών των συμπλεγμάτων οδηγεί σε αντιδράσεις ανοσοσυμπλεγμάτων τύπου III (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Σε ασθενείς στους οποίους γίνεται μετάβαση από άλλη θεραπεία με αναστολέα C5, παρατηρείται παροδική αύξηση της κάθαρσης λόγω του σχηματισμού ανοσοσυμπλεγμάτων, που οδηγεί σε ταχύτερη αποβολή της κροβαλιμάμπης. Ωστόσο, αυτή η παροδική αύξηση της κάθαρσης δεν είναι κλινικά σημαντική και δεν απαιτεί προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς στους οποίους γίνεται μετάβαση από άλλο αναστολέα C5.

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η κροβαλιμάμπη δεν αναμένεται να παρουσιάσει φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που παρεμβαίνουν στα ένζυμα μεταβολισμού του κυτοχρώματος P450 (CYP), καθώς οι οδοί κάθαρσης των ανοσοσφαιρινών G (IgG) είναι διακριτές από αυτές των μικρών μορίων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της κροβαλιμάμπης σε εγκύους.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η ανθρώπινη IgG είναι γνωστό ότι διαπερνά τον πλακούντα μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Με βάση τον μηχανισμό δράσης της, η κροβαλιμάμπη ενδέχεται να προκαλέσει αναστολή της ενεργοποίησης των τελικών συστατικών του συμπληρώματος στην εμβρυϊκή κυκλοφορία.

Συνεπώς, η χρήση του Piasky μπορεί να εξεταστεί στις εγκύους εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με κροβαλιμάμπη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η κροβαλιμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η ανθρώπινη IgG1 είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με το Piasky, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το βρέφος και το όφελος της θεραπείας για τη μητέρα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την επίδραση της κροβαλιμάμπης στη γονιμότητα του ανθρώπου. Τα δεδομένα από μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ζώα δεν κατέδειξαν επίδραση σε αρσενικά ή θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύμπλεγμα αντιδράσεις τύπου III (18,9% σε ασθενείς που μετέβησαν από τη θεραπεία με άλλο αναστολέα C5 στην κροβαλιμάμπη), λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (18,6%), πυρεξία (13,5%), κεφαλαλγία (10,9%) και αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (10,2%). Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύμπλεγμα αντίδραση τύπου III (4,0% σε ασθενείς που μετέβησαν από τη θεραπεία με άλλο αναστολέα C5 στην κροβαλιμάμπη) και πνευμονία (1,5%).

Τα αποτελέσματα ασφάλειας από τους 44 ασθενείς στη μελέτη COMPOSER, όπου η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 4,69 έτη (εύρος: 0,4–6,3 έτη) δεν αποκάλυψαν πρόσθετες ανησυχίες ασφάλειας σχετικά με τη μακροχρόνια χρήση της κροβαλιμάμπης.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια της κροβαλιμάμπης σε ασθενείς με ΠΝΑ αξιολογήθηκε σε τρεις μελέτες Φάσης III, την COMMODORE 2 (BO42162), την COMMODORE 3 (YO42311) και την COMMODORE 1 (BO42161), και μία μελέτη Φάσης I/II (COMPOSER, BP39144).

Στον Πίνακα 2 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση της κροβαλιμάμπης σε συγκεντρωτική ανάλυση 393 ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες Φάσης III, εκτός εάν δηλώνεται διαφορετικά. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας για την κροβαλιμάμπη, βάσει συγκεντρωτικής ανάλυσης 393 ασθενών, ήταν 64 εβδομάδες (εύρος: 0,1–136,4 εβδομάδες).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Περίληψη ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Piasky

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες (MedDRA)	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού	Πολύ συχνές
	Πνευμονία	Συχνές
	Λοίμωξη της αναπνευστικής οδού	
	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος	
	ΡΙνοφαρυγγίτιδα	Όχι συχνές
	Σηψαιμία	
	Σηπτική καταπληξία	
	Βακτηραιμία	
	Πνευμονοφρίτιδα	
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύμπλεγμα αντίδραση τύπου III*	Πολύ συχνές
	Υπερευαισθησία	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές

Γαστρεντερικές διαταραχές	Κοιλιακό άλγος	Συχνές
	Διάρροια	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πυρεξία	Πολύ συχνές
	Εξασθένηση	Συχνές
	Κόπωση	
	Αντίδραση στη θέση ένεσης	Όχι συχνές
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση	Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση	Πολύ συχνές
	Αντίδραση σχετιζόμενη με την ένεση	Συχνές

* Η μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύμπλεγμα αντίδραση τύπου III (που αναφέρεται επίσης ως αντίδραση ανοσοποιητικού συμπλέγματος τύπου III) περιορίζεται σε ασθενείς οι οποίοι μεταβαίνουν από άλλο αναστολέα C5 στην κροβαλιμάμπη ή από την κροβαλιμάμπη σε άλλο αναστολέα C5. Η συχνότητα των αντιδράσεων ανοσοποιητικού συμπλέγματος τύπου III αναφέρεται για ένα υποσύνολο N=201 ασθενών οι οποίοι μετέβησαν από τη θεραπεία με άλλο αναστολέα C5 στην κροβαλιμάμπη, με τα ποσοστά επίπτωσης να υπολογίζονται χρησιμοποιώντας αυτούς τους N=201 ασθενείς ως παρονομαστή. Βλ. παρακάτω.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μεσολαβούμενες από το ανοσοποιητικό σύμπλεγμα αντιδράσεις τύπου III (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)

Κατά τη διάρκεια των μελετών Φάσης III, 19,4% (39 από τους 201) των ασθενών που μετέβησαν από τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη ή ραβουλιζουμάμπη στην κροβαλιμάμπη εμφάνισαν αντίδραση ανοσοποιητικού συμπλέγματος τύπου III (αναφέρθηκε ως μεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύμπλεγμα αντίδραση τύπου III). Από αυτούς τους 39 ασθενείς, 2 ασθενείς εμφάνισαν μια δεύτερη αντίδραση ανοσοποιητικού συμπλέγματος τύπου III μετά τη διακοπή της κροβαλιμάμπης και τη μετάβαση στη ραβουλιζουμάμπη. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα που αναφέρθηκαν ήταν αρθραλγία και εξάνθημα, και άλλα συμπτώματα που αναφέρθηκαν περιλαμβάνουν πυρεξία, κεφαλαλγία, μυαλγία, κοιλιακό άλγος, εξασθένηση/κόπωση και αξονική νευροπάθεια. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη της αντίδρασης ανοσοποιητικού συμπλέγματος τύπου III σε ασθενείς που μετέβησαν από θεραπεία με εκουλιζουμάμπη ή ραβουλιζουμάμπη σε κροβαλιμάμπη ήταν 1,6 εβδομάδες (εύρος: 0,7–4,4 εβδομάδες), με το 5,1% των ασθενών (2 στους 39) να παρουσιάζει αντίδραση ανοσοποιητικού συμπλέγματος Τύπου III με χρόνο έως την έναρξη που ξεπέρασε τις 4 εβδομάδες. Οι περισσότερες περιπτώσεις αντίδρασης ανοσοποιητικού συμπλέγματος τύπου III ήταν παροδικές, με διάμεση διάρκεια 1,7 εβδομάδες (εύρος 0,4–34,1 εβδομάδες). Η πλειονότητα των ασθενών παρουσίασαν συμβάν Βαθμού 1 ή 2 (23 στους 39 ασθενείς), με συμβάντα Βαθμού 3 να επηρεάζουν το 8% (16 στους 39) των ασθενών που έλαβαν κροβαλιμάμπη οι οποίοι μετέβησαν από εκουλιζουμάμπη ή ραβουλιζουμάμπη. Τα περισσότερα συμβάντα επιλύθηκαν χωρίς αλλαγή στη θεραπεία της μελέτης με κροβαλιμάμπη.

Στη μελέτη COMPOSER, ανάμεσα σε 26 ασθενείς που μετέβησαν από εκουλιζουμάμπη σε κροβαλιμάμπη, 2 ασθενείς ανέφεραν ο καθένας 1 ανεπιθύμητη ενέργεια αντιδράσεων ανοσοποιητικού συμπλέγματος τύπου III. Αυτά τα συμβάντα ήταν ήπια/μέτρια και μη σοβαρά. Ένας ακόμη ασθενής ανέπτυξε ήπια αντίδραση ανοσοποιητικού συμπλέγματος τύπου III μετά τη διακοπή της κροβαλιμάμπης και τη μετάβαση σε διαφορετικό αναστολέα C5.

Ανοσογονικότητα

Σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες Φάσης III (COMMODORE 1 και COMMODORE 2) και σε μία μονού σκέλους μελέτη Φάσης III (COMMODORE 3), η κατάσταση ADA αξιολογήθηκε σε 392 ασθενείς. Από αυτούς τους 392 ασθενείς, οι 118 (30,1%) ήταν ADA-θετικοί. Δεν παρατηρήθηκαν

διαφορές στα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται τυπικά με την ανοσογονικότητα (όπως αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, αντιδράσεις στη θέση ένεσης ή υπερευαισθησία) μεταξύ των ADA-θετικών και των ADA-αρνητικών ασθενών (βλ. παράγραφο 5.1).

Ανοσογονικότητα που οδηγεί σε απώλεια έκθεσης και αποτελεσματικότητας

Οι ασθενείς ενδέχεται να αναπτύξουν ADA τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την έκθεση στην κροβαλιμάμπη. Από τους 392 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για την κατάσταση ADA, μερική ή πλήρης απώλεια έκθεσης που συνδέεται με την εμφάνιση ADA παρατηρήθηκε σε 23 ασθενείς (5,9%). Από αυτούς, 17 (4,3%) είχαν απώλεια φαρμακολογικής δράσης που συνέπεσε με απώλεια έκθεσης και απώλεια αποτελεσματικότητας, εκδηλούμενη ως σταθερή απώλεια ελέγχου αιμόλυσης σε 7 ασθενείς (1,8%).

Σε περίπτωση κλινικών σημείων απώλειας της αποτελεσματικότητας, πρέπει να ζητηθεί άμεση αξιολόγηση από επαγγελματία υγείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση και την ένεση

Σε όλες τις μελέτες Φάσης III, το 10,2% των ασθενών που έλαβαν κροβαλιμάμπη παρουσίασαν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα που αναφέρθηκαν ήταν κεφαλαλγία (7,1%), εξάνθημα (0,8%), ζάλη (0,8%), κοιλιακό άλγος (0,5%), ερύθημα (0,5%), ναυτία (0,5%), πυρεξία (0,5%) και παραισθησία (0,3%). Όλα τα συμβάντα που αναφέρθηκαν ήταν Βαθμού 1-2.

Σε όλες τις μελέτες Φάσης III, το 8,4% των ασθενών που έλαβαν κροβαλιμάμπη παρουσίασαν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση. Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα που αναφέρθηκαν ήταν κεφαλαλγία (2,5%), ερύθημα στη θέση ένεσης (1,0%), άλγος στη θέση ένεσης (1,0%) και εξάνθημα στη θέση ένεσης (1,0%). Η πλειονότητα των συμβάντων ήταν Βαθμού 1-2.

Λοιμώξεις από ενθυλακωμένα βακτήρια

Με βάση τον μηχανισμό δράσης της, η χρήση της κροβαλιμάμπης μπορεί δυνητικά να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων, ιδιαίτερα λοιμώξεων που προκαλούνται από ενθυλακωμένα βακτήρια, συμπεριλαμβανομένου του *Streptococcus pneumoniae*, του *Neisseria meningitidis* τύπου A, C, W, Y, και B, και του *Haemophilus influenzae* (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε όλες τις μελέτες Φάσης III, οι λοιμώξεις από ενθυλακωμένα βακτήρια που αναφέρθηκαν ήταν *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (μη καθορισμένη αλλιώς), *Haemophilus influenzae* και *Neisseria subflava*, το τελευταίο εκ των οποίων προκάλεσε ανεπιθύμητο συμβάν βακτηριαμίας σε έναν ασθενή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε 12 παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ με σωματικό βάρος ≥ 40 kg (ηλικίας 13–17 ετών) που εντάχθηκαν στις μελέτες COMMODORE 1, COMMODORE 2 και COMMODORE 3, το προφίλ ασφαλείας φάνηκε παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΠΝΑ. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με την κροβαλιμάμπη και αναφέρθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ είναι λοίμωξη ανώτερης αναπνευστικής οδού (16,7%), λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος (16,7%), κόπωση (16,7%), πυρεξία (16,7%), κεφαλαλγία (8,3%), αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (8,3%) και αντίδραση σχετιζόμενη με την ένεση (8,3%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να ξεκινά κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, Αναστολείς συμπληρώματος, κωδικός ATC: L04AJ07

Μηχανισμός δράσης

Η κροβαλιμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο, ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα με βάση την ανοσοσφαιρίνη G1 (IgG1), το οποίο συνδέεται ειδικά με υψηλή συγγένεια στο συστατικό 5 (C5) του συστήματος του συμπληρώματος, αναστέλλοντας τη διάσπασή του σε C5a και C5b και αποτρέποντας έτσι τον σχηματισμό του συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης (MAC). Η κροβαλιμάμπη προκαλεί αναστολή της δραστηριότητας των τελικών συστατικών του συμπληρώματος. Στους ασθενείς με ΠΝΑ, η κροβαλιμάμπη αναστέλλει τη μεσολαβούμενη από τα τελικά συστατικά του συμπληρώματος ενδοαγγειακή αιμόλυση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΠΝΑ, παρατηρήθηκε μια εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση αναστολή της δραστηριότητας του τελικού συμπληρώματος μετά τη θεραπεία με κροβαλιμάμπη. Η αναστολή της δραστηριότητας των τελικών συστατικών του συμπληρώματος [CH50, όπως μετρήθηκε μέσω λιποσωμιακής ανοσοδοκιμασίας (LIA)] επετεύχθη αμέσως μετά το τέλος της αρχικής έγχυσης κροβαλιμάμπης και γενικά διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με κροβαλιμάμπη. Παρομοίως, οι μέσες συγκεντρώσεις του ελεύθερου C5 μειώθηκαν σε χαμηλά επίπεδα ($< 0,0001$ g/l) σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές και παρέμειναν χαμηλές καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Τα ελεύθερα επίπεδα C5 και CH50 ήταν παρόμοια μεταξύ των παιδιατρικών και ενηλίκων ασθενών που έλαβαν κροβαλιμάμπη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κροβαλιμάμπης σε ασθενείς με ΠΝΑ αξιολογήθηκαν σε μια μελέτη Φάσης III, μη κατωτερότητας (COMMODORE 2, BO42162), η οποία υποστηρίχθηκε με κλινικά δεδομένα από δύο πρόσθετες μελέτες Φάσης III (COMMODORE 3, YO42311 και COMMODORE 1, BO42161).

Σε όλες τις μελέτες Φάσης III, απαιτήθηκε ο εμβολιασμός των ασθενών κατά του *Neisseria meningitidis*, είτε εντός 3 ετών πριν από την έναρξη της θεραπείας είτε εντός 7 ημερών μετά την έναρξη της θεραπείας με κροβαλιμάμπη. Οι ασθενείς που εμβολιάστηκαν εντός 2 εβδομάδων πριν από την έναρξη της θεραπείας με κροβαλιμάμπη ή μετά την έναρξη της μελέτης, έλαβαν κατάλληλα προληπτικά αντιβιοτικά από τη στιγμή που ξεκίνησαν την θεραπεία με το Piasky, έως τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό (βλ. παράγραφο 4.4 για προειδοποιήσεις και προφυλάξεις σχετικά με τη σοβαρή μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη). Οι ασθενείς με ιστορικό λοίμωξης από *Neisseria meningitidis* 6 μήνες πριν από τη διαλογή και έως την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου της μελέτης αποκλείστηκαν.

Οι ασθενείς αποκλείστηκαν επίσης εάν είχαν ιστορικό αλλογενούς μεταμόσχευσης μυελού των οστών.

Η κροβαλιμάμπη χορηγήθηκε σε μελέτες Φάσης III σύμφωνα με τη συνιστώμενη δόση που περιγράφεται στην παράγραφο 4.2. Οι δόσεις διάσωσης των 340 mg κροβαλιμάμπης, χορηγούμενης ενδοφλεβίως, επιτράπηκαν με βάση την κρίση των ερευνητών, εάν ένας ασθενής παρουσίαζε σημεία και συμπτώματα ΠΝΑ. Ωστόσο οι συγκεκριμένες μελέτες δεν σχεδιάστηκαν για την αξιολόγηση την επίδραση της δόσης διάσωσης στην αποτελεσματικότητα της κροβαλιμάμπης. Η εκουλιζουμάμπη χορηγήθηκε σύμφωνα με τις τοπικές συνταγογραφικές πληροφορίες ή, σε μία χώρα που δεν υπήρχε πρόσβαση σε εμπορικά διαθέσιμη εκουλιζουμάμπη (COMMODE 2), η εκουλιζουμάμπη χορηγήθηκε ως 600 mg ενδοφλεβίως μία φορά την εβδομάδα για τις πρώτες 4 εβδομάδες, ακολουθούμενη στη συνέχεια από 900 mg κάθε 2 εβδομάδες. Δεν επιτρέπονταν δόσεις διάσωσης εκουλιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Οι μελέτες Φάσης III αποτελούνταν από μια αρχική περίοδο θεραπείας 24 εβδομάδων, μετά την οποία οι ασθενείς είχαν την επιλογή να συνεχίσουν/να μεταβούν σε κροβαλιμάμπη σε μια περίοδο επέκτασης.

Μελέτη σε ασθενείς με ΠΝΑ που δεν είχαν λάβει αναστολείς συμπληρώματος

COMMODE 2 (Μελέτη BO42162)

Η COMMODE 2 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική μελέτη Φάσης III, σχεδιασμένη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της κροβαλιμάμπης σε σύγκριση με την εκουλιζουμάμπη σε ασθενείς με ΠΝΑ οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή με αναστολέα του συμπληρώματος. Οι 204 ασθενείς (σωματικό βάρος ≥ 40 kg), τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 στη λήψη κροβαλιμάμπης (n = 135) ή εκουλιζουμάμπης (n = 69). Επιπλέον, στη μελέτη εντάχθηκαν 6 παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας < 18 ετών και με σωματικό βάρος ≥ 40 kg) σε ένα περιγραφικό σκέλος, οι οποίοι έλαβαν κροβαλιμάμπη (βλ. παράγραφο 5.1). Οι επιλέξιμοι ασθενείς παρουσίασαν υψηλή ενεργότητα της νόσου κατά τη διαλογή, η οποία καταδείχθηκε από επίπεδα $\text{LDH} \geq 2 \times$ ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) και από την παρουσία ενός ή περισσότερων σημείων ή συμπτωμάτων σχετιζόμενων με ΠΝΑ κατά τους τελευταίους 3 μήνες: κόπωση, αιμοσφαιρινουρία, κοιλιακό άλγος, λαχάνιασμα (δύσπνοια), αναιμία (αιμοσφαιρίνη < 10 g/dl), ιστορικό μείζονος ανεπιθύμητου αγγειακού συμβάντος (συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης), δυσφαγία ή στυτική δυσλειτουργία, ή ιστορικό μετάγγισης συμπτωκωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (pRBC) λόγω ΠΝΑ.

Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε κατά την πιο πρόσφατη τιμή $\text{LDH} (\geq 2 \text{ έως } \leq 4 \times \text{ULN})$ ή $> 4 \times \text{ULN}$ και κατά το ιστορικό μετάγγισης (0, >0 έως ≤ 6 ή > 6 μονάδες pRBC χορηγηθείσες εντός 6 μηνών πριν από την τυχαιοποίηση). Οι αντίστοιχες κατηγορίες διαστρωμάτωσης εξισορροπήθηκαν μεταξύ των σκελών θεραπείας.

Τα δημογραφικά και τα αρχικά χαρακτηριστικά του τυχαιοποιημένου πληθυσμού της μελέτης ήταν σε γενικές γραμμές ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας και παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Δημογραφικά και βασικά χαρακτηριστικά για την COMMODE 2 (τυχαιοποιημένος πληθυσμός)

Παράμετροι	Κροβαλιμάμπη (N = 135)	Εκουλιζουμάμπη (N = 69)
Ηλικία (έτη) κατά τη διάγνωση της ΠΝΑ		
Μέση τιμή (SD)	35,8 (15,5)	37,4 (16,4)
Διάμεση τιμή (Εύρος)	31,0 (11,5–74,7)	32,1 (11,2–76,8)
Ηλικία (έτη) κατά την πρώτη χορήγηση της θεραπείας της μελέτης*		
Μέση τιμή (SD)	40,5 (15,2)	41,9 (16,0)
Διάμεση τιμή (Εύρος)	36,0 (18–76)	38,0 (17–78)
< 18 ετών (n, %)	0	2 (2,9%)
18–64 ετών (n, %)	122 (90,4%)	58 (84,1%)
≥ 65 ετών (n, %)	13 (9,6%)	9 (13,0%)

Παράμετροι	Κροβαλιμάμπη (N = 135)	Εκουλιζουμάμπη (N = 69)
Βάρος 40 < 100 kg (n, %) ≥ 100 kg (n, %)	131 (97,0%) 4 (3,0%)	66 (95,7%) 3 (4,3%)
Φύλο Ανδρες (n, %) Γυναίκες (n, %)	77 (57,0%) 58 (43,0%)	35 (50,7%) 34 (49,3%)
Επίπεδα LDH κατά την αρχική αξιολόγηση (x ULN) Διάμεση τιμή (Εύρος)	7,0 (2,0–16,3)	7,7 (2,0–20,3)
Ιστορικό μεταγγίσεων pRBC κατά τους 12 μήνες πριν από τη διαλογή Ναι (n, %)	103 (77,4%)	50 (73,5%)
Μονάδες pRBC που μεταγγίστηκαν κατά τους 12 μήνες πριν από τη διαλογή Διάμεση τιμή (Εύρος)	3,8 (0–43,5)	3,0 (0–41,0)
Συνολικό μέγεθος κλώνου ΠΝΑ στα κοκκιοκύτταρα (%) Διάμεση τιμή (Εύρος)	91,4 (5,8–100,0)	93,6 (6,8–99,9)
Συνολικό μέγεθος κλώνου ΠΝΑ στα μονοκύτταρα (%) Διάμεση τιμή (Εύρος)	90,9 (42,5–99,9)	95,1 (41,5–99,9)
Συνολικό μέγεθος κλώνου ΠΝΑ στα ερυθροκύτταρα (%) Διάμεση τιμή (Εύρος)	25,3 (3,5–96,0)	44,6 (0,1–88,9)
Επίπεδα αιμοσφαιρίνης κατά την αρχική αξιολόγηση (g/l) Διάμεση τιμή (IQR)	85,0 (77,0–93,0)	87,0 (81,0–97,0)
Ιστορικό απλαστικής αναιμίας Ναι (n, %)	53 (39,3%)	26 (37,7%)
Ιστορικό μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου Ναι (n, %)	6 (4,4%)	6 (8,7%)
Ιστορικό μείζονος ανεπιθύμητου αγγειακού συμβάντος (MAVE) Ναι (n, %)	21 (15,6%)	10 (14,5%)
Φαρμακευτικά προϊόντα κατά την αρχική αξιολόγηση** Αντιπηκτικά (n, %) Στεροειδή (n, %) Ανοσοκατασταλτική θεραπεία (n, %)	35 (25,9%) 46 (34,1%) 23 (17,0%)	17 (24,6%) 25 (36,2%) 13 (18,8%)
Σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενα με την ΠΝΑ εντός 3 μηνών πριν από την αρχική αξιολόγηση Κοιλιακό άλγος Αναιμία Δυσφαγία Στυτική δυσλειτουργία Κόπωση Αιμοσφαιριναιμία MAVE (συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης) Δύσπνοια	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%)

Σημείωση: IQR = ενδοτεταρτημοριακό εύρος.

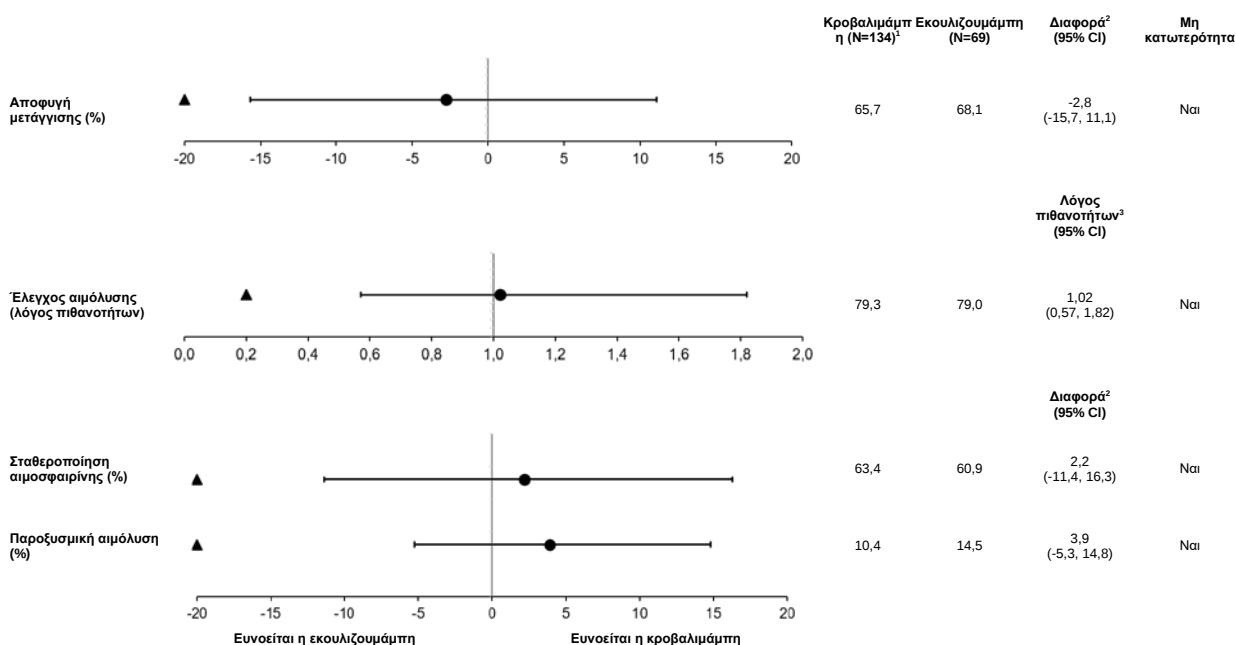
* Δύο έφηβοι ασθενείς (αμφότεροι ηλικίας 17 ετών) τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της εκουλιζουμάμπης πριν από το άνοιγμα του χωριστού περιγραφικού παιδιατρικού σκέλους. Αμφότεροι οι ασθενείς μετέβησαν στην κροβαλιμάμπη κατά την περίοδο επέκτασης μετά την ολοκλήρωση της αρχικής περιόδου θεραπείας. Ο ένας ασθενής ήταν ακόμη < 18 ετών, ενώ ο άλλος ασθενής έγινε 18 ετών κατά το διάστημα της πρώτης θεραπείας με κροβαλιμάμπη. Βλ. παρακάτω, «Παιδιατρικός πληθυσμός»

** Συμπεριλαμβάνονται φαρμακευτικά προϊόντα που ξεκίνησαν πριν από την έναρξη της θεραπείας της μελέτης και είτε διακόπηκαν πριν ή ήταν υπό εξέλιξη κατά την έναρξη της θεραπείας της μελέτης.

Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της κροβαλιμάμπης σε σύγκριση με την εκουλιζουμάμπη, με βάση την αξιολόγηση μη κατωτερότητας (NI) των ακόλουθων συμπρωτευόντων καταληκτικών σημείων: έλεγχος αιμόλυσης, μετρούμενος από το μέσο ποσοστό ασθενών με $LDH \leq 1,5 \times ULN$ από την Εβδομάδα 5 έως την Εβδομάδα 25, και το ποσοστό ασθενών οι οποίοι πέτυχαν αποφυγή μετάγγισης, που ορίζεται ως ασθενείς χωρίς μετάγγιση pRBC, από την αρχική αξιολόγηση έως την Εβδομάδα 25. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιελάμβαναν το ποσοστό ασθενών με παροξυσμική αιμόλυση, το ποσοστό ασθενών με σταθεροποιημένη αιμοσφαιρίνη και τη μεταβολή της κόπωσης [μετρούμενη με την κλίμακα FACIT (Λειτουργική Αξιολόγηση Θεραπείας Χρόνιας Νόσου)-Κόπωσης] από την αρχική αξιολόγηση έως την Εβδομάδα 25.

Η κροβαλιμάμπη ήταν μη κατώτερη σε σύγκριση με την εκουλιζουμάμπη τόσο για τα συμπρωτευόντα καταληκτικά σημεία του ελέγχου της αιμόλυσης και της αποφυγής της μετάγγισης όσο και για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της σταθεροποίησης της αιμοσφαιρίνης και της παροξυσμικής αιμόλυσης (Εικόνα 1). Η Εικόνα 2 δείχνει το ποσοστό των ασθενών με $LDH \leq 1,5 \times ULN$ από την αρχική αξιολόγηση έως την Εβδομάδα 25.

Εικόνα 1: Αποτελέσματα συμπρωτευόντων και δευτερευόντων τελικών σημείων στην (COMMODORE 2, πληθυσμός κύριας ανάλυσης)



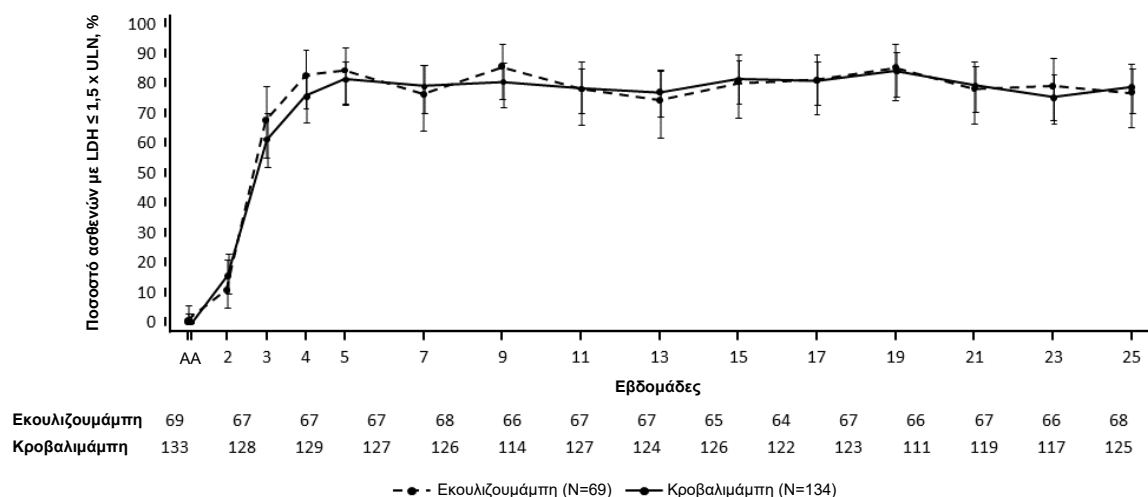
Σημείωση: Τα τρίγωνα υποδεικνύουν τα περιθώρια μη κατωτερότητας και οι κύκλοι υποδεικνύουν σημειακές εκτιμήσεις. CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

¹ Για έναν ασθενή που τυχαιοποιήθηκε στην κροβαλιμάμπη δεν υπήρξε LDH μετά την αρχική αξιολόγηση και δεν συμπεριλήφθηκε στην κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας.

² Για Αποφυγή Μετάγγισης και Σταθεροποίηση της Αιμοσφαιρίνης, η διαφορά υπολογίζεται ως σταθμισμένη διαφορά της κροβαλιμάμπης μείον την εκουλιζουμάμπη. Για παροξυσμική αιμόλυση, η διαφορά υπολογίζεται ως σταθμισμένη διαφορά της κροβαλιμάμπης μείον την εκουλιζουμάμπη.

³ Ο λόγος πιθανοτήτων υπολογίστηκε ως οι πιθανότητες της κροβαλιμάμπης δια τις πιθανότητες της εκουλιζουμάμπης

Εικόνα 2: Ποσοστό ασθενών με $LDH \leq 1,5 \times ULN$ από την αρχική αξιολόγηση έως την Εβδομάδα 25, με 95% CI (COMMODORE 2, πληθυσμός κύριας ανάλυσης)



Μελέτες σε ασθενείς με ΠΝΑ που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα συμπληρώματος C5

COMMODORE 1 (Μελέτη BO42161) – τυχαιοποιημένοι ασθενείς που έκαναν μετάβαση από την εκουλίζουμάμπη

Η COMMODORE 1 ήταν μια Φάσης III, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας, της φαρμακοδυναμικής, της φαρμακοκινητικής και της διερευνητικής αποτελεσματικότητας της κροβαλιμάμπης σε ασθενείς που μετέβησαν από άλλη θεραπεία αναστολέα του συμπληρώματος C5. Ο πρωτεύων στόχος αυτής της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ογδόντα εννέα ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 στη λήψη κροβαλιμάμπης ($n = 45$) ή εκουλίζουμάμπης ($n = 44$). Οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι για ένταξη στα τυχαιοποιημένα σκέλη εάν μετέβαιναν από εγκεκριμένες δόσεις εκουλίζουμάμπης και είχαν έλεγχο αιμόλυσης κατά τη διαλογή, οριζόμενο από επίπεδα $LDH \leq 1,5 \times ULN$. Οι ασθενείς αποκλείονταν εάν είχαν μείζον ανεπιθύμητο αγγειακό συμβάν (MAVE) εντός των 6 μηνών πριν από την πρώτη χορήγηση του φαρμάκου της μελέτης. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε κατά το ιστορικό μετάγγισης των ασθενών (εάν ένας ασθενής έλαβε μετάγγιση pRBC εντός 12 μηνών πριν την τυχαιοποίηση).

Τα δημογραφικά και τα αρχικά χαρακτηριστικά του τυχαιοποιημένου πληθυσμού της μελέτης ήταν σε γενικές γραμμές ισορροπημένα μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση τιμή της LDH κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν $1,01 \times ULN$ (εύρος: 0,6–1,7) για την κροβαλιμάμπη και $0,96 \times ULN$ (εύρος: 0,7–1,9) για την εκουλίζουμάμπη. Το ποσοστό ασθενών με ιστορικό μεταγγίσεων κατά τους 12 μήνες πριν από τη διαλογή ήταν 22,7% στο σκέλος της κροβαλιμάμπης και 25% στο σκέλος της εκουλίζουμάμπης, με μέση τιμή (SD) 1,6 (3,7) και 2,3 (5,4) μονάδες μεταγγισμένων pRBC στα σκέλη της κροβαλιμάμπης και της εκουλίζουμάμπης, αντίστοιχα. Τα βασικά διάμεσα (εύρος) μεγέθη κλώνων ΠΝΑ για το σύνολο των ερυθροκυττάρων, των μονοκυττάρων και των κοκκιοκυττάρων για το σκέλος της κροβαλιμάμπης έναντι του σκέλους της εκουλίζουμάμπης έχουν ως εξής: 44,6% (2,6–100) έναντι 54,2% (1,3–100), 88,6% (13,8–100) έναντι 96,4% (7,6–99,9) και 88,1% (5,2–100), έναντι 95,7% (7,9–99,9), αντίστοιχα.

Από τους 89 τυχαιοποιημένους ασθενείς, η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με διερευνητικό τρόπο σε 76 από αυτούς ($n=39$ για την κροβαλιμάμπη και $n=37$ για την εκουλίζουμάμπη) που εγγράφηκαν τουλάχιστον 24 εβδομάδες πριν την καταληκτική ημερομηνία για την κύρια ανάλυση. Συνολικά, τα αποτελέσματα των διερευνητικών τελικών σημείων αποτελεσματικότητας κατέδειξαν ότι οι ασθενείς που μετέβησαν στην κροβαλιμάμπη από την εκουλίζουμάμπη διατήρησαν τον έλεγχο της νόσου. Το μέσο ποσοστό των ασθενών που διατήρησαν τον έλεγχο της αιμόλυσης από την αρχική αξιολόγηση έως την Εβδομάδα 25 ήταν 92,9% [95% CI: 86,6, 96,4] για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην

κροβαλιμάμπη και 93,7% [95% CI: 87,3, 97,0] για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην εκουλιζουμάμπη. Αποφυγή της μετάγγισης παρατηρήθηκε στο 79,5% [95% CI: 63,1, 90,1] των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην κροβαλιμάμπη και στο 78,4% [95% CI: 61,3, 89,6] των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην εκουλιζουμάμπη.

COMMODORE 1 (μελέτη BO42161) και COMMODORE 2 (μελέτη BO42162) – κλινικά σταθεροί ασθενείς που έκαναν μετάβαση

Υποστηρικτικά δεδομένα σε κλινικά σταθερούς ασθενείς που έκαναν μετάβαση από εκουλιζουμάμπη αναφέρθηκαν από ασθενείς στις μελέτες COMMODORE 1 (25 αξιολογήσιμοι ως προς την αποτελεσματικότητα ασθενείς) και COMMODORE 2 (29 αξιολογήσιμοι ως προς την αποτελεσματικότητα ασθενείς) που είχαν λάβει θεραπεία με εκουλιζουμάμπη για τουλάχιστον 24 εβδομάδες κατά την αρχική περίοδο θεραπείας και είχαν $LDH \leq 1,5 \times ULN$ κατά την έναρξη της μετάβασης σε κροβαλιμάμπη.

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε στους ασθενείς που είχαν τουλάχιστον 24 εβδομάδες έκθεσης στην κροβαλιμάμπη (ή διέκοψαν με άλλον τρόπο τη θεραπεία πριν συμπληρωθούν 24 εβδομάδες θεραπείας). Το μέσο ποσοστό των κλινικά σταθερών ασθενών που έκαναν μετάβαση και που διατήρησαν τον έλεγχο της αιμόλυσης από την έναρξη της μετάβασης έως την Εβδομάδα 25 της εναλλαγής στην COMMODORE 1 και στην COMMODORE 2 ήταν 98,7% [95% CI: 96,2, 99,5] και 95,3% [95% CI: 89,5, 97,9], αντίστοιχα. Αποφυγή της μετάγγισης παρατηρήθηκε στο 80,0% [95% CI: 58,70, 92,39] και στο 86,2% [95% CI: 67,43, 95,49] των κλινικά σταθερών ασθενών με μετάβαση, αντίστοιχα. Αυτά τα αποτελέσματα στους κλινικά σταθερούς ασθενείς με μετάβαση σε εκουλιζουμάμπη ήταν συνεπή με τα αποτελέσματα στους τυχαιοποιημένους ασθενείς με μετάβαση σε εκουλιζουμάμπη κατά την αρχική περίοδο θεραπείας της COMMODORE 1.

Επιπλέον, στο μη τυχαιοποιημένο σκέλος της COMMODORE 1, από τους 19 κλινικά σταθερούς ασθενείς που έκαναν μετάβαση από τη ραβουλιζουμάμπη, 95,8% [95% CI: 89,11, 98,43] διατήρησαν τον έλεγχο της αιμόλυσης και 57,9% [95% CI: 33,97, 78,88] των ασθενών απέφυγε τη μετάγγιση από την αρχική αξιολόγηση έως την Εβδομάδα 25.

Ανοσογονικότητα

Όπως με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει το ενδεχόμενο ανοσολογικής απόκρισης στην κροβαλιμάμπη.

Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας ανοσογονικότητας εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από διάφορους παράγοντες, όπως η ευαισθησία και η ειδικότητα της δοκιμασίας, η μεθοδολογία της δοκιμασίας, ο χειρισμός των δειγμάτων, ο χρόνος λήψης των δειγμάτων, τα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα και η υποκείμενη νόσος. Για τους λόγους αυτούς, η σύγκριση της συχνότητας εμφάνισης αντισωμάτων έναντι της κροβαλιμάμπης με τη συχνότητα εμφάνισης αντισωμάτων έναντι άλλων προϊόντων ενδέχεται να είναι παραπλανητική.

Στη μελέτη Φάσης III COMMODORE 2, αντισώματα έναντι του φαρμάκου (ADA) που εμφανίστηκαν κατά τη θεραπεία παρατηρήθηκαν σε 35,0% (49/140) των πρωτοθεραπευόμενων ασθενών και σε 38,2% (26/68) των ασθενών που μετέβησαν από θεραπεία με άλλο αναστολέα C5 σε κροβαλιμάμπη. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανάπτυξη των πρώτων ADA μετά την αρχική αξιολόγηση ήταν 16,1 εβδομάδες (εύρος: 1,1 έως 72,3 εβδομάδες) και 16,6 εβδομάδες (εύρος: 2,1 έως 36,3 εβδομάδες) στους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς και στους ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως άλλους αναστολείς C5, αντίστοιχα. Σε όλες τις μελέτες Φάσης III, η συχνότητα εμφάνισης ADA κατά τη θεραπεία ήταν 35,1% (67 στους 191 ασθενείς) και 25,4% (51 στους 201 ασθενείς) στους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς και στους ασθενείς που μετέβησαν από θεραπεία με άλλο αναστολέα C5 σε κροβαλιμάμπη, αντίστοιχα.

Σε όλες τις μελέτες Φάσης III, οι διάμεσοι χρόνοι συγκέντρωσης σε ADA-θετικούς ασθενείς ήταν ελαφρώς χαμηλότεροι σε σύγκριση με τους ADA-αρνητικούς ασθενείς. Παρά την επίδραση αυτή, οι συγκεντρώσεις παρέμειναν πάνω από 100 μg/ml (κατώφλιο για πλήρη αναστολή των τελικών

συστατικών του συμπληρώματος) σε περισσότερο από 80% των ADA-θετικών ασθενών. Η παρουσία ADA δεν συνδέθηκε με κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική, τη φαρμακοδυναμική και την αποτελεσματικότητα στους περισσότερους ασθενείς. Ωστόσο, από τους 392 ασθενείς που αξιολογήθηκαν για την κατάσταση ADA, μερική ή πλήρης απώλεια της έκθεσης που συνδέεται με την εμφάνιση ADA παρατηρήθηκε σε 23 ασθενείς (5,9%). Από αυτούς, 17 (4,3%) ADA-θετικοί ασθενείς είχαν απώλεια φαρμακολογικής δράσης (βάσει CH50 ή ελεύθερου C5) που συνέπεσε με απώλεια της έκθεσης και απώλεια της αποτελεσματικότητας που εκδηλώθηκε ως σταθερή απώλεια του ελέγχου της αιμόλυσης σε 7 ασθενείς (1,8%). Δεν υπήρξαν στοιχεία κλινικής επίδρασης της κατάστασης ADA στο προφίλ ασφάλειας του Piaskey (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δέκα παιδιατρικοί ασθενείς (με σωματικό βάρος ≥ 40 kg) που έλαβαν θεραπεία με κροβαλιμάμπη στην COMMODE 2 (n = 7, 13–17 ετών) και στην COMMODE 3 (n = 3, 15–17 ετών) ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την αποτελεσματικότητα.

Εννέα ασθενείς ήταν πρωτοθεραπευόμενοι και 1 ασθενής μετέβη από εκουλιζουμάμπη σε κροβαλιμάμπη κατά την περίοδο επέκτασης. Όλοι οι παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν την ίδια δοσολογία με τους ενήλικες ασθενείς βάσει σωματικού βάρους. Και οι 9 πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς πέτυχαν έλεγχο της αιμόλυσης (οριζόμενος ως $LDH \leq 1,5 \times ULN$) έως την Εβδομάδα 4 και αυτό διατηρήθηκε σε 7 ασθενείς σε κάθε επίσκεψη από την αρχική αξιολόγηση έως την Εβδομάδα 25. Ο ασθενής που μετέβη από εκουλιζουμάμπη σε κροβαλιμάμπη διατήρησε τον έλεγχο της αιμόλυσης για 24 εβδομάδες θεραπείας κατά την περίοδο επέκτασης. Επτά από τους 10 παιδιατρικούς ασθενείς πέτυχαν αποφυγή μετάγγισης και σταθεροποίηση της αιμοσφαιρίνης, και κανένας ασθενής δεν παρουσίασε κάποιο νέο συμβάν παροξυσμικής αιμόλυσης κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 24 εβδομάδων.

Συνολικά, η επίδραση της θεραπείας με κροβαλιμάμπη στους παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΠΝΑ.

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της κροβαλιμάμπης έχει χαρακτηριστεί τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ασθενείς με ΠΝΑ. Η φαρμακοκινητική χαρακτηρίστηκε με τη χρήση μη γραμμικών μεθόδων φαρμακοκινητικής ανάλυσης μικτών επιδράσεων, με βάση μια συγκεντρωτική βάση δεδομένων από 9 υγιείς εθελοντές και 210 και 211 πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, και ασθενείς οι οποίοι μετέβησαν από προηγούμενη θεραπεία με άλλο αναστολέα C5 σε κροβαλιμάμπη, αντίστοιχα.

Η καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου της κροβαλιμάμπης περιγράφεται καλύτερα με τη χρήση ενός ανοικτού μοντέλου δύο διαμερισμάτων με σταθερά αποβολής πρώτης τάξης και υποδόρια απορρόφηση πρώτης τάξης. Για να περιγραφεί η παροδική αύξηση της κλινικής εξαιτίας του σχηματισμού ανοσοσυμπλεγμάτων που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που μετέβησαν από θεραπεία με άλλο αναστολέα C5 σε κροβαλιμάμπη, προστέθηκε μια επιπρόσθετη παράμετρος κλινικής κυμαινόμενου χρόνου, η οποία μειώνεται εκθετικά με τον χρόνο. Στη σταθερή κατάσταση, η έκθεση αναμένεται να είναι παρόμοια μεταξύ των πρωτοθεραπευόμενων και των ασθενών που πραγματοποιούν μετάβαση.

Απορρόφηση

Η σταθερά του ρυθμού απορρόφησης εκτιμήθηκε σε $0,126 \text{ ημέρες}^{-1}$ [CV%: 38,3]. Μετά από υποδόρια χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα εκτιμήθηκε σε 83,0% [CV%: 116].

Κατανομή

Ο κεντρικός όγκος κατανομής εκτιμήθηκε σε 3,23 l [CV%: 22,4] και ο περιφερικός όγκος κατανομής σε 2,32 l [CV%: 70,6].

Ο μικρός όγκος κατανομής δείχνει ότι η κροβαλιμάμπη είναι πιθανό να κατανεμηθεί κυρίως στον ορό ή/και στους αγγειοβριθείς ιστούς.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της κροβαλιμάμπης δεν έχει μελετηθεί άμεσα. Τα αντισώματα IgG καταβολίζονται κυρίως μέσω λυσοσωμικής πρωτεόλυσης και στη συνέχεια αποβάλλονται ή επαναχρησιμοποιούνται από τον οργανισμό.

Αποβολή

Η κάθαρση εκτιμήθηκε σε 0,0791 l/ημέρα [CV%: 20,6]. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της κροβαλιμάμπης εκτιμήθηκε σε 53,1 ημέρες [CV%: 39,9], δηλαδή είναι μεγαλύτερος σε σύγκριση με άλλα ανθρωποποιημένα αντισώματα IgG. Αυτός ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής συνάδει με τις ιδιότητες ανακύκλωσης της κροβαλιμάμπης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν έχουν διεξαχθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με την κροβαλιμάμπη σε ειδικούς πληθυσμούς. Το σωματικό βάρος καταδείχθηκε ως μια σημαντική συμμεταβλητή, με τις καθάρσεις και τους όγκους κατανομής να αυξάνονται και την έκθεση στην κροβαλιμάμπη να μειώνεται όσο αυξάνεται το σωματικό βάρος. Συνεπώς, η δοσολογία της κροβαλιμάμπης βασίζεται στο σωματικό βάρος του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2).

Μετά τη συμπερίληψη του σωματικού βάρους στο μοντέλο, οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με ΠΝΑ έδειξαν ότι η ηλικία (13–85 ετών) και το φύλο δεν επηρέασαν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της κροβαλιμάμπης. Δεν απαιτείται περαιτέρω προσαρμογή της δόσης.

Η φυλή/εθνότητα αποδείχθηκε επίσης ότι δεν έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική της κροβαλιμάμπης, ωστόσο, τα δεδομένα είναι περιορισμένα σε ασθενείς της μαύρης φυλής, επομένως τα συμπεράσματα δεν θεωρούνται οριστικά σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για να διερευνηθεί η φαρμακοκινητική της κροβαλιμάμπης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών, ωστόσο σε κλινικές μελέτες συμμετείχαν 46 (10,9%) ηλικιωμένοι ασθενείς με ΠΝΑ, συμπεριλαμβανομένων 35 ασθενών ηλικίας 65–74 ετών, 10 ασθενών ηλικίας 75–84 ετών και 1 ασθενή ηλικίας ≥ 85 ετών. Τα δεδομένα που ελήφθησαν από κλινικές μελέτες της ΠΝΑ δείχνουν ότι η έκθεση σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών είναι συγκρίσιμη με εκείνη σε νεότερους ασθενείς άλλων ηλικιακών ομάδων, ωστόσο, λόγω των περιορισμένων δεδομένων σε ασθενείς ηλικίας ≥ 85 ετών, η φαρμακοκινητική της κροβαλιμάμπης στα συγκεκριμένα άτομα είναι άγνωστη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για να διερευνηθεί η φαρμακοκινητική της κροβαλιμάμπης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, ωστόσο τα δεδομένα που ελήφθησαν από κλινικές μελέτες της ΠΝΑ [62 (14,7%) ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία, 38 (9%) ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και 4 (1%) ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία] δείχνουν ότι η έκθεση σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι συγκρίσιμη με εκείνη σε ασθενείς χωρίς νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, περιορισμένα στοιχεία ελήφθησαν από ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε κλινικές μελέτες της ΠΝΑ.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, ωστόσο τα στοιχεία που ελήφθησαν από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΠΝΑ δείχνουν ότι η έκθεση σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία [46 (11%) όπως βαθμολογήθηκε με βάση τα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης αλανίνης] είναι συγκρίσιμη με εκείνη σε ασθενείς χωρίς ηπατική δυσλειτουργία. Περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα ήταν διαθέσιμα σε ασθενείς με ΠΝΑ με μέτρια [0 (0%)] έως σοβαρή [1 (0,23%)] ηπατική δυσλειτουργία, επομένως η επίδραση της μέτριας ή σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της κροβαλιμάμπης είναι άγνωστη και δεν μπορεί να γίνει δοσολογική σύσταση (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα που ελήφθησαν σε 12 παιδιατρικούς ασθενείς (13–17 ετών) στις κλινικές μελέτες ΠΝΑ υποδεικνύουν ότι η έκθεση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος 40 kg και άνω βρέθηκε ότι ήταν συγκρίσιμη με εκείνη των ενήλικων ασθενών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο που να σχετίζεται με τη θεραπεία με κροβαλιμάμπη για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων (συμπεριλαμβανομένων των τελικών σημείων για τη φαρμακολογική ασφάλεια) και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Γονοτοξικότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για να τεκμηριωθεί η γονοτοξική δράση της κροβαλιμάμπης. Τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν αναμένεται να αλληλεπιδρούν άμεσα με το DNA ή με άλλο χρωμοσωμικό υλικό.

Ικανότητα καρκινογένεσης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να τεκμηριωθεί η ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση της κροβαλιμάμπης. Η αξιολόγηση των διαθέσιμων στοιχείων σχετικά με τις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις και τα τοξικολογικά δεδομένα για τα ζώα δεν υποδεικνύουν ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση της κροβαλιμάμπης.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Επαναλαμβανόμενη χορήγηση της κροβαλιμάμπης σε κυοφορούντες πιθήκους cynomolgus κατά τη διάρκεια της κύησης δεν προκάλεσε τοξικότητα στη μητέρα και δεν επηρέασε την έκβαση της κύησης. Δεν παρατηρήθηκαν επιπτώσεις στη βιωσιμότητα, την αύξηση και την ανάπτυξη των βρεφών κατά τη διάρκεια της 6μηνης μεταγεννητικής περιόδου.

Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα των θηλυκών ή των αρσενικών πιθήκων cynomolgus μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση κροβαλιμάμπης για διάστημα έως 6 μηνών. Δεν έχουν διεξαχθεί με την κροβαλιμάμπη χωριστές μελέτες γονιμότητας σε ζώα.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη
Ασπαρτικό οξύ
Υδροχλωρική αργινίνη
Πολοξαμερές 188
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

3 χρόνια.

Πριν από τη χορήγηση, τα κλειστά φιαλίδια του Piasky μπορούν να διατηρηθούν εκτός ψυγείου, σε θερμοκρασία δωματίου εάν απαιτείται, και στη συνέχεια να τοποθετηθούν ξανά στο ψυγείο. Για αποκλίσεις θερμοκρασίας εκτός των 2 °C – 8 °C, το κλειστό φιαλίδιο μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30 °C) στο εξωτερικό κουτί για μια αθροιστική περίοδο όχι περισσότερο από 7 ημέρες. Απορρίψτε το προϊόν αν φυλάσσεται εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερο από 7 ημέρες.

Αραιωμένο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το αραιωμένο διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Εάν το αραιωμένο διάλυμα παρασκευαστεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες, το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλαχθεί στο ψυγείο σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C και σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30°C). Λεπτομερείς συνθήκες φύλαξης του παρασκευασμένου διαλύματος για έγχυση, ανάλογα με τον τύπο των σάκων έγχυσης που χρησιμοποιούνται, παρέχονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Συνθήκες φύλαξης διαλύματος για έγχυση παρασκευασμένου υπό άσηπτες συνθήκες

Σάκοι έγχυσης	Συνθήκες φύλαξης
PO/PE/PP	Έως 30 ημέρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C προστατευμένο από το φως και έως 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30°C) υπό συνθήκες φωτισμού περιβάλλοντος. Προστατεύετε από το άμεσο ηλιακό φως.
PVC	Έως 12 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C προστατευμένο από το φως και έως 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30°C) υπό συνθήκες φωτισμού περιβάλλοντος. Προστατεύετε από το άμεσο ηλιακό φως.

πολυολεφίνες (PO), πολυαιθυλένιο (PE), πολυπροπυλένιο (PP), πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC)

Μη αραιωμένο διάλυμα για υποδόρια ένεση

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από την χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2-8°C, εκτός εάν η προετοιμασία έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Εάν το Piasky μεταγγιστεί από το φιαλίδιο στη σύριγγα υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες, το φαρμακευτικό προϊόν μέσα στην πωματισμένη σύριγγα μπορεί να φυλαχθεί στο ψυγείο σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C για διάστημα έως 14 ημερών, προστατευμένο από το φως και σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30°C) για διάστημα έως 24 ωρών σε φως περιβάλλοντος.

Το διάλυμα Piasky πρέπει να προστατεύεται από το άμεσο ηλιακό φως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κλειστό φιαλίδιο

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης του αραιωμένου διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση και του μη αραιωμένου διαλύματος για υποδόρια ένεση, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάλυμα για ένεση/έγχυση σε φιαλίδιο μίας χρήσης των 2 ml (γυαλί Τύπου I), με πώμα (ελαστικό) και σφράγιση (αλουμίνιο).

Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το φιαλίδιο Piasky είναι για μία μόνο χρήση.

Το Piasky χρησιμοποιείται αραιωμένο για ενδοφλέβια έγχυση ή μη αραιωμένο για υποδόρια ένεση.

Το Piasky πρέπει να επιθεωρείται οπτικά ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν υπάρχουν σωματίδια ή αποχρωματισμός πριν από τη χορήγηση. Το Piasky είναι διαυγές έως έντονα ιριδίζον και σχεδόν άχρωμο έως καστανοκίτρινο διάλυμα. Το Piasky πρέπει να απορρίπτεται εάν το φαρμακευτικό προϊόν φαίνεται θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια.

Ενδοφλέβια χορήγηση

Το Piasky πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία υγείας υπό άσηπτη τεχνική. Το διάλυμα Piasky πρέπει να αραιώνεται σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση πριν από τη χορήγηση. Κατά τη διάρκεια της χορήγησης, με το σετ έγχυσης πρέπει να χρησιμοποιείται φίλτρο γραμμής 0,2 μm.

Κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας χορήγησης πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστική γραμμή έγχυσης.

Αραίωση

1. Αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο Piasky από το φιαλίδιο (βλ. Πίνακα 5) χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα και αραιώστε μέσα στον σάκο έγχυσης. Πρέπει να χρησιμοποιούνται πολλαπλά φιαλίδια που να ανταποκρίνονται στον απαιτούμενο όγκο Piasky που πρέπει να προστεθεί στον σάκο έγχυσης. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα που έχει απομείνει στο φιαλίδιο.

Η αραιώση του Piasky σε σάκους έγχυσης που περιέχουν διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 4–15 mg/ml (τελική συγκέντρωση μετά την αραιώση).

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν σάκοι ενδοφλέβιας έγχυσης όγκου 100 ml ή 250 ml.

Πίνακας 5: Παράδειγμα καθορισμού δόσης

Δόση (mg)	Συγκέντρωση σε σάκο (mg/ml)	Όγκος Piasky σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%* (ml)	Μέγεθος σάκων έγχυσης (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

* Κάθε φιαλίδιο 340 mg περιέχει ονομαστικό όγκο πλήρωσης 2,0 ml

2. Αναμείξτε απαλά τον σάκο έγχυσης αναστρέφοντας αργά τον σάκο. Μην ανακινείτε.
3. Ελέγξτε τον σάκο έγχυσης για σωματίδια και, εάν υπάρχουν, απορρίψτε τον.
4. Απαιτείται έκπλυση της γραμμής έγχυσης για να διασφαλιστεί η πλήρης χορήγηση ολόκληρης της δόσης.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ του Piasky και των σάκων ενδοφλέβιας έγχυσης με υλικά από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), ή πολυολεφίνες (PO), όπως πολυαιθυλένιο (PE) και πολυπροπυλένιο (PP), που έρχονται σε επαφή με το προϊόν. Επιπλέον, δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες με σετ έγχυσης ή βοηθήματα έγχυσης με υλικά από PVC, PE, πολυουρεθάνη (PU), πολυβουταδιένιο (PBD), ακρυλονιτρίλιο-βουταδιένιο-στυρένιο (ABS), πολυανθρακικό (PC) ή πολυτετραφθοροαιθυλένιο (PTFE), που έρχονται σε επαφή με το προϊόν.

Για τις συνθήκες φύλαξης των σάκων έγχυσης, βλ. παράγραφο 6.3.

Υποδόρια χορήγηση

Το Piasky πρέπει να χρησιμοποιείται μη αραιωμένο και θα πρέπει να παρασκευάζεται με χρήση άσηπτης τεχνικής. Για την αναρρόφηση του διαλύματος Piasky από το φιαλίδιο και την υποδόρια ένεσή του απαιτείται μια σύριγγα, μια βελόνα μεταφοράς και μια βελόνα ένεσης.

Κάθε ένεση έχει όγκο 2 ml που αντιστοιχεί σε 340 mg. Για κάθε ένεση πρέπει να χρησιμοποιείται σύριγγα μεγέθους 2 ml ή 3 ml. Μια δόση 680 mg επιτυγχάνεται με τη χορήγηση δύο διαδοχικών υποδόριων ενέσεων των 340 mg. Μια δόση 1.020 mg επιτυγχάνεται με τη χορήγηση τριών διαδοχικών υποδόριων ενέσεων των 340 mg.

Σύριγγα 2 ml ή 3 ml

Κριτήρια: Διαφανής σύριγγα από πολυπροπυλένιο ή πολυανθρακικό με άκρο Luer Lock (σε περίπτωση που δεν διατίθεται τοπικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σύριγγα με άκρο Luer Slip), αποστειρωμένη, μίας χρήσης, χωρίς λατέξ και μη πυρετογόνος.

Βελόνα μεταφοράς

Κριτήρια: Ανοξείδωτος χάλυβας, αποστειρωμένος, κατά προτίμηση διαμέτρου 18 G με απλή λοξοτομή υπό 45 μοίρες περίπου για τη μείωση του κινδύνου τραυματισμού από νύξη με βελόνα, ή τυπική βελόνα διαμέτρου 21 G ως εναλλακτική, μίας χρήσης, χωρίς λατέξ και μη πυρετογόνος. Συνιστάται βελόνα μεταφοράς χωρίς φίλτρο.

Βελόνα ένεσης

Κριτήρια: Υποδερμική βελόνα, ανοξείδωτος χάλυβας, αποστειρωμένη, διαμέτρου 25 G, 26 G ή 27 G, μήκους από 9 έως 13 mm, μίας χρήσης, χωρίς λατέξ και μη πυρετογόνος, κατά προτίμηση συμπεριλαμβανομένου προστατευτικού βελόνας ασφαλείας.

Βλέπε παράγραφο 4.2 για επιπλέον πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση.

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

Τα ακόλουθα σημεία πρέπει να τηρούνται αυστηρά όσον αφορά τη χρήση και την απόρριψη συριγγών και άλλων φαρμακευτικών αιχμηρών αντικειμένων:

- Οι βελόνες και οι σύριγγες δεν πρέπει ποτέ να επαναχρησιμοποιούνται ή να χρησιμοποιούνται από κοινού με άλλα άτομα.
- Τοποθετείτε όλες τις χρησιμοποιημένες βελόνες και σύριγγες σε ένα δοχείο αιχμηρών (αδιάτρητο, ανθεκτικό περιέκτη μίας χρήσης).

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1848/001

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Αυγούστου 2024

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

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

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(-ών) της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Γερμανία

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

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

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

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

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

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

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

Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από την κυκλοφορία του Piasky σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την αρμόδια εθνική αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού και την υπενθύμιση για τον εμβολιασμό/επανεμβολιασμό.

Τα εκπαιδευτικά υλικά έχουν ως στόχο την ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας (HCPs) σχετικά με τους κινδύνους του Piasky και τον τρόπο ελαχιστοποίησης και διαχείρισης των ανησυχιών για την ασφάλεια μέσω του κατάλληλου εμβολιασμού, καθώς και την ενημέρωση των ασθενών/φροντιστών σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των κινδύνων, τον βέλτιστο τρόπο δράσης όταν οι κίνδυνοι αυτοί παρουσιαστούν, και το πότε να ζητήσουν επείγουσα φροντίδα από τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης.

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος στην αγορά του οποίου κυκλοφορεί το Piasky, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν/διαθέσουν και να χρησιμοποιήσουν το Piasky έχουν πρόσβαση σε/λαμβάνουν το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Οδηγός για επαγγελματίες υγείας
- Οδηγός ασθενούς/φροντιστή
- Κάρτα ασθενούς
- Υπενθυμίσεις εμβολιασμού/επανεμβολιασμού που απευθύνονται σε επαγγελματίες υγείας

Ο οδηγός για επαγγελματίες υγείας (HCP) θα περιέχει πληροφορίες σχετικά με τις σοβαρές λοιμώξεις, τη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη και τη σοβαρή αιμόλυση μετά τη διακοπή της κροβαλιμάμπης σε ασθενείς με ΠΝΑ και μπορεί να περιλαμβάνει:

- Λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο ελαχιστοποίησης της ανησυχίας σχετικά με την ασφάλεια μέσω κατάλληλου εμβολιασμού, παρακολούθησης και διαχείρισης
- Βασικά μηνύματα προς μεταφορά κατά την παροχή συμβουλών στους ασθενείς
- Οδηγίες για τον τρόπο χειρισμού ενδεχόμενων ανεπιθύμητων συμβάντων
- Παρατηρήσεις σχετικά με τη σημασία της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο ΚΑΚ θα αποστέλλει ετησίως σε συνταγογράφους και/ή φαρμακοποιούς που συνταγογραφούν/διαθέτουν την κροβαλιμάμπη μια υπενθύμιση ώστε να διασφαλίζεται ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν κροβαλιμάμπη έχουν εμβολιαστεί (με τη χρήση του τετραδύναμου εμβολίου) κατά των λοιμώξεων από *Neisseria meningitidis*.

Ο οδηγός για ασθενείς/φροντιστές θα περιέχει πληροφορίες σχετικά με τις σοβαρές λοιμώξεις, τις αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση και την ένεση, τη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη και τη σοβαρή αιμόλυση μετά τη διακοπή της κροβαλιμάμπης σε ασθενείς με ΠΝΑ και μπορεί να περιλαμβάνει:

- Περιγραφή των σημείων και συμπτωμάτων των κινδύνων
- Περιγραφή του βέλτιστου τρόπου δράσης εάν παρουσιαστούν σημεία και συμπτώματα αυτών των κινδύνων
- Περιγραφή του πότε πρέπει να ζητηθεί επείγουσα περίθαλψη από τον πάροχο υγείας, εάν παρουσιαστούν σημεία και συμπτώματα αυτών των κινδύνων
- Παρατηρήσεις σχετικά με τη σημασία της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών

Στους ασθενείς θα δίνεται μια κάρτα την οποία πρέπει να φέρουν πάντοτε μαζί τους με πληροφορίες σχετικά με τα βασικά σημεία και συμπτώματα των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων και των σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων, καθώς και οδηγίες για την αναζήτηση επείγουσας ιατρικής περίθαλψης εάν εμφανίσουν συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων ή/και σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις.

Η κάρτα ασθενούς περιλαμβάνει επίσης ένα προειδοποιητικό μήνυμα για τους επαγγελματίες υγείας που υποβάλλουν σε θεραπεία τον ασθενή, το οποίο δηλώνει ότι ο ασθενής λαμβάνει κροβαλιμάμπη.

Τα βασικά στοιχεία της κάρτας ασθενούς παρέχουν:

- Περιγραφή των βασικών σημείων και συμπτωμάτων των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων και των σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων
- Δήλωση ότι η κάρτα ασθενούς θα πρέπει να διατηρηθεί για 11 μήνες μετά την τελευταία δόση της κροβαλιμάμπης
- Περιγραφή του πότε πρέπει να ζητηθεί επείγουσα ιατρική περίθαλψη, εάν παρουσιαστούν σημεία και συμπτώματα αυτών των κινδύνων
- Τα στοιχεία επικοινωνίας του θεράποντος ιατρού

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Piasky 340 mg διάλυμα για ένεση/έγχυση
κροβαλιμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 2 ml περιέχει 340 mg κροβαλιμάμπης.
Κάθε ml διαλύματος για ένεση/έγχυση περιέχει 170 mg κροβαλιμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ιστιδίνη, ασπαρτικό οξύ, υδροχλωρική αργινίνη, πολοξαμερές 188, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για ένεση/έγχυση
340 mg/2 ml
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μην ανακινείτε
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραιώση ή υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Για μία μόνο χρήση

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για πληροφορίες σχετικά με τις αποκλίσεις θερμοκρασίας

Σημειώστε με «✓» ένα κουτάκι για κάθε μέρα που φυλάσσεται εκτός ψυγείου, μην υπερβαίνετε τις 7 ημέρες

Μην καταψύχετε

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1848/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

piasky 340 mg/2 ml

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

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

Piasky 340 mg ένεση/έγχυση
κροβαλιμάμπη
IV χρήση μετά από αραίωση/SC χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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

340 mg/2 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Piasky 340 mg διάλυμα για ένεση/έγχυση κροβαλιμάμπη

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

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

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

Επιπρόσθετα σε αυτό το φύλλο οδηγιών, ο γιατρός σας θα σας δώσει μια «**Κάρτα ασθενούς**» που αναγράφει τα σημεία μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης και σηψαιμίας:

- Έχετε την κάρτα πάντα μαζί σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και
- Για 11 μήνες μετά την τελευταία δόση του Piasky

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

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

Τι είναι το Piasky

Το Piasky περιέχει τη δραστική ουσία κροβαλιμάμπη. Ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται «μονοκλωνικά αντισώματα», τα οποία είναι πρωτεΐνες σχεδιασμένες για να συνδέονται με έναν συγκεκριμένο στόχο στον οργανισμό. Το Piasky αποκαλείται επίσης αναστολέας του συστατικού του συμπληρώματος 5 (C5).

Ποια είναι η χρήση του Piasky

Το Piasky χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μίας ασθένειας που αποκαλείται παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ). Χρησιμοποιείται σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, με σωματικό βάρος 40 kg και άνω, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με αιμόλυση (διάσπαση των ερυθρών αιμοσφαιρίων) και κλινικά συμπτώματα που υποδεικνύουν υψηλή δραστηριότητα της νόσου και ασθενείς των οποίων η νόσος είναι σταθερή μετά από θεραπεία με αναστολέα του C5 για τουλάχιστον τους τελευταίους 6 μήνες.

Η ΠΝΑ μπορεί να προκαλέσει επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος στα ερυθρά αιμοσφαίρια του οργανισμού, προκαλώντας αιμόλυση που μπορεί να οδηγήσει σε:

- Συμπτώματα αναιμίας (χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων), όπως αίσθημα κόπωσης ή χαμηλή ενέργεια και σκουρόχρωμα ούρα
- Πόνος στην κοιλιά
- Δυσκολία στην κατάποση
- Δυσκολία επίτευξης και διατήρησης στύσης (στυτική δυσλειτουργία)
- Οι νεφροί δεν λειτουργούν σωστά
- Θρόμβοι αίματος, με συμπτώματα όπως προοδευτικό πρήξιμο στο ένα πόδι ή δύσπνοια όταν δεν εκτελούνται επίπονες δραστηριότητες

Οι ασθενείς με ΠΝΑ ενδέχεται να χρειάζονται τακτικές μεταγγίσεις αίματος.

Πώς λειτουργεί το Piasky

Η δραστική ουσία του Piasky, η κροβαλιμάμπη, συνδέεται στην πρωτεΐνη του συμπληρώματος 5 (C5), η οποία αποτελεί μέρος του συστήματος άμυνας του οργανισμού που ονομάζεται «σύστημα συμπληρώματος». Με τον τρόπο αυτόν, αποκλείει την ενεργοποίηση του C5, το οποίο εμποδίζει το ανοσοποιητικό σύστημα να επιτεθεί και να καταστρέψει τα ερυθρά αιμοσφαίρια, μειώνοντας έτσι τη διάσπαση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Το φάρμακο αυτό συμβάλλει στη μείωση των συμπτωμάτων της ΠΝΑ και του αριθμού των απαιτούμενων μεταγγίσεων αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Piasky

Μην χρησιμοποιήσετε το Piasky

- σε περίπτωση αλλεργίας στην κροβαλιμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν έχετε μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη (μια σοβαρή λοίμωξη που προκαλείται από το βακτήριο *Neisseria meningitidis* και που μπορεί να επηρεάσει τις μεμβράνες του εγκεφάλου και της σπονδυλικής στήλης και να εξαπλωθεί στο αίμα)
- εάν δεν έχετε εμβολιαστεί κατά της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης, εκτός εάν πρόκειται να λάβετε προληπτική θεραπεία με αντιβιοτικά έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό αυτόν.

Μην χρησιμοποιήσετε το Piasky εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε σίγουροι, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Piasky.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Piasky. Εσείς ή/και ο φροντιστής σας θα λάβετε επίσης έναν οδηγό για ασθενείς/φροντιστές, ο οποίος περιέχει περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με το Piasky.

Σοβαρές μηνιγγιτιδοκοκκικές λοιμώξεις

Το Piasky μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων που προκαλείται από το βακτήριο *Neisseria meningitidis*, καθώς αποκλείει μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτές περιλαμβάνουν σοβαρές λοιμώξεις όπως η σηψαιμία (δηλητηρίαση του αίματος) και η μηνιγγίτιδα (φλεγμονή των μεμβρανών που περιβάλλουν τον εγκέφαλο και τη σπονδυλική στήλη).

- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα, τα οποία ενδέχεται να αποτελούν σημεία μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης:
 - Πυρετός
 - Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
 - Έμετος

- Πονοκέφαλος
- Σύγχυση ή ευερεθιστότητα
- Ακαμψία στον λαιμό ή την πλάτη
- Μυικοί πόνοι, με σημεία ή συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της γρίπης
- Ευαισθησία των ματιών στο φως
- Εξανθήματα ή κηλίδες στο δέρμα

Μιλήστε με τον γιατρό σας πριν αρχίσετε το Piasky για να βεβαιωθείτε ότι ο εμβολιασμός σας κατά των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων είναι επίκαιρος. Χρειάζεται να είστε πλήρως εμβολιασμένοι τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε το Piasky. Ακόμα και εάν είχατε εμβολιαστεί ως παιδί, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι χρειάζεστε να εμβολιαστείτε και πάλι.

Εάν δεν έχετε εμβολιαστεί πλήρως αλλά χρειαστείτε το Piasky άμεσα, πρέπει να εμβολιαστείτε το συντομότερο δυνατόν. Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει αντιβιοτικά από τη στιγμή που θα αρχίσετε να παίρνετε το Piasky έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό, για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης.

Ο εμβολιασμός μπορεί να μην προλαμβάνει πάντοτε αυτόν τον τύπο λοίμωξης. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι χρειάζεστε επιπλέον μέτρα για την πρόληψη της λοίμωξης.

Κάρτα ασθενούς

Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια «**Κάρτα Ασθενούς**» που αναγράφει τα σημεία μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης και σηψαιμίας:

- έχετε την κάρτα πάντα μαζί σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Piasky και
- για 11 μήνες μετά την τελευταία δόση του Piasky

Άλλες σοβαρές λοιμώξεις

Το Piasky μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο για άλλες σοβαρές λοιμώξεις, όπως λοιμώξεις που προκαλούνται από το *Streptococcus pneumoniae* και το *Haemophilus influenzae*.

- Ενημερώστε τον φαρμακοποιό ή τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα, τα οποία ενδέχεται να αποτελούν σημεία λοίμωξης:
 - Πυρετός
 - Βήχας
 - Πόνος στο στήθος
 - Κούραση
 - Αίσθηση δύσπνοιας
 - Επίπονο εξάνθημα
 - Πονόλαιμος
 - Καυστικός πόνος κατά την ούρηση
 - Αίσθημα αδυναμίας ή γενικής αδιαθεσίας

Μιλήστε με τον γιατρό σας πριν αρχίσετε το Piasky για να βεβαιωθείτε ότι ο εμβολιασμός σας κατά των λοιμώξεων που προκαλούνται από τα *Streptococcus pneumoniae* και *Haemophilus influenzae* είναι επίκαιρος. Χρειάζεται να είστε πλήρως εμβολιασμένοι τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε το Piasky. Ακόμα και εάν είχατε εμβολιαστεί ως παιδί, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι χρειάζεστε να εμβολιαστείτε και πάλι.

Εάν δεν έχετε εμβολιαστεί πλήρως αλλά χρειαστείτε το Piasky άμεσα, πρέπει να εμβολιαστείτε το συντομότερο δυνατόν. Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει αντιβιοτικά από τη στιγμή που θα αρχίσετε να παίρνετε το Piasky έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό, για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης.

Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να λάβετε άλλα εμβόλια πριν από τη θεραπεία. Ρωτήστε τον γιατρό σας πριν αρχίσει η θεραπεία.

Αντίδραση λόγω μετάβασης από άλλον αναστολέα C5

Πριν πάρετε το Piasky, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε λάβει ποτέ θεραπεία με οποιονδήποτε άλλο αναστολέα C5. Αυτό συμβαίνει γιατί μπορεί να έχετε έναν τύπο προσωρινής αντίδρασης, γνωστή ως αντίδραση ανοσοποιητικού συμπλέγματος Τύπου III, κατά τη διάρκεια των πρώτων 30 ημερών μετά την αλλαγή από άλλο αναστολέα C5 σε Piasky. Αυτό μπορεί επίσης να συμβεί εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Piasky και αλλάξετε σε διαφορετικό αναστολέα C5.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε σημείο αυτού του τύπου αντίδρασης, όπως
 - πόνος στις αρθρώσεις ή άλλα προβλήματα που σχετίζονται με τους μύες, τα οστά και τους ιστούς
 - μούδιασμα και μυρμήγκιασμα ή αίσθημα τσιμπήματος, ιδίως στα χέρια και τα πόδια
 - εξάνθημα ή άλλα δερματικά προβλήματα
 - πυρετό

Αντιδράσεις στην έγχυση και την ένεση

Όταν το Piasky χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση (ενστάλαξη σε φλέβα) ή υποδόρια ένεση (ένεση κάτω από το δέρμα), μπορεί να έχετε αντιδράσεις στην έγχυση ή την ένεση. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα, τα οποία ενδέχεται να αποτελούν σημεία αντίδρασης στην έγχυση ή την ένεση:

- Πονοκέφαλος
- Πόνος στη μέση
- Πόνος στο σημείο της έγχυσης και αλλού
- Πρήξιμο
- Μελανιές ή αιμορραγία
- Κόκκινο δέρμα
- Φαγούρα και εξάνθημα

Μπορεί επίσης να έχετε αλλεργική αντίδραση στην έγχυση ή στην ένεση. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων:

- Σφίξιμο στο στήθος ή συριγμό
- Αίσθηση δύσπνοιας
- Πυρετό ή ρίγη
- Σοβαρή ζάλη ή ελαφριά σκοτοδίνη
- Πρήξιμο στα χείλη, τη γλώσσα, το πρόσωπο
- Φαγούρα στο δέρμα, κνίδωση ή εξάνθημα

Εάν είχατε στο παρελθόν κάποια αντίδραση σε έγχυση ή ένεση, συμπεριλαμβανομένης αλλεργικής αντίδρασης, πρέπει να επιβεβαιώσετε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν η θεραπεία με Piasky πρέπει να συνεχιστεί ή όχι.

Διακοπή θεραπείας με το Piasky

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Piasky και δεν μεταβείτε σε άλλη θεραπεία για την ΠΝΑ, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα που αποτελούν ενδείξεις ενδοαγγειακής αιμόλυσης (διάσπαση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στα αιμοφόρα αγγεία), όπως:

- Συμπτώματα αναιμίας (χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων), όπως αίσθημα κούρασης ή χαμηλή ενέργεια και σκουρόχρωμα ούρα
- Πόνος στην κοιλιά
- Δυσκολία στην κατάποση
- Δυσκολία επίτευξης και διατήρησης στύσης (στυτική δυσλειτουργία)
- Οι νεφροί δεν λειτουργούν σωστά

- Θρόμβοι αίματος, με συμπτώματα όπως προοδευτικό πρήξιμο στο ένα πόδι ή δύσπνοια όταν δεν εκτελούνται επίπονες δραστηριότητες

Σχηματισμός αντισωμάτων (ανοσογονικότητα)

Το ανοσοποιητικό σας σύστημα μπορεί να παράγει αντισώματα (πρωτεΐνες που παράγονται από τον οργανισμό κατά μιας ανεπιθύμητης ουσίας) κατά της κροβαλιμάμπης, οδηγώντας ενδεχομένως σε μειωμένη ανταπόκριση ή απώλεια της ανταπόκρισης στο Piasky. Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας

- Συμπτώματα αναιμίας (χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων), όπως αίσθημα κόπωσης ή χαμηλή ενέργεια και σκουρόχρωμα ούρα
- Πόνος στην κοιλιά
- Δυσκολία στην κατάποση
- Δυσκολία επίτευξης και διατήρησης στύσης (στυτική δυσλειτουργία)
- Οι νεφροί δεν λειτουργούν σωστά
- Θρόμβοι αίματος, με συμπτώματα όπως προοδευτικό πρήξιμο στο ένα πόδι ή δύσπνοια όταν δεν εκτελούνται επίπονες δραστηριότητες

Παιδιά και έφηβοι

Μην χορηγείτε το Piasky σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή σε παιδιά με βάρος κάτω των 40 kg. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν έχει ακόμη μελετηθεί σε αυτήν την ομάδα.

Άλλα φάρμακα και το Piasky

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

Συγκεκριμένα, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν το συγκεκριμένο διάστημα λαμβάνετε ή έχετε λάβει ποτέ οποιονδήποτε άλλο αναστολέα C5. Αυτό συμβαίνει επειδή μπορεί να έχετε έναν τύπο προσωρινής αντίδρασης, γνωστή ως αντίδραση ανοσοποιητικού συμπλέγματος Τύπου III (βλ. «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Piasky σε έγκυες γυναίκες και οι επιδράσεις σε ένα αγέννητο μωρό δεν είναι γνωστές. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη χρήση του Piasky κατά τη διάρκεια της κύησης.

Εάν θηλάζετε, δεν είναι γνωστό εάν το Piasky περνά στο ανθρώπινο γάλα, αλλά, δεδομένων των χαρακτηριστικών του, αναμένεται να περάσει στο γάλα. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη χρήση του Piasky κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Piasky δεν έχει καμία ή έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Piasky

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

Εμβόλια που χορηγούνται πριν από τη χρήση του Piasky

Τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας με Piasky, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει εμβόλιο κατά των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων, εάν δεν είχατε εμβολιαστεί προηγουμένως, ή εάν ο εμβολιασμός σας δεν είναι πλέον σε ισχύ.

Εάν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Piasky λιγότερο από 2 εβδομάδες μετά τη λήψη αυτού του εμβολιασμού, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει αντιβιοτικά για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό, για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης.

Πώς να χρησιμοποιήσετε το Piasky

Το Piasky χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση (ενστάλαξη μέσα σε φλέβα) ή ως ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση).

Μόνο η πρώτη δόση χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση από επαγγελματία υγείας. Οι επόμενες δόσεις χορηγούνται ως υποδόρια ένεση. Μετά από εκπαίδευση, εσείς ή ο φροντιστής σας μπορείτε να κάνετε την υποδόρια ένεση του Piasky στο σπίτι, χωρίς ιατρική επίβλεψη.

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα εκπαιδεύσει εσάς ή τον φροντιστή σας σχετικά με το πώς να προετοιμάσετε αυτό το φάρμακο και πώς να λάβετε ή να κάνετε τις υποδόριες ενέσεις. Διαβάστε προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που παρέχονται στις «**Οδηγίες Χρήσης**» στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών.

Πότε να χρησιμοποιήσετε το Piasky

Η πρώτη δόση θα σας χορηγηθεί την Ημέρα 1 από επαγγελματία υγείας. Αυτή είναι η πρώτη δόση εφόδου, η οποία είναι μεγαλύτερη από τις δόσεις που θα χορηγηθούν αργότερα στη θεραπεία σας. Πρόσθετες δόσεις εφόδου θα σας χορηγηθούν τις Ημέρες 2, 8, 15, και 22.

Μετά από αυτό, το Piasky θα χορηγηθεί την Ημέρα 29 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες ως υποδόρια ένεση. Αυτές είναι οι δόσεις συντήρησης.

Εάν προηγουμένως λαμβάνατε κάποιο άλλο φάρμακο για την ΠΝΑ γνωστό ως «αναστολέας συμπληρώματος», η πρώτη δόση εφόδου του Piasky πρέπει να χορηγηθεί όταν είχε προγραμματιστεί να λάβετε την επόμενη δόση αυτού του φαρμάκου.

Πόσο Piasky να χρησιμοποιήσετε

Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει μια δόση και ένα θεραπευτικό σχέδιο με βάση το βάρος σας.

Εάν ζυγίζετε 40 kg και άνω, αλλά κάτω των 100 kg:

- Η πρώτη δόση εφόδου σας την Ημέρα 1 θα είναι 1.000 mg, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 60 λεπτών
- Οι επόμενες δόσεις εφόδου σας την Ημέρα 2, 8, 15, και 22 θα είναι 340 mg χορηγούμενα ως εφάπαξ υποδόρια ένεση
- Θα σας χορηγηθεί δόση συντήρησης 680 mg, χορηγούμενα ως δύο υποδόριες ενέσεις, την Ημέρα 29 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες εφεξής.

Εάν ζυγίζετε 100 kg και άνω:

- Η πρώτη δόση εφόδου σας την Ημέρα 1 θα είναι 1.500 mg, χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 90 λεπτών
- Οι επόμενες δόσεις εφόδου σας την Ημέρα 2, 8, 15, και 22 θα είναι 340 mg χορηγούμενα ως εφάπαξ υποδόρια ένεση
- Θα σας χορηγηθεί δόση συντήρησης 1.020 mg, χορηγούμενα ως τρεις υποδόριες ενέσεις, την Ημέρα 29 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες εφεξής.

Η δόση συντήρησης μπορεί να αλλάξει εάν το σωματικό βάρος σας μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Piasky. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το βάρος σας αυξηθεί πάνω ή μειωθεί κάτω από τα 100 kg. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας πρέπει να παρακολουθεί το βάρος σας σε συνεχή βάση.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Piasky από την κανονική

Εάν πιστεύετε ότι έχετε χρησιμοποιήσει μεγαλύτερη δόση Piasky από αυτή που έχει συνταγογραφηθεί, επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας για συμβουλή.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Piasky

Για να είναι η θεραπεία πλήρως αποτελεσματική, είναι πολύ σημαντικό να παίρνετε το Piasky όπως έχει συνταγογραφηθεί.

- Εάν χάσετε κάποιο ραντεβού με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας για να κάνετε τις ενέσεις σας, προγραμματίστε αμέσως ένα άλλο.
- Εάν εσείς ή ο φροντιστής σας ξεχάσετε να κάνετε την ένεση όλου ή μέρους της δόσης του Piasky σας στο σπίτι, πάρτε τη δόση ή το τμήμα της δόσης που ξεχάσατε το συντομότερο δυνατό και μετά πάρτε την επόμενη δόση στον κανονικό προγραμματισμένο χρόνο. Μην διπλασιάσετε τη δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που χάσατε. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Piasky

Μην σταματήσετε τη θεραπεία με το Piasky εκτός εάν το έχετε συζητήσει πρώτα με τον γιατρό σας. Αυτό έχει σημασία γιατί η διακοπή της θεραπείας θα σταματήσει την επίδραση του φαρμάκου. Αυτό μπορεί να κάνει τα συμπτώματα της ΠΝΑ σας να επανεμφανιστούν ή να επιδεινωθούν.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

Το Piasky μπορεί να προκαλέσει ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι **μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη και σοβαρή αλλεργική αντίδραση**.

- Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία **μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης**, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας:
 - Πυρετός
 - Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία ή έμετος)
 - Πονοκέφαλοι
 - Σύγχυση ή ευερεθιστότητα
 - Ακαμψία στον λαιμό ή την πλάτη
 - Μυικοί πόνοι με συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της γρίπης
 - Ευαισθησία των ματιών στο φως
 - Δερματικά εξανθήματα ή κηλίδες
- Εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία **σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης**, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας:
 - Σφίξιμο στο στήθος ή συριγμό
 - Αίσθηση δύσπνοιας
 - Πυρετός ή ρίγη

- Σοβαρή ζάλη
- Ελαφριά σκοτοδίνη
- Πρήξιμο στα χείλη, τη γλώσσα, το πρόσωπο
- Φαγούρα στο δέρμα, κνίδωση ή εξάνθημα

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

- Πυρετός
- Μια αντίδραση που προκαλείται από τη μετάβαση από άλλο αναστολέα C5 (αντίδραση ανοσοποιητικού συμπλέγματος τύπου III, τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κόκκινο δέρμα, φαγούρα ή πόνο)
- Λοίμωξη της μύτης και του φάρυγγα (ανώτερης αναπνευστικής οδού). Στα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνονται καταρροή, φτέρνισμα, πονόλαιμος και βήχας
- Αντιδράσεις στην έγχυση
- Πονοκέφαλος

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

- Αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)
- Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος
- Πνευμονική λοίμωξη (πνευμονία)
- Αντίδραση στην ένεση
- Πονόλαιμος και καταρροή (ρινοφαρυγγίτιδα)
- Πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- Κοιλιακό άλγος
- Διάρροια
- Ακραία εξάντληση/αδυναμία (εξασθένιση)
- Κόπωση
- Εξάνθημα
- Λοίμωξη της αναπνευστικής οδού

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

- Βακτηριακή λοίμωξη (βακτηριαμία)
- Λοίμωξη των νεφρών (πυελονεφρίτιδα)
- Σοβαρή αντίδραση σε λοίμωξη (σηψαιμία), η οποία μπορεί να συνοδεύεται από σοβαρή χαμηλή αρτηριακή πίεση (σηπτική καταπληξία)
- Τοπική αντίδραση στη θέση της ένεσης

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω. Εάν δεν είστε βέβαιοι για το ποιες είναι οι παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες, ζητήστε από τον γιατρό σας να σας τις εξηγήσει.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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

5. Πώς να φυλάσσετε το Piasky

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C). Μην καταψύχετε.

Πριν από τη χορήγηση, τα κλειστά φιαλίδια του Piasky μπορούν να διατηρηθούν εκτός ψυγείου, σε θερμοκρασία δωματίου εάν απαιτείται, και στη συνέχεια να τοποθετηθούν ξανά στο ψυγείο. Για αποκλίσεις θερμοκρασίας εκτός των 2 °C – 8 °C, τα κλειστά φιαλίδια στο αρχικό κουτί τους μπορούν να διατηρηθούν σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30 °C) για συνολικό διάστημα συνδυαστικά όχι περισσότερο από 7 ημέρες. Μπορείτε να σημειώσετε με «✓» ένα κουτάκι στο εσωτερικό του κουτιού του φιαλιδίου για κάθε ημέρα που το Piasky φυλάσσεται εκτός ψυγείου. Απορρίψτε το προϊόν αν φυλάσσεται εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερο από 7 ημέρες.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μην φυλάσσετε σύριγγες γεμάτες με αυτό το φάρμακο. Οι σύριγγες που περιέχουν Piasky πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως.

Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

Περισσότερες λεπτομέρειες παρέχονται στις Οδηγίες χρήσης. Διαβάστε τις προσεκτικά πριν χρησιμοποιήσετε το φιαλίδιο Piasky.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Piasky

- Η δραστική ουσία είναι η κροβαλιμάμπη. Κάθε γυάλινο φιαλίδιο περιέχει 340 mg κροβαλιμάμπης σε 2 ml διαλύματος. Κάθε ml διαλύματος για ένεση/έγχυση περιέχει 170 mg κροβαλιμάμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι ιστιδίνη, ασπαρτικό οξύ, υδροχλωρική αργινίνη, πολοξαμερές 188 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Piasky και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Piasky είναι διαφανές έως ισχυρά ιριδίζον και σχεδόν άχρωμο έως καστανοκίτρινο διάλυμα για ένεση/έγχυση (ένεση/έγχυση).

Κάθε συσκευασία Piasky περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο των 2 ml.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Οδηγίες χρήσης

Πριν χρησιμοποιήσετε το φιαλίδιο

Διαβάστε όλες τις Οδηγίες Χρήσης πριν εσείς ή ο φροντιστής σας αρχίσετε να χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο Piasky και κάθε φορά που λαμβάνετε μια νέα συνταγή. Μπορεί να υπάρχουν νέες πληροφορίες. Οι πληροφορίες αυτές δεν αντικαθιστούν τη συζήτηση με τον γιατρό σας σχετικά με την ιατρική κατάσταση ή τη θεραπεία σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι εσείς ή ο φροντιστής σας μπορείτε να λάβετε ή να κάνετε τις ενέσεις Piasky.

- Σε αυτήν την περίπτωση, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα δείξουν σε σας ή στον φροντιστή σας πώς να κάνετε ένεση της δόσης του Piasky με τον σωστό τρόπο.
- **Μην** χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο Piasky εάν εσείς ή ο φροντιστής σας δεν έχετε εκπαιδευτεί κατάλληλα από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας ώστε να κάνετε σωστά την ένεση.
- **Μην** κάνετε ένεση σε φλέβα (ενδοφλέβια ένεση).

Φύλαξη και χειρισμός

- Φυλάσσετε το φιαλίδιο Piasky μέσα στο αρχικό κουτί του στο ψυγείο μεταξύ 2°C–8°C έως ότου να είναι έτοιμο για χρήση.
- Αφού βγουν από το ψυγείο, τα κλειστά φιαλίδια μέσα στο αρχικό κουτί τους μπορούν να διατηρηθούν σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30°C) για όχι περισσότερο από 7 ημέρες.
- Για αποκλίσεις θερμοκρασίας εκτός των 2 °C – 8 °C, σε θερμοκρασία δωματίου, μπορείτε να σημειώσετε με «v» ένα κουτάκι στο εσωτερικό του κουτιού του φιαλιδίου για κάθε ημέρα που το Piasky φυλάσσεται εκτός ψυγείου. Απορρίψτε το προϊόν αν φυλάσσεται εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερο από 7 ημέρες.
- Φυλάσσετε το φιαλίδιο Piasky στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
- **Αφού αφαιρέσετε το φιαλίδιο Piasky από το κουτί, φυλάξτε το Piasky μακριά από το άμεσο ηλιακό φως.**
- Κρατήστε τα φιαλίδια Piasky, τις σύριγγες και τις βελόνες σε μέρη που δεν τα φθάνουν τα παιδιά.
- Κάθε φιαλίδιο Piasky, σύριγγα και βελόνα μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο 1 φορά.
- Κρατήστε τα χέρια μακριά από το άκρο της βελόνας κατά τη χρήση και την απόρριψη.
- **Μην** καταψύχετε το φιαλίδιο. **Μην** χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο εάν έχει καταψυχθεί. Απορρίψτε με ασφάλεια το φιαλίδιο σε δοχείο για αιχμηρά αντικείμενα (βλ. βήμα 43) και επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- **Μην** χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο εάν έχει διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου, έως 30°C, για περισσότερο από 7 ημέρες. Απορρίψτε με ασφάλεια το φιαλίδιο σε δοχείο για αιχμηρά αντικείμενα (βλ. βήμα 43) και επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- **Μην** φυλάσσετε σύριγγες γεμάτες με Piasky. Μια σύριγγα γεμάτη με το φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.
- **Μην** ανακινείτε το φιαλίδιο.
- **Μην** επαναχρησιμοποιείτε το φιαλίδιο, τη σύριγγα ή τις βελόνες για άλλη ένεση.
- **Μην** μοιράζεστε τη σύριγγα και τις βελόνες με άλλα άτομα.

Πλήρης δόση και αριθμός ενέσεων

Η δόση Piasky για εσάς μπορεί να **χρειαστεί έως και 3 ενέσεις, τη μία μετά την άλλη. Μπορεί να χρειαστείτε έως 3 φιαλίδια Piasky για να λάβετε την πλήρη δόση σας.**

- Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας ενημερώσει για τον αριθμό ενέσεων που χρειάζεστε και τη συχνότητα των ενέσεων του φαρμάκου.
- **Εάν η δόση Piasky που σας έχει συνταγογραφηθεί είναι 680 mg, κάντε 2 χωριστές ενέσεις, τη μία μετά την άλλη.**

- Εάν η δόση Piasky που σας έχει συνταγογραφηθεί είναι 1.020 mg, κάντε 3 χωριστές ενέσεις, τη μία μετά την άλλη.
- Χρησιμοποιείτε πάντα ένα νέο φιαλίδιο Piasky για κάθε ένεση.
- Εάν έχετε αμφιβολίες για τη δόση, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- **Μην** διαιρείτε την πλήρη δόση σας εάν δεν έχετε όλα τα φιαλίδια Piasky που χρειάζεστε. Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Υλικά που χρειάζονται για 1 ένεση

Αυτή η λίστα αφορά μία ένεση. Αλλάξτε τον αριθμό υλικών ανάλογα με τον αριθμό ενέσεων που χρειάζονται (βλ. παράγραφο «Πλήρης δόση και αριθμός ενέσεων» παραπάνω).

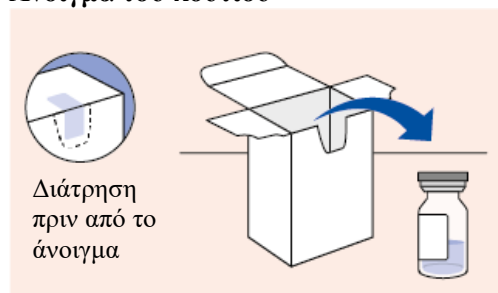
Περιλαμβάνεται στο κουτί:

- 1 φιαλίδιο Piasky

Δεν περιλαμβάνεται στο κουτί:

- Βελόνα μεταφοράς 18 gauge μονής λοξοτομής ή τυπική βελόνα 21 gauge
- Βελόνα ένεσης 25, 26 ή 27 gauge με προστατευτικό ασφαλείας. Το μήκος της βελόνας πρέπει να είναι από 3/8" (9 mm) έως 1/2" (13 mm).
- Σύριγγα 2 ml ή 3 ml
- 2 μαντηλάκια αλκοόλης (1 για το δέρμα σας και 1 για το φιαλίδιο)
- 1 αποστειρωμένο κομμάτι βαμβάκι ή γάζα
- 1 μικρό αυτοκόλλητο επίθεμα
- 1 δοχείο απόρριψης αιχμηρών ή δοχείο ανθεκτικό σε διάτρηση (βλ. βήμα 43)

Άνοιγμα του κουτιού



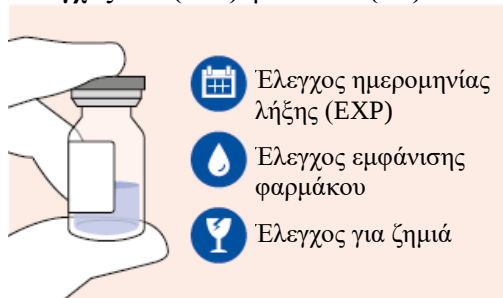
- 1 Βγάλτε το (τα) κουτί(ά) του (των) φιαλιδίου(ων) Piasky που χρειάζεστε από το ψυγείο. Ανοίξτε το (τα) κουτί(ά) και αφαιρέστε το (τα) φιαλίδιο(α).

Ελέγξτε τη δόση που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας. Για την πλήρη δόση μπορεί να απαιτηθούν έως 3 ενέσεις, η μία μετά την άλλη. Μπορεί να χρειαστείτε έως 3 φιαλίδια για να λάβετε μια πλήρη δόση. Συγκεντρώστε όλα τα φιαλίδια που χρειάζεστε.

- 2 Τοποθετήστε το (τα) φιαλίδιο(α) σε μια καθαρή, επίπεδη επιφάνεια.

- **Μην** χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο εάν το κουτί έχει υποστεί ζημιά ή το διάτρητο τμήμα του ανοίγματος είναι σπασμένο. Απορρίψτε με ασφάλεια το φιαλίδιο σε δοχείο για αιχμηρά αντικείμενα (βλ. βήμα 43) και επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Έλεγχος του (των) φιαλιδίου(ων)



3 Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης (EXP) στο(α) φιαλίδιο(α).

4 Ελέγξτε την εμφάνιση του φαρμάκου.

Το φάρμακο πρέπει να είναι διαυγές έως έντονα ιριδίζον, και σχεδόν άχρωμο έως καστανοκίτρινο.

5 Ελέγξτε το(α) φιαλίδιο(α) για οποιαδήποτε ζημιά, όπως ρωγμές ή εκδορές.

- **Μην** χρησιμοποιείτε το προϊόν εάν η ημερομηνία λήξης (EXP) έχει παρέλθει.
- **Μην** χρησιμοποιείτε το φάρμακο εάν φαίνεται θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια.
- **Μην** χρησιμοποιείτε το προϊόν εάν το φιαλίδιο είναι σπασμένο ή ραγισμένο.

Εάν εντοπίσετε οτιδήποτε από τα παραπάνω, απορρίψτε με ασφάλεια το φιαλίδιο σε δοχείο για αιχμηρά αντικείμενα (βλ. βήμα 43) και επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Χρόνος προθέρμανσης



6 Τοποθετήστε το(τα) φιαλίδιο(α) σε μια καθαρή, επίπεδη επιφάνεια για 30 λεπτά, **μακριά από άμεση ηλιακή ακτινοβολία**. Αυτό επιτρέπει στο φάρμακο να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Εάν το φιαλίδιο δεν είναι σε θερμοκρασία δωματίου, το κρύο φάρμακο μπορεί να δυσχεράνει την αναρρόφηση και την ένεση του φαρμάκου. Μπορεί επίσης να προκαλέσει δυσφορία.

- **Μην** επιταχύνετε τη διαδικασία θέρμανσης με οποιονδήποτε τρόπο, όπως φούρνος μικροκυμάτων, ζεστό νερό ή άμεσο ηλιακό φως.
- **Μην** αφαιρείτε το πώμα του φιαλιδίου, ενώ το φιαλίδιο φτάνει σε θερμοκρασία δωματίου.

Συγκέντρωση των υπολοίπων υλικών



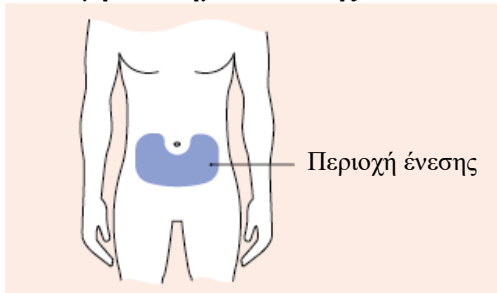
7 Συγκεντρώστε τα υπόλοιπα υλικά, ενώ το φιαλίδιο φτάνει σε θερμοκρασία δωματίου.

Η λίστα αφορά μία ένεση. Αλλάζετε τον αριθμό υλικών σύμφωνα με τον αριθμό ενέσεων που χρειάζεστε.

Σημείωση: το χρώμα των υλικών σας μπορεί να διαφέρει από τις εικόνες.

- 1 βελόνα μεταφοράς
- 1 βελόνα ένεσης με προστατευτικό ασφαλείας
- 1 σύριγγα
- 2 μαντηλάκια αλκοόλης – 1 για το δέρμα σας και 1 για το φιαλίδιο
- 1 αποστειρωμένο κομμάτι βαμβάκι ή γάζα
- 1 μικρό αυτοκόλλητο επίθεμα
- 1 δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων

Επιλογή του σημείου ένεσης

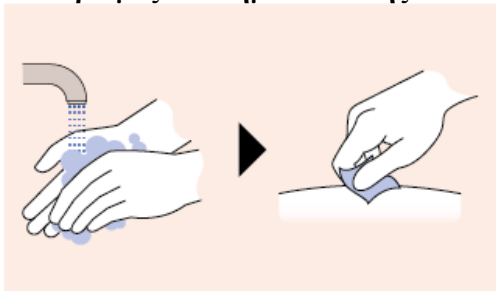


8 Η ένεση του Piasky πρέπει να γίνεται μόνο στην περιοχή του στομάχου (κοιλιά).

Βεβαιωθείτε ότι δεν κάνετε την ένεση στο ίδιο σημείο πολλές φορές στη σειρά. Κάθε ένεση πρέπει να απέχει τουλάχιστον 5 cm από την προηγούμενη.

- **Μην** κάνετε ένεση στον βραχίονα ή στον μηρό.
- **Μην** κάνετε ένεση στην περιοχή των 5 cm γύρω από τον ομφαλό.
- **Μην** κάνετε ένεση επάνω σε σπύλους, ουλές ή σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, μωλωπισμένο, ερυθρό, σκληρό ή δεν είναι άθικτο.

Καθαρισμός του σημείου ένεσης

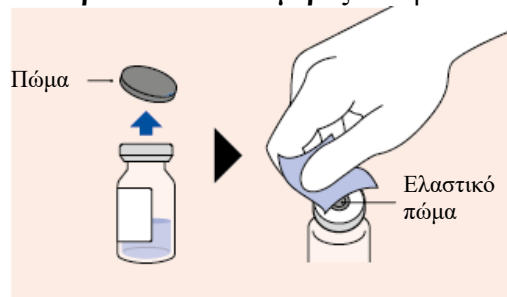


9 Πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.

10 Σκουπίστε το σημείο της ένεσης με ένα μαντηλάκι αλκοόλης και αφήστε το να στεγνώσει με τον αέρα.

- **Μην** αγγίζετε, αερίζετε ή φυσάτε στην περιοχή που έχετε καθαρίσει.

Καθαρίστε το επάνω μέρος του φιαλιδίου

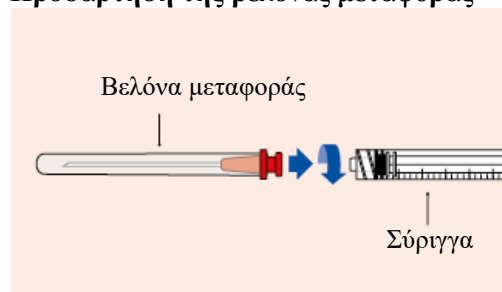


11 Αφαιρέστε το χρωματιστό πώμα από το φιαλίδιο. Πετάξτε το χρωματιστό πώμα στο δοχείο για αιχμηρά (βλ. βήμα 43).

12 Σκουπίστε το ελαστικό πώμα με το άλλο μαντηλάκι αλκοόλης.

- **Μην** αγγίζετε το ελαστικό πώμα μετά τον καθαρισμό του.

Προσάρτηση της βελόνας μεταφοράς



13 Αφαιρέστε τη σύριγγα και τη βελόνα μεταφοράς από τη συσκευασία τους.

14 Πιέστε και περιστρέψτε τη βελόνα μεταφοράς έως ότου να προσαρτηθεί πλήρως στη σύριγγα. Διατηρείστε το κάλυμμα πάνω στη βελόνα.

- **Μην** χρησιμοποιείτε τη βελόνα ένεσης (με το προστατευτικό ασφαλείας) για να αναρροφήσετε το φάρμακο.

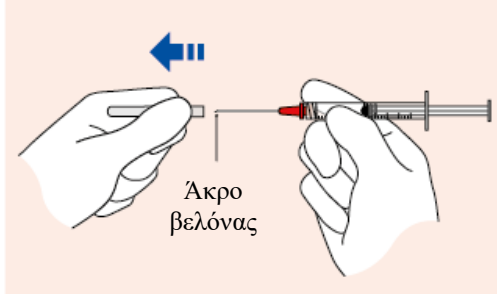
Γέμισμα της σύριγγας με αέρα



15 Με το κάλυμμα της βελόνας ακόμα τοποθετημένο, τραβήξτε αργά προς τα πίσω το έμβολο και αναρροφήστε αέρα μέσα στη σύριγγα έως τη γραμμή των 2 ml.

Σημείωση: Το φιαλίδιο δεν περιέχει αέρα. Ο αέρας που εισάγεται με την ένεση στο φιαλίδιο θα επιτρέψει την ευκολότερη αναρρόφηση του φαρμάκου και θα αποτρέψει την κίνηση του εμβόλου.

Αφαίρεση του καλύμματος από τη βελόνα μεταφοράς



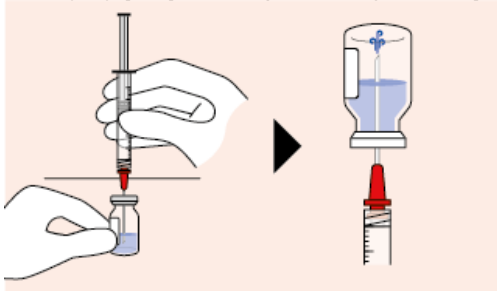
16 Κρατήστε τη σύριγγα στη μέση και τραβήξτε προσεκτικά το κάλυμμα της βελόνας για να το αφαιρέσετε από τη σύριγγα.

17 Αφήστε το κάλυμμα πάνω στην επίπεδη επιφάνεια.

Μετά τη μεταφορά του φαρμάκου, πρέπει να το τοποθετήσετε πάλι στη βελόνα.

- **Μην** πετάξετε το κάλυμμα.
- **Μην** αγγίζετε τη βελόνα και μην αφήνετε τη βελόνα να ακουμπήσει σε οποιαδήποτε επιφάνεια μετά την αφαίρεση του καλύμματος.

Εισαγωγή αέρα στο φιαλίδιο με ένεση



18 Κρατήστε το φιαλίδιο επάνω στην επίπεδη επιφάνεια και εισάγετε τη βελόνα απευθείας προς τα κάτω στο κέντρο του ελαστικού πώματος.

19 Κρατήστε τη βελόνα μέσα στο φιαλίδιο και γυρίστε το φιαλίδιο ανάποδα.

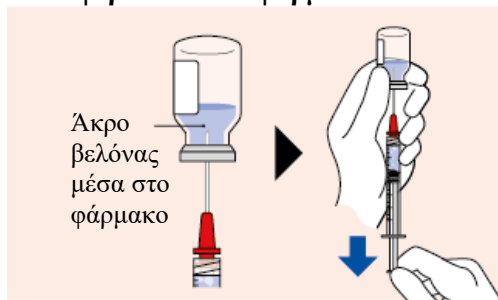
20 Βεβαιωθείτε ότι το άκρο της βελόνας βρίσκεται πάνω από το φάρμακο.

21 Με το φιαλίδιο επάνω, πιέστε το έμβολο για να εισαγάγετε τον αέρα στο φιαλίδιο.

22 Κρατήστε με τα δάχτυλά σας πατημένο το έμβολο για να το εμποδίσετε να κινηθεί.

- **Μην** εισάγετε με την ένεση τον αέρα μέσα στο φάρμακο, καθώς αυτό θα δημιουργήσει φυσαλίδες μέσα στο φάρμακο.

Μεταφέρετε όλο το φάρμακο



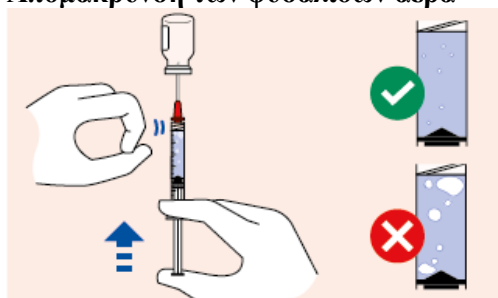
23 Μετακινήστε το άκρο της βελόνας προς τα κάτω, έτσι ώστε να βρεθεί μέσα στο φάρμακο.

24 Τραβήξτε αργά το έμβολο προς τα πίσω για να **μεταφέρετε όλο το φάρμακο** μέσα στη σύριγγα.

Βεβαιωθείτε ότι **το άκρο της βελόνας παραμένει συνεχώς μέσα στο φάρμακο** ενώ το φάρμακο μεταφέρεται στη σύριγγα. **Μπορεί να χρειαστεί να σύρετε τη βελόνα προς τα κάτω**, διαφορετικά μπορεί να μεταφέρετε λίγο αέρα στη σύριγγα.

- **Μην** βγάζετε τελείως τη βελόνα από το φιαλίδιο.
- **Μην** τραβάτε το έμβολο τελείως έξω από τη σύριγγα.

Απομάκρυνση των φυσαλίδων αέρα

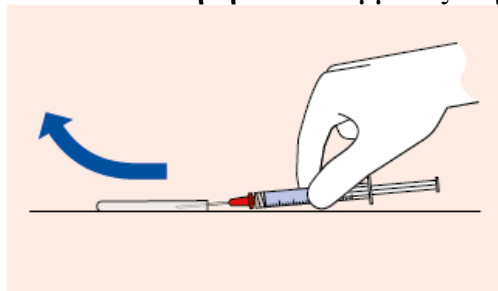


25 Εάν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα ή χώρος γεμάτος με αέρα στη σύριγγα, χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα στο πλάι με το δάκτυλό σας έως ότου οι φυσαλίδες αέρα να ανέβουν στο επάνω μέρος της σύριγγας.

26 Πιέστε αργά το έμβολο προς τα επάνω ώστε να σπρώξετε τις φυσαλίδες αέρα πίσω στο φιαλίδιο.

Εάν σπρώξετε ποσότητα φαρμάκου μέσα στο φιαλίδιο, τραβήξτε αργά προς τα πίσω το έμβολο (πιο αργά αυτήν τη φορά) για να μεταφέρετε όλο το φάρμακο από ολόκληρο το φιαλίδιο (βλ. βήματα 23 και 24).

Επανατοποθέτηση του καλύμματος στη βελόνα μεταφοράς



27 Βγάλτε τη σύριγγα από το φιαλίδιο.

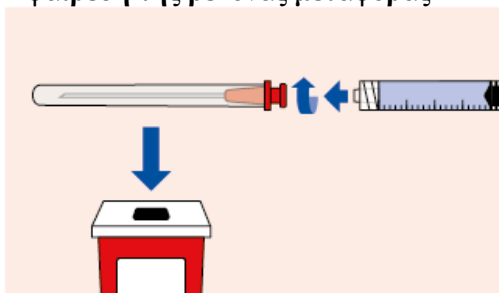
28 Χρησιμοποιώντας μόνο το ένα χέρι, σύρετε τη βελόνα μέσα στο κάλυμμα που είναι αφημένο στην επίπεδη επιφάνεια.

29 Αφού η βελόνα καλυφθεί, ανασηκώστε τη σύριγγα και πιέστε το κάλυμμα για να προσαρτηθεί πλήρως στη βελόνα.

- Μην κρατάτε το κάλυμμα με τα δάχτυλά σας ενώ σύρετε τη βελόνα μέσα σε αυτό.

Προειδοποίηση: Μην χρησιμοποιείτε τη βελόνα μεταφοράς για να κάνετε ένεση του φαρμάκου. Η βελόνα μεταφοράς είναι πολύ μεγάλη για να κάνετε ένεση του φαρμάκου.

Αφαίρεση της βελόνας μεταφοράς

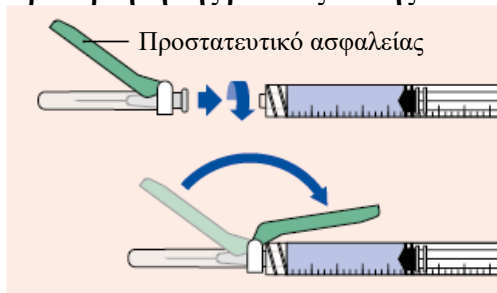


30 Κρατήστε τη σύριγγα και περιστρέψτε τη βελόνα μεταφοράς για να την αφαιρέσετε.

31 Πετάξτε τη βελόνα μεταφοράς σε δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων (βλ. βήμα 43).

- Μην αγγίζετε το άκρο της σύριγγας μετά την αφαίρεση της βελόνας μεταφοράς.

Προσάρτηση της βελόνας ένεσης

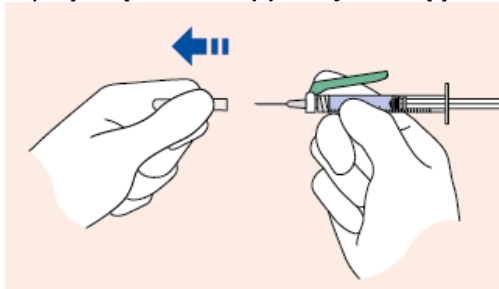


32 Αφαιρέστε τη βελόνα ένεσης από τη συσκευασία της.

33 Πιέστε και περιστρέψτε τη βελόνα ένεσης έως ότου να προσαρτηθεί πλήρως στη σύριγγα.

34 Μετακινήστε το προστατευτικό ασφαλείας προς τη σύριγγα όπως φαίνεται στην παραπάνω εικόνα.

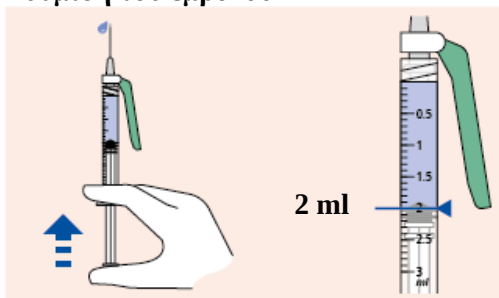
Αφαίρεση του καλύμματος από τη βελόνα ένεσης



35 Κρατήστε τη σύριγγα στη μέση και τραβήξτε προσεκτικά το κάλυμμα της βελόνας για να το αφαιρέσετε από τη σύριγγα.

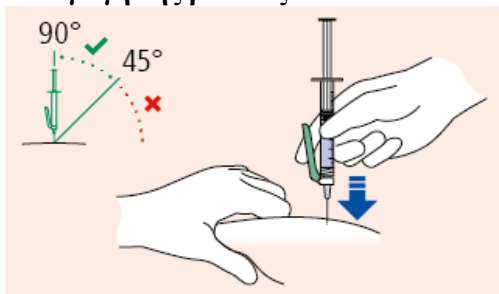
- **Μην** περιστρέφετε ή λυγίζετε το κάλυμμα ενώ το τραβάτε.
- **Μην** αγγίζετε τη βελόνα και μην την αφήνετε να ακουμπήσει σε κάποια επιφάνεια μετά την αφαίρεση του καλύμματος της βελόνας.
- **Μην** επανατοποθετείτε το κάλυμμα μετά την αφαίρεση, γιατί μπορεί να προκληθεί ζημιά στη βελόνα.
- **Μην** χρησιμοποιείτε τη σύριγγα εάν έχει πέσει ή υποστεί ζημιά.

Ρύθμιση του εμβόλου



36 Πιέστε αργά το έμβολο έως τη γραμμή των 2 ml.

Εισαγωγή της βελόνας



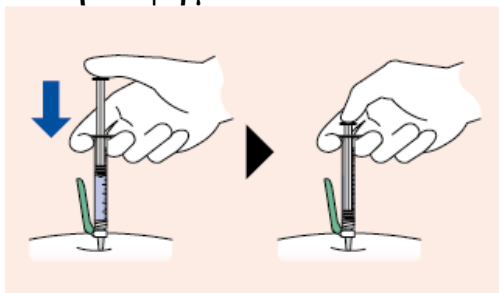
37 Με το ένα χέρι, τσιμπήστε την καθαρισμένη περιοχή του δέρματος.

38 Με το άλλο χέρι, κρατήστε τη σύριγγα από τη μέση, υπό γωνία μεταξύ 45° και 90° ως προς το δέρμα.

39 Με μια γρήγορη κίνηση, εισάγετε τη βελόνα έως το σημείο του δέρματος που έχετε τσιμπήσει.

- **Μην** πιέζετε ή κρατάτε το έμβολο ενώ εισάγετε τη βελόνα.

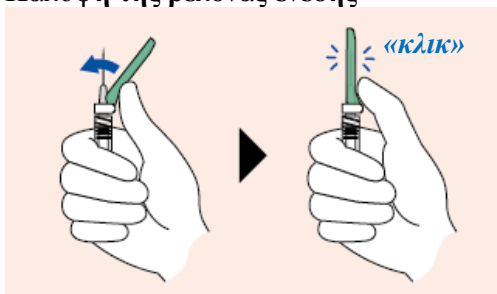
Ένεση του φαρμάκου



40 Πιέστε αργά το έμβολο προς τα κάτω για να χορηγήσετε με την ένεση όλο το φάρμακο.

41 Αφήστε το δέρμα που είχατε τσιμπήσει και απομακρύνετε τη βελόνα.

Κάλυψη της βελόνας ένεσης



42 Μετά την ένεση, πιέστε με τον αντίχειρα το προστατευτικό ασφαλείας πάνω από τη βελόνα, **έως ότου να ακούσετε ή να αισθανθείτε ένα «κλικ»**. Εάν δεν ακούσετε «κλικ», βεβαιωθείτε ότι η βελόνα έχει καλυφθεί πλήρως από το προστατευτικό ασφαλείας.

- **Μην** επαναποθετείτε το αρχικό κάλυμμα στη βελόνα.
- **Μην** χρησιμοποιείτε και τα δύο χέρια σας για να καλύψετε τη βελόνα.
- **Μην** αφαιρείτε τη βελόνα από τη σύριγγα.

Απόρριψη της σύριγγας και του φιαλιδίου



43 Τοποθετήστε το χρησιμοποιημένο φιαλίδιο Piasky, τη σύριγγα, τις βελόνες και το υπολειπόμενο υλικό σε δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων αμέσως μετά τη χρήση.

- **Μην** πετάτε τις μεμονωμένες βελόνες, τη σύριγγα και το φιαλίδιο στα οικιακά απορρίμματα.
- **Μην** προσπαθήσετε να αποσυναρμολογήσετε τη σύριγγα.

Έλεγχος του σημείου ένεσης



44 Στο σημείο ένεσης ενδέχεται να υπάρχει μικρή ποσότητα αίματος ή φαρμάκου.

Μπορείτε να πιέσετε ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα έως ότου να σταματήσει τυχόν αιμορραγία. Εάν χρειάζεται, καλύψτε το σημείο ένεσης με ένα μικρό αυτοκόλλητο επίθεμα. Εάν η αιμορραγία δεν σταματήσει, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Η ένεσή σας έχει τώρα ολοκληρωθεί.

- **Μην** τρίβετε ή κάνετε μαλάξεις στην περιοχή όπου κάνατε την ένεση.

Δεύτερη ή τρίτη ένεση

Εάν η συνταγογραφημένη δόση είναι 2 ή 3 ενέσεις, η μία μετά την άλλη, αρχίστε ξανά από το βήμα 8, με ένα άλλο φιαλίδιο Piasky και νέα υλικά. Μπορεί να χρειαστείτε έως 3 φιαλίδια για μια πλήρη δόση. Βεβαιωθείτε ότι η επόμενη ένεση δεν είναι στο ίδιο σημείο που χρησιμοποιήσατε ήδη.

Απόρριψη συριγγών και φιαλιδίων



Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα.

Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

Όταν το δοχείο γεμίσει, βεβαιωθείτε ότι το απορρίπτετε σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας.