

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Piasky 340 mg süste-/infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 2 ml viaal sisaldab 340 mg krovalimabi.

1 ml süste-/infusioonilahust sisaldab 170 mg krovalimabi.

Krovalimab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis on toodetud hiina hamstri munasarja (CHO) rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus (süste-/infusioonivedelik).

Läbipaistev kuni tugevalt küütlej ja peaaegu värvitu kuni pruunikaskollane lahus. Lahuse pH on ligikaudu 5,8 ja osmolaalsus ligikaudu 297 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Piasky monoteraapiana on näidustatud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria raviks täiskasvanutel ja üle 12-aastastel patsientidel kehakaaluga 40 kg ja rohkem:

- hemolüüsiga patsientidel, kellel esinevad haiguse suurele aktiivsusele viitavad kliinilised sümptomid;
- patsientidel, kes on saanud vähemalt viimase 6 kuu jooksul ravi komplemendi komponendi 5 (C5) inhibiitoriga ja on kliiniliselt stabiilsed.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada hematoloogiliste häirete ravis kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Soovitav annustamisskeem koosneb ühest küllastusannusest, mis manustatakse intravenoosse infusioonina (1. päeval), millele järgneb veel neli küllastusannust üks kord nädalas, mis manustatakse subkutaansete süstetena (2., 8., 15. ja 22. päeval). Säilitusannustega alustatakse 29. päeval ja manustatakse seejärel iga 4 nädala järel subkutaansete süstetena. Manustatavad annused põhinevad patsiendi kehakaalul, nagu on näidatud tabelis 1.

Patsientidele, kes tuuakse üle ravilt mõne teise komplemendi inhibiitoriga, tuleb Piasky esimene intravenoosne küllastusannus manustada siis, kui on käes järgmine plaaniline aeg komplemendi inhibiitori manustamiseks (lisateabe saamiseks komplemendi komponendi 5 [C5] inhibiitorite

vahetamise kohta vt lõik 4.4). Piasky täiendavate subkutaansete küllastusannuste ja säilitusannuste manustamine peab toimuma vastavalt tabelile 1.

Tabel 1. Piasky annustamisskeem lähtuvalt kehakaalust

Kehakaal	≥ 40 kg kuni < 100 kg	≥ 100 kg
Küllastusannus		
1. päev	1000 mg (intravenoosne)	1500 mg (intravenoosne)
2., 8., 15., 22. päev	340 mg (subkutaanne)	340 mg (subkutaanne)
Säilitusannus		
29. päev ja seejärel Q4W ^a	680 mg (subkutaanne)	1020 mg (subkutaanne)

^a Q4W = iga 4 nädala järel

Annustamisskeem võib aeg-ajalt planeeritud manustamispäevaga võrreldes kõikuda 2 päeva ulatuses (välja arvatud 1. ja 2. päeval). Sellisel juhul tuleb järgnev annus manustada vastavalt tavapärasele skeemile.

Ravi kestus

Piasky on ette nähtud pikaajaliseks raviks, välja arvatud juhul kui ravi lõpetamine selle ravimpreparaadiga on kliiniliselt näidustatud (vt lõik 4.4).

Hilinenud või vahelejäänud annused

Kui ettenähtud Piasky annus jääb tervenisti või osaliselt manustamata, tuleb vahelejäänud annus või ülejäänud osa ettenähtud annusest manustada niipea kui võimalik enne järgmise ettenähtud annuse võtmise päeva. Järgmine annus tuleb manustada ettenähtud tavapärasel annustamispäeval. Vahelejäänud annuse korvamiseks ei tohi võtta kahekordset annust ega manustada samal päeval suuremat annust, kui ette nähtud.

Annuse kohandamine

Kui patsiendi kehakaal muutub ravi käigus 10% võrra või enam, jäädes püsivalt üle või alla 100 kg, on vaja muuta säilitusannust (soovitatud annus vt tabel 1). Seetõttu tuleb patsiendi kehakaalu regulaarselt ja vajadusel pidevalt mõõta.

Patsientide erirühmad

Eakad

≥ 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada, kuigi kogemus krovalimabi kasutamise kohta eakatel patsientidel kliiniliste uuringute käigus on piiratud (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel ei ole krovalimabi kasutamist uuritud ja annustamissoovitusi ei saa anda (vt lõik 5.2).

Lapsed

12-aastaste ja vanemate, vähemalt 40 kg kaaluvate laste puhul ei ole vaja krovalimabi annust kohandada. Krovalimabi ohutus ja efektiivsus alla 12-aastastel lastel ja alla 40 kg kaaluvatel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Piaskyt manustatakse intravenoosse infusioonina (esimene annus) ja subkutaanse süstena (edasised annused).

Intravenoosne manustamine

Piasky tuleb intravenoosseks manustamiseks ette valmistada sobivat aseptilist tehnikat kasutades. Tervishoiutöötaja peab Piasky lahjendama ja manustama intravenoosse infusioonina 60 minuti $\pm$ 10 minuti (1000 mg) või 90 minuti $\pm$ 10 minuti (1500 mg) jooksul. Piaskyt ei tohi manustada intravenoosse tõukeannuse ega boolusena.

Ravimpreparaadi manustamiseelse lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Kui patsiendil tekib infusioonireaktsioon, võib krovalimabi infusiooni aeglustada või katkestada. Tõsise ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb infusioon kohe katkestada (vt lõik 4.4).

Subkutaanne manustamine

Piaskyt tuleb kasutada lahjendamata ning see tuleb ette valmistada sobivates aseptilistes tingimustes. Piaskyt on soovitatav süstida kõhupiirkonda. Kõhupiirkonnas tuleb süstekohti vahetada igal süstekorral. Kunagi ei tohi süstida sünnimärkidesse, armidesse ega piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punetav, kõvastunud või katki.

Manustamine patsiendi ja/või hooldaja poolt

Pärast põhjaliku nahaaluse süstimistehnika koolituse läbimist võib Piaskyt patsiendile manustada kas patsient ise või tema hooldaja ilma tervishoiutöötaja järelevalveta, juhul kui raviarst peab seda vastuvõetavaks.

Üksikasjalikud juhised Piasky manustamiseks on esitatud pakendi infolehe lõpus.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Patsiendid, kellel on välja ravimata *Neisseria meningitidis*'e infektsioon.
- Patsiendid, kes ei ole hetkel *Neisseria meningitidis*'e vastu vaktsineeritud, välja arvatud juhul kui nad saavad profülaktilist ravi sobiva antibiootikumiga kuni 2 nädalat pärast vaktsineerimist (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Tõsine meningokokkinfektsioon

Toimemehhanismi tõttu võib krovalimabi kasutamine suurendada patsiendi vastuvõtlikkust meningokokkinfektsioonidele (septitseemia ja/või meningiit). Komplementi terminaalse raja

inhibiitoritega ravitud patsientidel on teatatud tõsistest või surmaga lõppenud meningokokkinfektsioonidest/-sepsisest, mis on teadaolevalt sellele ravimirühmale omane.

Meningokokkinfektsioon võib muutuda kiiresti eluohtlikuks või lõppeda surmaga, kui seda ei avastata ega ravita varakult. Infektsiooniohu vähendamiseks tuleb kõiki patsiente vaktsineerida tetravalentse meningokoki vaktsiiniga vähemalt 2 nädalat enne krovalimabi esimese annuse saamist. Kui vaktsineerimata patsiendile on näidustatud viivitamatu ravi krovalimabiga, tuleb vajalik vaktsiin manustada niipea kui võimalik ja patsiendile tuleb manustada profülaktilisi antibiootikume alates krovalimabiga ravi alustamisest kuni 2 nädala möödumiseni vaktsineerimisest. Võimalusel soovitatakse kasutada serorühmade A, C, Y, W ja B vastaseid vaktsiine, et ennetada levinud patogeensete meningokokkide serorühmade infektsioone. Patsiendid peavad jätkuvalt olema ajakohaselt vaktsineeritud vastavalt kohalikele kehtivatele vaktsineerimisjuhiste. Juhul kui patsient tuuakse üle muult komplemendi terminaalse raja inhibiitorilt, peab arst kontrollima meningokokkivastase vaktsineerituse kehtivust vastavalt kehtivatele kohalikele vaktsineerimisjuhiste. Vaktsineerimine võib komplemendi süsteemi veel rohkem aktiveerida. Selle tulemusena võivad komplemendi vahendatud haigustega, sh paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga (*paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH) patsientidel tugevneda olemasoleva haiguse nähud ja sümptomid, nt hemolüüs. Seetõttu tuleb patsiente pärast soovitatavat vaktsineerimist hoolikalt jälgida haiguse sümptomite suhtes.

Vaktsineerimine ei pruugi olla meningokokkinfektsiooni ennetamiseks piisav. Kaaluda tuleb profülaktilist antibakteriaalset ravi vastavalt kohalikule ravijuhendile. Kõiki patsiente tuleb jälgida meningokokkinfektsiooni varaste nähtude suhtes, infektsiooni kahtluse korral kohe hinnata ja vajadusel ravida sobivate antibiootikumidega. Patsiente tuleb teavitada neist nähtudest ja sümptomitest ning kohestest sammudest, mida nende tekkimisel arsti poole pöördumiseks ette võtta. Arstid peavad patsiendiga koos läbi arutama Piaskyga ravist saadava kasu ja sellega kaasnevad riskid, samuti andma patsiendile patsiendi/hooldaja juhendi ja patsiendikaardi (vt allpool „Teabematerjalid“). Nagu on juhendatud iga-aastastes meeldetuletustes, peavad tervishojutöötajad tagama, et patsiendid on ajakohaselt vaktsineeritud.

Muud süsteemsed infektsioonid

Toimemehhanismi tõttu tuleb rakendada ettevaatust krovalimabi manustamisel aktiivsete süsteemsete infektsioonidega patsientidele. Patsientidel võib olla suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele, eriti *Neisseria* spp. ja teistele spooride moodustavatele bakteritele. Vastavalt kohalikele ravijuhenditele tuleb teha vaktsineerimised *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* b-tüüpi (Hib) infektsioonide ennetamiseks.

Kui kohalikud juhised näevad ette vaktsineerimist *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* b-tüüpi (Hib) infektsioonide ennetamiseks, tuleb seda teha vähemalt 2 nädalat enne krovalimabi esimese annuse saamist. Kui vaktsineerimata patsiendile on näidustatud viivitamatu ravi krovalimabiga, tuleb vajalik vaktsiin manustada niipea kui võimalik ja patsiendile tuleb manustada profülaktilisi antibiootikume alates krovalimabiga ravi alustamisest kuni 2 nädala möödumiseni vaktsineerimisest või vastavalt kohalikule ravistandardile, olenevalt sellest, kumb on pikem.

Kui Piaskyt manustatakse aktiivsete süsteemsete infektsioonidega patsientidele, tuleb patsiente hoolikalt jälgida infektsiooni süvenemise nähtude ja sümptomite suhtes. Patsiente ei kaasatud krovalimabi kliinilistesse uuringutesse, kui neil oli mõni aktiivne süsteemne bakteriaalne, viiruslik või seeninfektsioon 14 päeva jooksul enne ravi algust.

Patsientidele tuleb selgitada pakendi infolehel olevat teavet, et suurendada nende teadlikkust potentsiaalselt tõsiste infektsioonide nähtudest ja sümptomitest.

III tüüpi immuunkompleksreaktsioonid

Erinevaid epitoope siduvaid komplemendiraja inhibiitoreid vaheldumisi kasutavatel patsientidel tekib immuunkompleks (vt lõik 4.5). Mõnel patsiendil võib nende komplekside moodustumine põhjustada

III tüüpi immuunkompleksi poolt vahendatud reaktsioone, mida nimetatakse ka III tüüpi immuunkompleksreaktsioonideks. Patsientidel, keda ei ole kunagi varem ravitud C5 inhibiitoriga, ja patsientidel, kellel eelnev C5 inhibeeriv ravim on organismist väljutatud (st eelmise ravimi viimasest annusest on möödunud vähemalt 5,5 ravimi poolväärtusaega), ei esine riski III tüüpi immuunkompleksreaktsioonide tekkeks. Krovalimabi kliinilistes uuringutes on teatatud III tüüpi immuunkompleksi poolt vahendatud reaktsioonidest (vt lõik 4.8).

Kliinilistes uuringutes täheldatud III tüüpi immuunkompleksreaktsioonide nähtude ja sümptomite hulka kuulusid artralgia ja teised lihaste, luustiku ning sidekoe kahjustused, lööve ja muud naha ning nahaaluskoe kahjustused, pürektsia, astenia/väsimus, seedetrakti häired, peavalu ja aksonaalne neuropaatia. III tüüpi immuunkompleksreaktsioonid võivad ilmned ka neerufunktsiooni häiretena, kuid seda krovalimabi kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

Kliinilistes uuringutes täheldatud III tüüpi immuunkompleksreaktsioonide avaldumiseni kulunud aja põhjal on soovitatav patsiente esimese 30 päeva jooksul pärast üleminekut ekulizumabilt või ravulizumabilt krovalimabile (või vastupidi) jälgida III tüüpi immuunkompleksreaktsioonide sümptomite avaldumise suhtes. Kergete või mõõdukate III tüüpi immuunkompleksreaktsioonide korral võib kaaluda sümptomaatilist ravi (nt paiksed kortikosteroidid, antihistamiinid, antipüreetikumid ja/või analgeetikumid). Raskete reaktsioonide korral võib alustada ja kliiniliselt näidustatud viisil vähendada suukaudset või parenteraalset kortikosteroidravi.

Infusiooni- ja süstereaktsioonid

Sõltuvalt manustamistest võib krovalimabi manustamine põhjustada infusioonireaktsioone või süsteemseid süstereaktsioone. Nendeks võivad olla allergilised või ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaksia), aga ka mitmesugused teised sümptomid, nagu pea- või lihasevalu.

Raske infusioonireaktsiooni tekkimisel pärast Piasky intravenooset manustamist tuleb ravi katkestada ja manustada sobivat ravi. Raske süstereaktsiooni korral pärast subkutaanset manustamist või mis tahes tõsise allergilise reaktsiooni tekkimisel pärast intravenooset või subkutaanset manustamist peavad patsiendid/hooldajad kohe arsti poole pöörduma ja tuleb manustada sobivat ravi. Patsiendid peavad tervishoiutöötajalt küsima, kas ravi Piaskyga võib jätkata.

Tõsine hemolüüs pärast ravi katkestamist paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel

Kui ravi Piaskyga lõpetatakse, tuleb patsiente, kes ei lähe üle paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria muule ravile, hoolikalt jälgida tõsise intravaskulaarse hemolüüsi nähtude ja sümptomite suhtes, milleks on laktaatdehüdrogenaasi (LDH) aktiivsuse suurenemine koos PNH kloonide suuruse või hemoglobiinisalduse järsu vähenemisega või selliste sümptomite, nagu väsimus, hemoglobinuuria, kõhuvalu, õhupuudus (düsnoe), suured vaskulaarsed kõrvaltoimed (sh tromboos), düsfaagia või erektsioonihäire, taasteke. Kui pärast ravimi ärajätmist tekivad hemolüüsi nähud ja sümptomid, sh LDH aktiivsuse suurenemine, tuleb kaaluda sobiva ravi taasalustamist.

Immunogeensus, mis põhjustab ekspositsiooni ja efektiivsuse kadumist

Patsientidel võivad tekkida ravimivastased antikehad (*anti-drug antibodies*, ADA), mis võivad muuta krovalimabi ekspositsiooni. ADA-de teke võib põhjustada krovalimabi ekspositsiooni vähenemist, mille tagajärjel võib krovalimabi efektiivsus kaduda. Kliinilistes uuringutes on krovalimabiga ravitud patsientidel täheldatud ADA-de tekkest tingitud efektiivsuse ja ekspositsiooni vähenemist. Patsiente tuleb regulaarselt jälgida ekspositsiooni ja efektiivsuse vähenemise kliiniliste nähtude, sh tõsise intravaskulaarse hemolüüsi suhtes. Püsiva tõsise intravaskulaarse hemolüüsi, mis ei allu sobivale ravile krovalimabiga, korral tuleb patsiente viivitamata hinnata, et määrata etioloogia ja ADA-de tekkimise võimalus, mis võib viia ekspositsiooni ja efektiivsuse kadumiseni. Tuleb hinnata krovalimabiga ravi jätkamise kasu ja riske ning kaaluda üleminekut alternatiivsele ravile. Patsientidele/hooldajatele tuleb soovitada otsida kohe arstiabi, kui patsiendil tekivad paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria süvenemise nähud. Vt lõigud 4.8 ja 5.1.

Teabematerjalid

Kõik tervishoiutöötajad, kes eeldatavasti Piaskyt määravad, kasutavad või kontrollivad selle manustamist, peavad veenduma, et nad on tervishoiutöötajate juhendi kätte saanud ja sellega tutvunud. Tervishoiutöötajatele saadetakse igal aastal meeldetuletus, tagamaks, et patsiendid oleksid ajakohaselt vaktsineeritud. Ravimit määravad arstid peavad patsiendile ja/või tema hooldajatele selgitama ja arutama Piasky raviga seotud kasu ja riske ning veenduma, et neile on antud patsiendi/hooldaja juhend ja patsiendikaart.

Tervishoiutöötajad peavad juhendama patsiente ja/või nende hooldajaid, et nad kannaksid patsiendikaarti (millel on teave meningokokkinfektsioonide ja raskete allergiliste reaktsioonide peamiste nähtude ja sümptomite kohta) alati endaga kaasas ning otsiksid erakorralist arstiabi, kui neil tekivad meningokokkinfektsioonide ja/või raskete allergiliste reaktsioonide sümptomid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Krovalimab ja teised C5 inhibiitorid seovad C5 raja erinevaid epitoope nii, et võivad moodustuda C5 poolt ühendatud antikehadest koosnevad immuunkompleksid, kui mõlemad on vereringes olemas. Need immuunkompleksid, mida nimetatakse ka ravimi-märklaua-ravimi kompleksideks (*drug-target-drug complexes*, DTDC), võivad sisaldada ühte või mitut C5 ühikut, mis on seondunud nii krovalimabi kui ka teise C5 inhibiitoriga ning mille eliminatsioon toimub eeldatavasti ligikaudu 8 nädala jooksul (ekulizumabi puhul). Immuunkompleksid võivad pärast pikemat ravi kaduda, kui tulla üle pikema poolväärtusajaga C5 inhibiitorilt, näiteks ravulizumabilt. Mõnedel patsientidel on nende komplekside moodustumise tulemuseks III tüüpi immuunkompleksreaktsioonid (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Patsientidel, kes tuuakse üle eelnevalt ravilt teise C5 inhibiitoriga, esineb mööduv kliirensi suurenemine, mis on tingitud immuunkomplekside moodustumisest, mis põhjustab krovalimabi kiiremat eliminatsiooni. See mööduv kliirensi suurenemine ei ole siiski kliiniliselt oluline ega nõua annuse kohandamist patsientidel, kes tuuakse üle mõnelt teiselt C5 inhibiitorilt.

Spetsiaalseid koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.

Krovalimabi puhul ei ole oodata farmakokineetilisi koostoimeid teiste ravimpreparaatidega, mis mõjutavad metaboliseerivaid tsütokroom P450 (CYP) ensüüme, kuna immunoglobuliin G (IgG) eritumised erinevad väikeste molekulide omadest.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Krovalimabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Inimese IgG läbib teadaolevalt platsentat pärast raseduse esimest trimestrit. Lähtuvalt toimemehhanismist võib krovalimab loote vereringes potentsiaalselt põhjustada komplemendi terminaalsete raskete inhibitsiooni.

Seetõttu võib Piasky kasutamist rasedatel kaaluda, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi krovalimabiga.

Imetamine

Ei ole teada, kas krovalimab eritub rinnapiima. On teada, et inimese IgG1 eritub rinnapiima. Riski rinnapiimaga toidetavatele imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine Piaskyga tuleb otsustada, arvestades imetamisest saadavat kasu imikule ja ravist saadavat kasu lapse emale.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed krovalimabi toime kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsete korduvtoksilisuse andmed ei näidanud toimet isas- ega emasloomade reproduktiivorganitele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Piasky ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid III tüüpi immuunkompleksi poolt vahendatud reaktsioon (18,9% patsientidel, kes toodi teise C5 inhibiitoriga ravilt üle krovalimabile), ülemiste hingamisteede infektsioon (18,6%), pürektsia (13,5%), peavalu (10,9%) ja infusioonireaktsioon (10,2%). Kõige sagedamini täheldatud tõsised kõrvaltoimed olid III tüüpi immuunkompleksi poolt vahendatud reaktsioon (4,0% patsientidel, kes toodi teise C5 inhibiitoriga ravilt üle krovalimabile) ja kopsupõletik (1,5%).

44 patsiendi ohutustulemused uuringust COMPOSER, kus ravi kestuse mediaan oli 4,69 aastat (vahemik: 0,4...6,3 aastat), ei näidanud täiendavaid ohutusprobleeme seoses krovalimabi pikaajalise kasutamisega.

Kõrvaltoimete tabel

Krovalimabi ohutust paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel hinnati kolmes III faasi uuringus, COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311) ja COMMODORE 1 (BO42161), ning ühes I/II faasi uuringus (COMPOSER, BP39144).

Tabelis 2 on toodud kõrvaltoimed, millest on teatatud seoses krovalimabi kasutamisega III faasi uuringutes osalenud 393 patsiendi koondanalüüsis, kui ei ole sätestatud teisiti. 393 patsiendi koondanalüüsi põhjal oli krovalimabiga ravi kestuse mediaan 64 nädalat (vahemik: 0,1...136,4 nädalat).

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad järgneval kokkuleppelisel jaotusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kokkuvõte Piaskyga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimetest

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed (MedDRA)	Esinemissageduse kategooria
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Väga sage
	Kopsupõletik	Sage
	Hingamisteede infektsioon	
	Kuseteede infektsioon	
	Nasofarüngiit	
	Sepsis	Aeg-ajalt
	Septiline šokk	
	Baktereemia	
	Püelonefriit	
Immuunsüsteemi häired	III tüüpi immuunkompleksi poolt vahendatud reaktsioon*	Väga sage
	Ülitundlikkus	Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	Sage
	Kõhulahtisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreksia	Väga sage
	Asteenias	Sage
	Väsimus	
	Süstekooha reaktsioon	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusioonireaktsioon	Väga sage
	Süstereaktsioon	Sage

* III tüüpi immuunkompleksi poolt vahendatud reaktsioon (nimetatakse ka III tüüpi immuunkompleksreaktsiooniks) piirdub patsientidega, kes tuuakse üle teiselt C5 inhibiitorilt krovalimabile või krovalimabilt teisele C5 inhibiitorile. III tüüpi immuunkompleksreaktsioonide esinemissagedus on esitatud N = 201 patsientide alarühmas, kes toodi teise C5 inhibiitoriga ravilt üle krovalimabile, kusjuures esinemissagedused on arvatud nii, et N = 201 on nimetaja. Vt allpool.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

III tüüpi immuunkompleksreaktsioonid (vt lõigud 4.4 ja 4.5)

III faasi uuringutes tekkis 19,4%-l (39/201) patsientidest, kes toodi üle ekulizumabilt või ravulizumabilt ravile krovalimabiga, III tüüpi immuunkompleksreaktsioon (teatatud kui III tüüpi immuunkompleksi poolt vahendatud reaktsioon). Neist 39 patsiendist 2-l tekkis teine III tüüpi immuunkompleksreaktsioon pärast krovalimabi ärajätmist ja üleminekut ravulizumabile. Kõige sagedamini teatatud nähud ja sümptomid olid artralgia ja lööve, teisteks teatatud sümptomiteks olid püreksia, peavalu, müalgia, kõhuvalu, astenia/väsimus ja aksonaalne neuropaatia. Patsientidel, kes toodi ekulizumabi või ravulizumabiga ravilt üle ravile krovalimabiga, oli aja mediaan III tüüpi immuunkompleksreaktsiooni avaldumiseni 1,6 nädalat (vahemik: 0,7...4,4 nädalat), seejuures 5,1%-l patsientidest (2/39) tekkis III tüüpi immuunkompleksreaktsioon enam kui 4-nädalase viibega. Suurem osa III tüüpi immuunkompleksreaktsioonidest olid mööduvad ja nende kestuse mediaan oli 1,7 nädalat (vahemik 0,4...34,1 nädalat). Enamikul patsientidest esines 1. või 2. astme kõrvaltoime (23/39); 3. astme kõrvaltoime esines 8%-l (16/39) krovalimabiga ravitud patsientidest, kes toodi üle ravilt ekulizumabi või ravulizumabiga. Enamik neist kõrvaltoimetest lahenes ilma krovalimabiga uuringuravi muutmata.

Uuringus COMPOSER tekkis 26-st patsiendist, kes toodi üle ravilt ekulizumabiga ravile krovalimabiga, 2 patsiendil (kummalgi 1) III tüüpi immuunkompleksreaktsioon. Need kõrvaltoimed olid kerged või mõõdukad ning mittetõsised. Veel ühel patsiendil tekkis kerge III tüüpi immuunkompleksreaktsioon pärast krovalimabi ärajätmist ja üleminekut teisele C5 inhibiitorile.

Immunogeensus

Kahes randomiseeritud III faasi uuringus (COMMODORE 1 ja COMMODORE 2) ja ühes ühe haruga III faasi uuringus (COMMODORE 3) oli ADA seisund hinnatav 392 patsiendil. Nendest 392 patsiendist 118 (30,1%) olid ADA-positiivsed. ADA-positiivsete ja ADA-negatiivsete patsientide vahel ei täheldatud erinevusi tüüpiliste immunogeensussega seotud kõrvaltoimete (nagu infusioonireaktsioonid, süstekoha reaktsioonid või ülitundlikkus) esinemissageduses (vt lõik 5.1).

Immunogeensus, mis põhjustab ekspositsiooni ja efektiivsuse kadu

Patsientidel võivad tekkida ADA-d, mis võivad mõjutada krovalimabi ekspositsiooni. 392 patsiendist, kellel hinnati ADA staatust, täheldati 23 patsiendil (5,9%) ADA tekkimisega seotud osalist või täielikku ekspositsiooni kadu; nendest 17 patsiendil (4,3%) esines farmakoloogilise aktiivsuse kadu, mis langes kokku ekspositsiooni kaoga ja efektiivsuse kaoga, mis väljendus püsivas kontrolli vähenemises hemolüüsi üle 7 patsiendil (1,8%).

Efektiivsuse kao kliiniliste nähtude korral tuleb seisundi hindamiseks pöörduda kohe tervishoiutöötaja poole (vt lõik 4.4).

Infusiooni- ja süstereaktsioonid

III faasi uuringutes tekkis infusioonireaktsioon 10,2%-l krovalimabiga ravitud patsientidest. Kõige sagedamini teatatud nähud ja sümptomid olid peavalu (7,1%), lööve (0,8%), pearinglus (0,8%), kõhuvalu (0,5%), erüteem (0,5%), iiveldus (0,5%), pürektsia (0,5%) ja paresteesia (0,3%). Kõik teatatud kõrvaltoimed olid 1. või 2. astmega.

III faasi uuringutes tekkis süstereaktsioon 8,4%-l krovalimabiga ravitud patsientidest. Kõige sagedamini teatatud nähud ja sümptomid olid peavalu (2,5%), süstekoha erüteem (1,0%), süstekoha valu (1,0%) ja süstekoha lööve (1,0%). Enamus kõrvaltoimetest oli 1. või 2. astmega.

Spoore moodustavate bakterite infektsioonid

Arvestades ravimi toimemehhanismi, võib krovalimabi kasutamine potentsiaalselt suurendada infektsiooniriski, eriti nende infektsioonide puhul, mida põhjustavad spore moodustavad bakterid, sh *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*'e tüübid A, C, W, Y ja B ning *Haemophilus influenzae* (vt lõik 4.4).

III faasi uuringutes olid spore moodustavate bakterite infektsioonideks *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (mujal täpsustamata), *Haemophilus influenzae* ja *Neisseria subflava*, millest viimane põhjustas patsiendil kõrvaltoimena baktereemiat.

Lapsed

12-l PNH-ga lapsel kehakaaluga ≥ 40 kg (vanuses 13...17 aastat), kes olid kaasatud uuringutesse COMMODORE 1, COMMODORE 2 ja COMMODORE 3, oli ohutusprofiil sarnane PNH-ga täiskasvanutel täheldatuga. PNH-ga lastel krovalimabiga seoses teatatud kõrvaltoimed on ülemiste hingamisteede infektsioon (16,7%), kuseteede infektsioon (16,7%), väsimus (16,7%), pürektsia (16,7%), peavalu (8,3%), infusioonireaktsioon (8,3%) ja süstereaktsioon (8,3%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral on soovitatav patsienti jälgida kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, komplemendi inhibiitorid, ATC-kood: L04AJ07

Toimemehhanism

Krovalimab on rekombinantne humaniseeritud immunoglobuliinil G1 (IgG1) põhinev monoklonaalne antikeha, mis seondub spetsiifiliselt kõrge afiinsusega komplemendisüsteemi komponendiga 5 (C5), inhibeerides selle lõustumist C5a-ks ja C5b-ks ning hoides seeläbi ära membraani rünnakukompleksi (*membrane attack complex*, MAC) moodustumise. Krovalimab põhjustab komplemendi terminaalse raja aktiivsuse inhibitsiooni. PNH-ga patsientidel inhibeerib krovalimab komplemendi terminaalse raja vahendatavat intravaskulaarset hemolüüsi.

Farmakodünaamilised toimed

PNH-ga patsientidel läbi viidud kliinilistes uuringutes täheldati pärast ravi krovalimabiga kontsentratsioonist sõltuvat komplemendi terminaalse raja aktiivsuse inhibitsiooni. Komplemendi terminaalse raja aktiivsuse (CH50 mõõdetuna liposoomse immuunanalüüsi [LIA] järgi) inhibitsioon saavutati vahetult esmase krovalimabi infusiooni lõpuks ja see püsis üldiselt kogu krovalimabiga ravi vältel. Sarnaselt vähenes algtasemega võrreldes madala tasemeni ($< 0,0001$ g/l) ka keskmine vaba C5 kontsentratsioon ja see jäi madalaks kogu raviperioodi ajaks.

Vaba C5 ja CH50 sisaldused olid krovalimabiga ravitud lastel ja täiskasvanutel sarnased.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Krovalimabi ohutust ja efektiivsust PNH-ga patsientidel hinnati III faasi mittehaldvuse uuringus (COMMODE 2, BO42162) ja seda toetasid kliinilised tõendid kahest täiendavast III faasi uuringust (COMMODE 3, YO42311 ja COMMODE 1, BO42161).

Kõigis III faasi uuringutes tuli patsiente vaktsineerida *Neisseria meningitidis*'e vastu kas 3 aasta jooksul enne ravi algust või 7 päeva jooksul pärast ravi alustamist krovalimabiga. Patsiendid, keda vaktsineeriti 2 nädala jooksul enne krovalimabiga ravi alustamist või pärast uuringuravi algust, said sobivaid profülaktilisi antibiootikume alates Piaskyga ravi alustamisest kuni vähemalt 2 nädala möödumiseni vaktsineerimisest (hoiatusi ja ettevaatusabinõusid seoses tõsise meningokokkinfektsiooniga vt lõik 4.4). Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli anamneesis *Neisseria meningitidis*'e infektsioon 6 kuu jooksul enne skriinimist ja kuni esimese uuringuravimi manustamiseni.

Patsiendid loeti osalemiseks sobimatuks ka siis, kui neile oli tehtud allogeenne luuüdi siirdamine.

Krovalimabi manustati III faasi uuringutes vastavalt lõigus 4.2 kirjeldatud soovitatavale annusele. Lubatud olid 340 mg krovalimabi intravenoosselt manustatud päästvad annused vastavalt uurija äranägemisele, kui patsiendil tekkisid PNH nähud ja sümptomid; samas ei olnud need uuringud ette nähtud hindamiseks päästva annuse mõju krovalimabi efektiivsusele. Ekulizumabi manustati kohaliku ravimi omaduste kokkuvõtte järgi, või riigis, kus puudus kaubanduslik ligipääs ekulizumabile (COMMODORE 2), manustati 600 mg ekulizumabi intravenoosselt üks kord nädalas esimese 4 nädala jooksul, millele järgnes 900 mg iga 2 nädala järel. Ekulizumabi päästvad annused ei olnud uuringus lubatud.

III faasi uuringud hõlmasid esmast 24-nädalast raviperioodi, mille järel oli patsientidel võimalus jätkuperioodil jätkata krovalimabiga / üle minna krovalimabile.

Uuring komplemendi inhibiitorit varem mitte saanud PNH-ga patsientidel

COMMODORE 2 (uuring BO42162)

COMMODORE 2 oli III faasi randomiseeritud avatud aktiivse võrdlusravimi kontrolliga mitmekeskuseline kliiniline uuring, mille eesmärk oli hinnata krovalimabi efektiivsust ja ohutust võrreldes ekulizumabiga PNH-ga patsientidel, keda ei olnud varem ravitud komplemendi inhibiitoriga. 204 patsienti (kehakaal ≥ 40 kg) randomiseeriti suhtega 2 : 1 saama kas krovalimabi (n = 135) või ekulizumabi (n = 69). Lisaks kaasati uuringu kirjeldavasse harusse 6 last (vanuses < 18 aastat ja kehakaaluga ≥ 40 kg), kes said krovalimabi (vt lõik 5.1). Uuringusse sobivatel patsientidel oli skriinimisel suur haiguse aktiivsus, mida näitasid LDH sisaldus $\geq 2 \times \text{ULN}$ (*upper limit of normal*, normi vahemiku ülempiir) ning üks või mitu PNH-ga seotud nähtu või sümptomit viimase 3 kuu jooksul: väsimus, hemoglobinuuria, kõhuvalu, hingeldus (düspnoe), aneemia (hemoglobiin < 10 g/dl), varem esinenud suurem vaskulaarne kõrvalnäht (sh tromboos), düsfaagia või erektsioonihäire; või anamneesis PNH-st tingitud erütrotsüütide massi (*packed red blood cells*, pRBC) ülekanne.

Randomiseerimine stratifitseeriti kõige viimase LDH väärtuse (≥ 2 kuni $\leq 4 \times \text{ULN}$ või $> 4 \times \text{ULN}$) ja vereülekannete ajaloo (0, > 0 kuni ≤ 6 või > 6 pRBC ühikut 6 kuu jooksul enne randomiseerimist) alusel; vastavad stratifitseerimiskategooriad olid raviharude vahel tasakaalustatud.

Randomiseeritud uuringupopulatsiooni demograafilised andmed ja algtaseme näitajad olid raviharude vahel üldiselt tasakaalustatud ja on toodud tabelis 3.

Tabel 3. Uuringu COMMODORE 2 demograafilised andmed ja algtaseme näitajad (randomiseeritud populatsioon)

Parameetrid	Krovalimab (N = 135)	Ekulizumab (N = 69)
Vanus (aastates) PNH diagnoosimisel		
Keskmine (SD)	35,8 (15,5)	37,4 (16,4)
Mediaan (vahemik)	31,0 (11,5...74,7)	32,1 (11,2...76,8)
Vanus (aastates) uuringuravimi esimesel manustamisel*		
Keskmine (SD)	40,5 (15,2)	41,9 (16,0)
Mediaan (vahemik)	36,0 (18...76)	38,0 (17...78)
< 18 aastat (n, %)	0	2 (2,9%)
18...64 aastat (n, %)	122 (90,4%)	58 (84,1%)
≥ 65 aastat (n, %)	13 (9,6%)	9 (13,0%)
Kehakaal		
40 ... < 100 kg (n, %)	131 (97,0%)	66 (95,7%)
≥ 100 kg (n, %)	4 (3,0%)	3 (4,3%)
Sugu		
Mees (n, %)	77 (57,0%)	35 (50,7%)
Naine (n, %)	58 (43,0%)	34 (49,3%)

Parameetrid	Krovalimab (N = 135)	Ekulizumab (N = 69)
LDH algne sisaldus ($\times$ ULN) Mediaan (vahemik)	7,0 (2,0...16,3)	7,7 (2,0...20,3)
pRBC ülekannet anamneesis 12 kuu jooksul enne skriinimist Jah (n, %)	103 (77,4%)	50 (73,5%)
12 kuu jooksul enne skriinimist üle kantud pRBC ühikud Mediaan (vahemik)	3,8 (0...43,5)	3,0 (0...41,0)
PNH granuloitsüüdiklooni kogusuurus (%) Mediaan (vahemik)	91,4 (5,8...100)	93,6 (6,8...99,9)
PNH monotsüüdiklooni kogusuurus (%) Mediaan (vahemik)	90,9 (42,5...99,9)	95,1 (41,5...99,9)
PNH erütrotsüüdiklooni kogusuurus (%) Mediaan (vahemik)	25,3 (3,5...96,0)	44,6 (0,1...88,9)
Algaseme hemoglobiinisisaldus (g/l) Mediaan (IQR)	85,0 (77,0...93,0)	87,0 (81,0...97,0)
Aplastiline aneemia anamneesis Jah (n, %)	53 (39,3%)	26 (37,7%)
Müelodüsplastiline sündroom anamneesis Jah (n, %)	6 (4,4%)	6 (8,7%)
Suur vaskulaarne kõrvaltoime anamneesis Jah (n, %)	21 (15,6%)	10 (14,5%)
Ravimpreparaadid algtasemel** Antikoagulandid (n, %) Steroidid (n, %) Immunosupressiivne ravi (n, %)	35 (25,9%) 46 (34,1%) 23 (17,0%)	17 (24,6%) 25 (36,2%) 13 (18,8%)
PNH-ga seotud nähud või sümptomid 3 kuu jooksul enne skriinimist Kõhuvalu Aneemia Düsfaagia Erektsioonihäire Väsimus	21 (15,6%) 109 (80,7%) 8 (5,9%) 13 (9,6%) 113 (83,7%)	11 (15,9%) 57 (82,6%) 2 (2,9%) 4 (5,8%) 63 (91,3%)
Hemoglobiinuuria MAVE (sh tromboos) Hingeldus (düsnoe)	79 (58,5%) 9 (6,7%) 29 (21,5%)	45 (65,2%) 5 (7,2%) 14 (20,3%)

Märkus. IQR = kvartiilhaare.

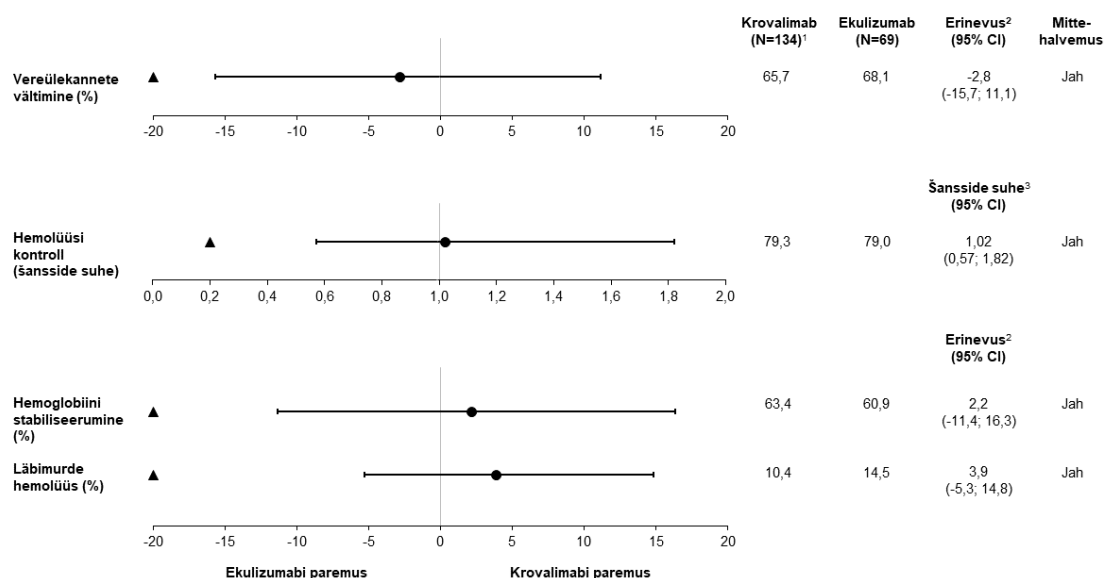
* Kaks noorukieas patsienti (mõlemad vanuses 17 aastat) randomiseeriti enne eraldiseisva kirjeldava lasterühma avamist ekulizumabi harusse. Mõlemad patsiendid toodi pärast esmase ravitsükli lõppu üle jätkuravile krovalimabiga; üks patsient oli veel < 18-aastane ja teine oli esimese krovalimabiga saadud ravi ajal saanud 18-aastaseks. Vt allpool „Lapsed“.

**Hõlmab ravimpreparaate, millega alustati enne uuringuravi alustamist ja mille kasutamine kas lõpetati enne uuringuravi alustamist, või mida kasutati jätkuvalt uuringuravi alustamise ajal.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli hinnata krovalimabi efektiivsust võrreldes ekulizumabiga, lähtudes järgmiste primaarsete kaastulemusnäitajate mittehalvemuse (*non-inferiority*, NI) hinnangust: hemolüüsi kontroll, mõõdetuna LDH $\leq 1,5 \times$ ULN-i saavutanud patsientide keskmise osakaaluna 5. kuni 25. nädalani; ja nende patsientide osakaal, kes saavutasid vereülekannete vältimise, määratletud kui pRBC ülekandeta patsiendid alates algtasemest kuni 25. nädalani. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid läbimurdehemolüüsiga patsientide osakaal, stabiliseeritud hemoglobiiniga patsientide osakaal ja väsimuse muutus (mõõdetuna FACIT [*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, kroonilise haiguse ravi funktsionaalne hindamine] väsimusskaala järgi) algtasemest kuni 25. nädalani.

Krovalimabil ei näidatud ekulizumabiga võrreldes halvemust hemolüüsi kontrolli ega vereülekannete vältimise esmase kaastulemusnäitaja osas ega ka sekundaarsete tulemusnäitajate hemoglobiini stabiliseerumise ja läbimurdehemolüüsi osas (joonis 1). Joonisel 2 on näidatud nende patsientide osakaal, kellel LDH algtasemest kuni 25. nädalani oli $\leq 1,5 \times \text{ULN}$.

Joonis 1. Esmased kaastulemusnäitajad ja teisesed tulemusnäitajad uuringus COMMODORE 2 (esmane analüüsipopulatsioon)



Märkus. Kolmnurgad näitavad mittehalvemuse marginaale ja ringid punkthinnanguid.

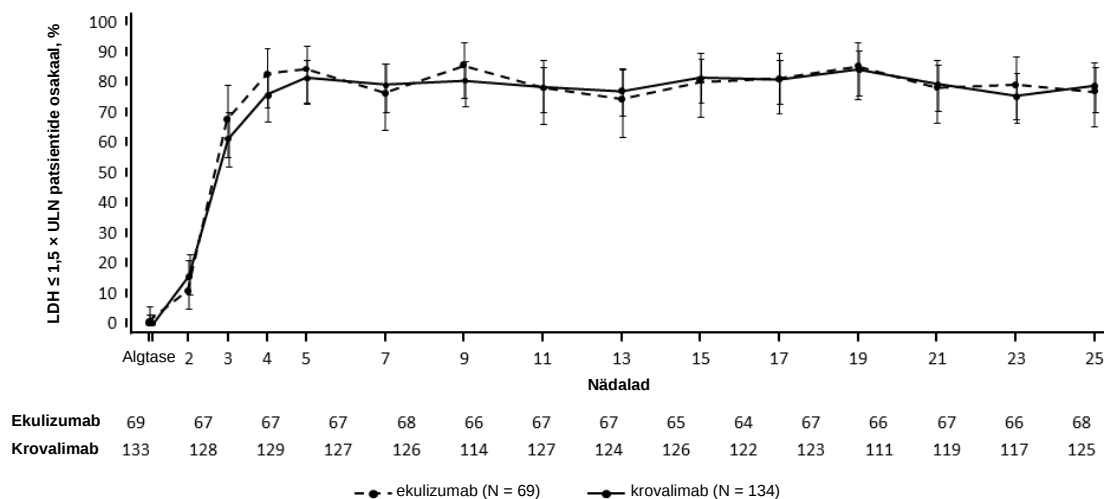
CI = usaldusvahemik.

¹ Ühel patsiendil, kes randomiseeriti krovalimabi rühma, ei olnud algtaseme järgset LDH-d ja teda ei kaasatud esmasesse efektiivsusanalüüsi.

² Vereülekannete vältimise ja hemoglobiini stabiliseerimise korral on erinevus arvutatud krovalimabi miinus ekulizumabi kaalutud erinevusena. Läbimurdehemolüüsi korral on erinevus arvutatud ekulizumabi miinus krovalimabi kaalutud erinevusena.

³ Šansside suhe arvatati järgmiselt: krovalimabi šansid jagatud ekulizumabi šanssidega.

Joonis 2. LDH-ga patsientide osakaal $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ alates algtasemest kuni 25. nädalani, 95% CI (COMMODORE 2, esmane analüüsipopulatsioon)



Uuringud PNH-ga patsientidel, kes on varem saanud kompleменти C5 inhibeerivat ravi

COMMODORE 1 (uuring BO42161) – randomiseeritud ekulizumabilt üle toodud patsiendid

COMMODORE 1 oli III faasi randomiseeritud avatud aktiivse võrdlusravimi kontrolliga mitmekeskuseline kliiniline uuring, milles hinnati krovalimabi ohutust, farmakodünaamikat, farmakokineetikat ja uurimuslikku efektiivsust patsientidel, kes toodi üle ravilt teise kompleменти C5 inhibiitoriga. Selle uuringu esmaseks eesmärgiks oli hinnata ohutust (vt lõik 4.8). Kaheksakümmend üheksa patsienti randomiseeriti suhtega 1 : 1 saama kas krovalimabi (n = 45) või ekulizumabi (n = 44). Patsiendid võisid randomiseeritud harudesse registreeruda, kui nad tulid üle ekulizumabi heakskiidetult annustelt ja neil esines skriinimisel hemolüüsi kontroll, mida näitas LDH tase $\leq 1,5 \times \text{ULN}$. Patsiendid välistati uuringust, kui neil oli 6 kuu jooksul enne esimese uuringuravimi manustamist esinenud suur vaskulaarne kõrvaltoime (*Major Adverse Vascular Event*, MAVE). Randomiseerimine stratifitseeriti vastavalt patsiendi vereülekannete ajaloole (kas patsient sai pRBC ülekannet 12 kuu jooksul enne randomiseerimist).

Randomiseeritud uuringupopulatsiooni demograafilised andmed ja algtaseme näitajad olid raviharude vahel tasakaalustatud. LDH väärtuse mediaan oli algtasemel $1,01 \times \text{ULN}$ (vahemik: 0,6...1,7) krovalimabi puhul ja $0,96 \times \text{ULN}$ (vahemik: 0,7...1,9) ekulizumabi puhul. Patsientide osakaal, kellel oli 12 kuu jooksul enne skriinimist anamneesis vereülekandeid, oli 22,7% krovalimabi rühmas ja 25% ekulizumabi rühmas, kusjuures krovalimabi ja ekulizumabi rühmade keskmised (SD) olid vastavalt 1,6 (3,7) ja 2,3 (5,4) ühikut ülekantud pRBC-d. PNH kloonide suuruste mediaanid algtasemel (vahemik) kõigi erütrotsüütide, monotsüütide ja granulotsüütide puhul on krovalimabi ja ekulizumabi harude võrdluses järgmised: 44,6% (2,6...100) vs. 54,2% (1,3...100), 88,6% (13,8...100) vs. 96,4% (7,6...99,9) ja 88,1% (5,2...100) vs. 95,7% (7,9...99,9).

89 randomiseeritud patsiendist hinnati efektiivsust uurimuslikult 76 patsiendil (n = 39 krovalimabi ja n = 37 ekulizumabi harus), kes kaasati uuringusse vähemalt 24 nädalat enne esmase analüüsi andmekogumise lõppkuupäeva. Kokkuvõtteks näitasid uurimuslikud efektiivsuse tulemusnäitajad, et patsientidel, kes toodi üle ekulizumabi kasutamisel krovalimabile, säilis kontroll haiguse üle. Keskmine patsientide osakaal, kellel säilis hemolüüsi kontroll, oli algtasemest kuni 25. nädalani 92,9% [95% CI: 86,6; 96,4] patsientidel, kes randomiseeriti krovalimabi harusse, ja 93,7% [95% CI: 87,3; 97,0] neil, kes randomiseeriti ekulizumabi harusse. Vereülekande vältimist täheldati 79,5%-l [95% CI: 63,1; 90,1] patsientidest, kes randomiseeriti krovalimabi harusse, ja 78,4%-l [95% CI: 61,3; 89,6] patsientidest, kes randomiseeriti ekulizumabi harusse.

COMMODORE 1 (uuring BO42161) ja COMMODORE 2 (uuring BO42162) – kliiniliselt stabiilsed üle toodud patsiendid

Toetavad andmed kliiniliselt stabiilsete ekulizumabilt üle toodud patsientide kohta saadi uuringutes COMMODORE 1 (25 efektiivsuse hindamiseks sobivat patsienti) ja COMMODORE 2 (29 efektiivsuse hindamiseks sobivat patsienti) patsientidelt, keda raviti ekulizumabiga vähemalt 24 nädalat esmase raviperioodi jooksul ja kelle LDH oli krovalimabile ülemineku hetkel $\leq 1,5 \times \text{ULN}$.

Efektiivsust hinnati patsientidel, kes said vähemalt 24 nädalat krovalimabi (või katkestasid ravi enne 24-nädalase raviperioodi lõppu). COMMODORE 1 ja COMMODORE 2 puhul oli kliiniliselt stabiilsete ravimit vahetanud patsientide, kes säilitasid hemolüüsi kontrolli ravi vahetamise hetkest kuni 25. nädalani, keskmine osakaal vastavalt 98,7% [95% CI: 96,2; 99,5] ja 95,3% [95% CI: 89,5; 97,9]. Vereülekannete vältimist täheldati vastavalt 80,0%-l [95% CI: 58,70; 92,39] ja 86,2%-l [95% CI: 67,43; 95,49] kliiniliselt stabiilsetest ravimit vahetanud patsientidest. Need tulemused kliiniliselt stabiilsete ekulizumabilt üle toodud patsientide puhul olid kooskõlas randomiseeritud ekulizumabilt üle toodud patsientide ravitulemustega COMMODORE 1 esmase raviperioodi jooksul.

Veelgi enam, uuringu COMMODORE 1 randomiseerimata harus säilitasid 19 kliiniliselt stabiilsest patsiendist, kes toodi üle ravulizumabilt, 95,8% [95%CI: 89,11; 98,43] hemolüüsi kontrolli, ja 57,9% [95% CI: 33,97; 78,88] patsientidest vältisid vereülekandeid algtasemest kuni 25. nädalani.

Immunogeensus

Nagu kõigi terapeutiliste valkude puhul, esineb võimalus immuunvastuse tekkeks krovalimabile.

Immunogeensusanalüüsi tulemused sõltuvad suurel määral mitmest tegurist, sh analüüsi tundlikkusest ja spetsiifilisusest, analüüsi meetodikast, proovi käsitlemisest, proovi kogumise ajastusest, samaaegselt kasutatavatest ravimitest ja kaasuvast haigusest. Seetõttu võib krovalimabivastaste antikehade esinemissageduse võrdlemine teiste ravimite vastaste antikehade esinemissagedusega olla eksitav.

III faasi uuringus COMMODORE 2 täheldati ravist tingitud ravimivastaseid antikehi (ADA) 35,0%-l (49/140) varem ravimata patsientidest, kes said krovalimabi, ja 38,2%-l (26/68) patsientidest, kes toodi ravilt teise C5 inhibiitoriga üle ravile krovalimabiga. Aja mediaan esimeste algataseme järgsete ADA-de tekkeni oli varem ravimata patsientidel 16,1 nädalat (vahemik: 1,1...72,3 nädalat) ja varem teise C5 inhibiitoriga ravitud patsientidel 16,6 nädalat (vahemik: 2,1...36,3 nädalat). Kõigis III faasi uuringutes oli ravi tagajärjel tekkinud ADA-de esinemissagedus varem ravi mittesaanud patsientidel 35,1% (67/191) ja patsientidel, kes toodi üle ravilt teise C5 inhibiitoriga ravile krovalimabiga, 25,4% (51/201).

Kõigis III faasi uuringutes oli kontsentratsiooni-aja kõvera mediaan ADA-positiivsetel patsientidel veidi madalam kui ADA-negatiivsetel patsientidel. Hoolimata sellest toimest püsisid kontsentratsioonid üle 100 µg/ml (täieliku komplemendi terminaalse raja inhibeerimise lävi) enam kui 80%-l ADA-positiivsetest patsientidest. ADA olemasolu ei olnud enamusel patsientidest seotud kliiniliselt olulise mõjuga farmakokineetikale, farmakodünaamikale ega efektiivsusele. Siiski täheldati 392 patsiendist, kellel hinnati ADA staatust, 23 patsiendil (5,9%) ADA tekkimisega seotud osalist või täielikku ekspositsiooni kadu; nende hulgas esines 17 (4,3%) ADA-positiivsel patsiendil farmakoloogilise aktiivsuse kadu (CH50 või vaba C5 põhjal), mis langes kokku ekspositsiooni kaoga, ja efektiivsuse kadu, mis avaldus hemolüüsi kontrolli püsiva kaona 7 patsiendil (1,8%). Ei leitud tõendeid selle kohta, et ADA staatus avaldaks Piasky ohutusprofiilile kliinilist mõju (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Ravimi efektiivsust hinnati kümnel lapsel (kehakaal ≥ 40 kg), keda raviti krovalimabiga uuringutes COMMODORE 2 (n = 7; 13...17-aastased) ja COMMODORE 3 (n = 3; 15...17-aastased).

Üheksa patsienti ei olnud varem ravi saanud ja 1 patsient toodi jätkuperioodil eklizumabilt üle krovalimabile. Kõik lapsed said kehakaalust lähtuvalt sama annuse nagu täiskasvanud patsiendid. Kõik 9 varem ravi mittesaanud patsienti saavutasid 4. nädalaks hemolüüsi kontrolli (määratletud kui $LDH \leq 1,5 \times ULN$) ning see säilis 7 patsiendil kõigil visiitidel alates algatasemest kuni 25. nädalani; jätkuperioodil säilis ekulizumabilt krovalimabile üle läinud patsiendil hemolüüsi kontroll 24 ravinädala jooksul. Seitse last 10-st saavutasid vereülekannete vältimise ja hemoglobiini stabiliseerimise ning ühelgi patsiendil ei tekkinud 24-nädalase raviperioodi jooksul läbimurdehemolüüsi episoodi.

Üldiselt oli krovalimabi raviefekt PNH-ga lastel sarnane PNH-ga täiskasvanud patsientidel täheldatuga.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Piaskyga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta PNH korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Krovalimabi farmakokineetikat on kirjeldatud nii tervetel vabatahtlikel kui ka PNH-ga patsientidel. Farmakokineetikat kirjeldati mittelineaarsete segatoimete farmakokineetilise analüüsi meetodite abil, lähtudes kombineeritud andmebaasist, mis koosnes vastavalt 9 tervest vabatahtlikust, 210 ravi varem

mittesaanud patsiendist ja 211 patsiendist, kes toodi ravilt mõne teise C5 inhibiitoriga üle ravile krovalimabiga.

Krovalimabi kontsentratsiooni-aja kõvera perioodi on kõige parem kirjeldada kahekambrilise avatud mudeliga, milles on esmase eritumise ja esmase subkutaanse imendumise konstant. Et kirjeldada immuunkomplekside moodustumisest tingitud kliirensi mööduvat suurenemist patsientidel, kes toodi ravilt mõne teise C5 inhibiitoriga üle ravile krovalimabiga, lisati täiendav ajas muutuv kliirensi parameeter, mis väheneb aja jooksul eksponentsiaalselt. Tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on ekspositsioon varem ravimata ja ravi vahetanud patsientidel eeldatavasti sarnane.

Imendumine

Imendumiskiiruse konstant oli hinnanguliselt $0,126 \text{ päeva}^{-1}$ [CV%: 38,3]. Subkutaanse manustamise järgselt oli biosaadavus hinnanguliselt 83,0% [CV%: 116].

Jaotumine

Tsentraalne jaotusruumala oli hinnanguliselt 3,23 l [CV%: 22,4] ja perifeerne jaotusruumala 2,32 l [CV%: 70,6].

Väike jaotusruumala näitab, et tõenäoliselt jaotub krovalimab peamiselt seerumis ja/või tugevalt vaskulariseerunud kudedes.

Biotransformatsioon

Krovalimabi metabolismi ei ole otseselt uuritud. IgG antikehad kataboliseeritakse peamiselt lüisosomaalse proteolüüsi teel ning seejärel väljutatakse organismist või töödeldakse organismis ümber.

Eritumine

Kliirens oli hinnanguliselt 0,0791 l ööpäevas [CV%: 20,6]. Krovalimabi terminaalne poolväärtusaeg oli hinnanguliselt 53,1 päeva [CV%: 39,9], mis on pikem kui teistel inimese IgG antikehadel. Pikk poolväärtusaeg on kooskõlas krovalimabi ümbertöötlemisomadustega.

Patsientide erirühmad

Patsientide erirühmades ei ole krovalimabi farmakokineetikat uuritud. Näidati, et kehakaal on oluline ühismuutuja; kehakaalu suurenedes kliirens ja jaotusruumala suurenevad ja krovalimabi ekspositsioon väheneb. Seetõttu põhineb krovalimabi annustamine patsiendi kehakaalul (vt lõik 4.2).

Pärast kehakaalu mudelisse lisamist näitasid PNH-ga patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüsid, et vanus (13...85 aastat) ja sugu ei mõjutanud oluliselt krovalimabi farmakokineetikat. Annuse edasine kohandamine ei ole vajalik.

Ka rass / etniline kuuluvus ei avaldanud krovalimabi farmakokineetikale mõju, kuid kuna mustanahaliste patsientide kohta on olemas piiratud andmed, ei saa neid andmeid selles populatsioonis lugeda lõplikeks.

Eakad

Krovalimabi farmakokineetika uurimiseks ≥ 65 -aastastel patsientidel ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud, kuid kliinilisse uuringusse kaasati 46 (10,9%) eakat PNH-ga patsienti, sh 35 patsienti vanuses 65...74 aastat, 10 patsienti vanuses 75...84 aastat ja 1 patsient vanuses ≥ 85 aastat. PNH kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et ≥ 65 -aastastel patsientidel on ravimi ekspositsioon võrreldav

noorematel patsientidel teistes vanuserühmades täheldatuga, kuigi andmete vähesuse tõttu ≥ 85 -aastaste patsientide kohta ei ole krovalimabi farmakokineetika nendel isikutel teada.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole spetsiaalseid uuringuid krovalimabi farmakokineetika uurimiseks läbi viidud, kuid PNH kliinilistest uuringutest saadud andmed (62 [14,7%] kerge neerukahjustusega patsienti, 38 [9%] mõõduka neerukahjustusega patsienti ja 4 [1%] raske neerukahjustusega patsienti) näitavad, et kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientide ekspositsioon on võrreldav neerukahjustusega patsientidel täheldatuga. PNH kliinilistes uuringutes olid raske neerukahjustusega patsientide kohta siiski piiratud andmed.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud, kuid PNH kliinilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et kerge maksakahjustusega patsientide (46 [11%], hinnatud vastavaltalaniini aminotransferaasi aktiivsusele) ekspositsioon on võrreldav maksakahjustusega patsientidel täheldatuga. PNH ja mõõduka (0 [0%]) kuni raske (1[0,23%]) maksakahjustusega patsientide kohta on olemas piiratud farmakokineetilised andmed, seetõttu ei ole teada mõõduka või raske maksakahjustuse mõju krovalimabi farmakokineetikale ega saa anda annustamissoovitusi (vt lõik 4.2).

Lapsed

12 lapselt (13...17-aastased) PNH kliinilistes uuringutes saadud andmed näitavad, et 12-aastaste või vanemate, vähemalt 40 kg kaaluvate laste puhul oli ekspositsioon võrreldav ekspositsiooniga täiskasvanud patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse (sh farmakoloogilise ohutuse tulemusnäitajad) ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud krovalimabiga seotud kahjulikku toimet inimesele.

Genotoksilisus

Spetsiaalseid uuringuid krovalimabi genotoksilise potentsiaali kohta ei ole läbi viidud. Monoklonaalsetel antikehadel ei ole eeldatavalt otseseid mõjusid DNA-le või muule kromosoomimaterjalile.

Kartsinogeensus

Uuringuid krovalimabi kartsinogeense potentsiaali kohta ei ole läbi viidud. Farmakodünaamilise toime ja loomkatsete toksikoloogilistest andmetest tulenevate olemasolevate tõendite hindamine ei viita krovalimabi kartsinogeensele potentsiaalile.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Krovalimabi korduv manustamine tiinetele jaava makaakidele tiinuse perioodil ei põhjustanud emasloomal toksilisust ega mõjutanud tiinuse lõpptulemust. 6-kuulise sünnijärgse perioodi jooksul ei täheldatud mõju järglaste elujõulisusele, kasvamisele ega arengule.

Fertiilsus

Krovalimabi korduval manustamisel jaava makaakidele kuni 6 kuu jooksul ei täheldatud toimet emas- ega isaslooma reproduktiivorganitele. Krovalimabiga ei ole läbi viidud eraldiseisvaid fertiilsusealaseid loomkatseid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Asparagiinhape
Arginiinvesinikkloriid
Poloksameer 188
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Enne manustamist võib avamata Piasky viaalid vajaduse korral külmkapist toatemperatuurile välja võtta ja seejärel uuesti külmkappi panna. Kui esineb temperatuuri kõikumisi väljaspool vahemikku 2 °C...8 °C, võib avamata viaali hoida väliskarbis toatemperatuuril (kuni 30 °C) kokku mitte kauem kui 7 päeva. Kui lahust on hoitud külmkapist väljas toatemperatuuril kauem kui 7 päeva, tuleb see hävitada.

Lahjendatud intravenoosne infusioonilahus

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks (välja arvatud juhul kui lahjendamise meetod välistab mikroobse saastumise ohu) tuleb lahjendatud intravenoosne infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Kui lahjendatud lahus on valmistatud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes, võib ravimit säilitada külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja toatemperatuuril (kuni 30 °C). Tabelis 4 on toodud ettevalmistatud infusioonilahuse säilitamistingimused, mis sõltuvad kasutatavatest infusioonikottidest.

Tabel 4. Aseptilistes tingimustes valmistatud infusioonilahuse säilitamistingimused

Infusioonikotid	Säilitamistingimused
PO/PE/PP	Kuni 30 päeva temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, valguse eest kaitstult, ja kuni 24 tundi toatemperatuuril (kuni 30 °C) tavavalguse tingimustes. Kaitsta otsese päikesevalguse eest.
PVC	Kuni 12 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C valguse eest kaitstult ja kuni 12 tundi toatemperatuuril (kuni 30 °C) tavavalguse tingimustes. Kaitsta otsese päikesevalguse eest.

polüolefiinid (PO), polüetüleen (PE), polüpropüleen (PP), polüvinüülkloriid (PVC)

Lahjendamata lahus subkutaaneks süstimiseks

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravimpreparaat kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui ettevalmistamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Kui Piasky viiakse viaalist süstlasse üle kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes, võib ravimit hoida korgiga suletud süstlas kas külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C kuni 14 päeva valguse eest kaitstult või toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 24 tundi tavavalguse tingimustes.

Piasky lahust tuleb hoida otsese päikesevalguse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaal

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast intravenoosse infusioonilahuse lahjendamist ja lahjendamata subkutaanse süstelahuse säilitamistingimused vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Süste-/infusioonilahus 2 ml ühekordselt kasutatavas (I tüüpi klaasist) viaalis, millel on (kummist) punnkork ja (alumiiniumist) kattekork.

Igas karbis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Piasky viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Piaskyt kasutatakse lahjendatuna intravenosseks infusiooniks või lahjendamata subkutaaneks süsteks.

Enne manustamist tuleb Piaskyt visuaalselt kontrollida veendumaks, et selles ei ole nähtavaid osakesi ega värvimuutusi. Piasky on läbipaistev kuni tugevalt küütlej ja peaaegu värvitu kuni pruunikaskollane lahus. Kui Piasky on hägune, värvi muutnud või sisaldab osakesi, tuleb see ära visata.

Intravenoosne manustamine

Piasky peab ette valmistama tervishoiutöötaja, kes teeb seda aseptilist tehnikat kasutades. Enne manustamist tuleb Piasky lahust lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuses. Manustamise ajal tuleb infusioonisüsteemis kasutada 0,2 µm sisefiltrit.

Intravenoosse manustamise ajal tuleb kasutada spetsiaalset infusioonisüsteemi.

Lahjendamine

1. Võtke viaalist steriilse süstlaga välja vajalik kogus Piaskyt (vt tabel 5) ja lahjendage see infusioonikotis. Selleks et infusioonikotti saaks lisatud vajalik kogus Piaskyt, tuleb kasutada mitut viaali. Viaali jäänud kasutamata ravim tuleb ära visata.

Lahjendatud Piasky kogus infusioonikottides, mis sisaldavad naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust, peab olema vahemikus 4...15 mg/ml (lõplik kontsentratsioon pärast lahjendamist).

Kasutada võib intravenoosse infusiooni kotte mahuga 100 ml või 250 ml.

Tabel 5. Annuse mahu määramise näide

Annus (mg)	Kontsentratsioon kotis (mg/ml)	Piasky kogus 0,9% naatriumkloriidi lahuses* (ml)	Infusioonikottide suurus (ml)
1000	4	5,9	250
1500	6	8,8	250
1000	10	5,9	100
1500	15	8,8	100

* Üks 340 mg vial sisaldab nominaalset täitemahtu 2,0 ml

2. Segage infusioonikotti ettevaatlikult, pöörates kotti aeglaselt ümber. Mitte loksutada.
3. Kontrollige, et infusioonikott ei sisaldaks nähtavaid osakesi; nende esinemisel visake kott ära.
4. Kogu annuse täieliku manustamise tagamiseks on vajalik infusioonisüsteem läbi voolutada.

Piasky ning intravenoosse infusiooni kottide vahel, mille ravimiga kokkupuutuvad materjalid on valmistatud polüvinüülkloriidist (PVC) või polüolefiinidest (PO), nt polüetüleenist (PE) ja polüpropüleenist (PP), ei ole täheldatud sobimatust. Lisaks ei ole täheldatud sobimatust infusioonikomplektide ega infusiooni abivahenditega, mille ravimiga kokkupuutuvad materjalid on valmistatud PVC-st, PE-st, polüuretaanist (PU), polübutadieenist (PBD), akrüülnitriilbutadieenstüreenist (ABS), polükarbonaadist (PC) või polütetrafluoretüleenist (PTFE).

Infusioonikottide säilitamistingimused vt lõik 6.3.

Subkutaanne manustamine

Piaskyt tuleb kasutada lahjendamata ja ravim tuleb ette valmistada aseptilist tehnikat kasutades. Piasky lahuse vialist väljatõmbamiseks ja subkutaanseks süstimiseks on vaja süstalt, ülekandenõela ja süstenõela.

Iga süste maht on 2 ml, mis vastab 340 mg-le. Igal süstimisel tuleb kasutada 2 ml või 3 ml suurust süstalt. Annus 680 mg saadakse, tehes kaks järjestikust 340 mg subkutaanset süstet. Annus 1020 mg saadakse, tehes kolm järjestikust 340 mg subkutaanset süstetga.

2 ml või 3 ml süstal

Kriteeriumid: läbipaistev polüpropüleenist või polükarbonaadist süstal Luer-Lock-otsakuga (kui neid ei ole saada, võib kasutada ka Luer-Slip-otsakuga süstalt), steriilne, ühekordselt kasutatav, lateksivaba ja mittepürogeenne.

Ülekandenõel

Kriteeriumid: roostevaba teras, steriilne, soovitatavalt 18 G ühe ligikaudu 45-kraadise kaldservaga, et vähendada nõelatorkevigastuse ohtu, või alternatiivina 21 G standardnõel, ühekordselt kasutatav, lateksivaba ja mittepürogeenne. Soovitatav on kasutada filtrita ülekandenõela.

Süstenõel

Kriteeriumid: hüpodermiline nõel, roostevaba teras, steriilne, 25 G, 26 G või 27 G, pikkus 9...13 mm, ühekordselt kasutatav, lateksivaba ja mittepürogeenne, soovitatavalt nõela ohutuskaitsega.

Lisateavet manustamise kohta vt lõik 4.2.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Süstalde ja teiste teravate meditsiiniinstrumentide kasutamisel ja hävitamisel tuleb rangelt kinni pidada järgmistest nõuetest:

- Nõelu ega süstlaid ei tohi kunagi korduvalt kasutada ega teistega jagada.
- Pange kõik kasutatud nõelad ja süstlad teravate esemete konteinerisse (torkekindel ühekordselt kasutatav konteiner).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1848/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. august 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Saksamaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Piasky turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riigi pädeva ametiasutusega kooskõlastama teabematerjalide ja vaktsineerimise/revaktsineerimise meeldetuletuse sisu ja vormi.

Teabematerjalide eesmärgid on teavitada tervishoiutöötajaid Piasky riskidest ja sellest, kuidas vähendada ja juhtida ohutusprobleeme asjakohase vaktsineerimise abil, ning teavitada

patsiente/hooldajaid riskide nähtudest ja sümptomitest, parimast tegutsemisviisist riskide ilmnemisel ja sellest, millal pöörduda kiiresti tervishoiuteenuse osutaja poole.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Piaskyt turustatakse, varustatakse kõik tervishoiutöötajad, patsiendid ja hooldajad, kes hakkavad eeldavalt Piaskyt välja kirjutama / väljastama ja kasutama, järgmiste teabematerjalidega (või võimaldatakse neile ligipääs):

- Juhend tervishoiutöötajatele
- Patsiendi/hooldaja juhend
- Patsiendikaart
- Tervishoiutöötajatele mõeldud vaksineerimise/revaksineerimise meeldetuletused

Juhend tervishoiutöötajatele sisaldab teavet tõsiste infektsioonide, meningokokkinfektsiooni ja tõsise hemolüüsi kohta pärast krovalimabiga ravi lõpetamist PNH-ga patsientidel, ning see võib sisaldada järgmist:

- Üksikasjad selle kohta, kuidas vähendada ohutusrisiki sobiva vaksineerimise, jälgimise ja raviga
- Põhisõnumid, mida patsientide nõustamisel edastada
- Juhised võimalike kõrvaltoimete käsitlemiseks
- Kommentaarid kõrvaltoimetest teatamise olulisuse kohta

Müügiloa hoidja saadab igal aastal krovalimabi määravatele arstidele ja/või apteekritele meeldetuletuse selle kohta, et krovalimabi saavaid patsiente tuleb vaksineerida (tetravalentse vaktsiiniga) *Neisseria meningitidis*'e infektsiooni vastu.

Patsiendi/hooldaja juhend sisaldab teavet tõsiste infektsioonide, infusiooni- ja süstereaktsioonide, meningokokkinfektsiooni ja tõsise hemolüüsi kohta pärast ravi lõpetamist krovalimabiga PNH-ga patsientidel, ning sisaldab järgmist:

- Riskide nähtude ja sümptomite kirjeldus
- Kirjeldus, selle kohta, milline on parim teguviis, kui avalduvad nende riskide nähud ja sümptomid
- Kirjeldus selle kohta, millal tuleb kiiresti pöörduda tervishoiuteenuse osutaja poole, kui avalduvad nende riskide nähud ja sümptomid
- Kommentaarid kõrvaltoimetest teatamise olulisuse kohta

Patsientidele antakse kaart, mida nad peavad endaga alati kaasas kandma ja mis sisaldab teavet meningokokkinfektsioonide ning raskete allergiliste reaktsioonide peamiste nähtude ja sümptomite kohta, ning juhiseid pöörduda meningokokkinfektsioonide ja/või raskete allergiliste reaktsioonide ilmnemisel erakorraliselt arsti poole.

Patsiendikaardil on ka patsiendi ravis osalevatele tervishoiutöötajatele mõeldud hoiatus selle kohta, et patsient saab krovalimabi.

Patsiendikaardi põhielemendid on järgmised:

- Meningokokkinfektsioonide ja raskete allergiliste reaktsioonide peamiste nähtude ja sümptomite kirjeldus
- Meeldetuletus, et patsiendikaarti tuleb alles hoida 11 kuud pärast viimase krovalimabi annuse manustamist
- Kirjeldus selle kohta, millal tuleb kiiresti pöörduda arsti poole, kui avalduvad nende riskide nähud ja sümptomid
- Raviarsti kontaktandmed

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Piasky 340 mg süste-/infusioonilahus
krovalimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 2 ml viaal sisaldab 340 mg krovalimabi.
1 ml süste-/infusioonilahust sisaldab 170 mg krovalimabi.

3. ABIAINED

Histidiin, asparagiinhape, arginiinvesinikkloriid, poloksameer 188, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süste-/infusioonilahus
340 mg/2 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada
Intravenoosseks manustamiseks pärast lahendamist või subkutaanseks manustamiseks
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Ainult ühekordseks kasutamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult

Teavet temperatuurikõikumiste kohta vt pakendi infolehest

Märgistage iga külmkapist väljas hoitud päeva kohta üks ruut, mitte ületada 7 päeva

Mitte lasta külmuda

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1848/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

piasky 340 mg/2 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Piasky 340 mg süste/infusioon
krovalimab
i.v. pärast lahjendamist / s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

340 mg/2 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Piasky 340 mg süste-/infusioonilahus krovalimab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Lisaks käesolevale infolehele annab arst teile **patsiendikaardi**, milles on loetletud meningokokkinfektsiooni ja sepsise nähud.

- Kandke seda endaga kaasas kogu ravi jooksul ja
- 11 kuu jooksul pärast Piasky viimase annuse manustamist

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Piasky ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Piasky kasutamist
3. Kuidas Piaskyt kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Piaskyt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Piasky ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Piasky

Piasky sisaldab toimeainet krovalimabi. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks, valkudeks, mille eesmärk on seonduda konkreetse sihtmärgiga organismis.

Piaskyt nimetatakse ka komplemendi komponendi 5 (C5) inhibiitoriks.

Milleks Piaskyt kasutatakse

Piaskyt kasutatakse haiguse, mida nimetatakse paroksüsmaalseks öiseks hemoglobinuuriaks, raviks. Seda kasutatakse täiskasvanutel ning 12-aastastel ja vanematel noorukitel kehakaaluga 40 kg ja üle selle, sh hemolüüsiga (punaste vereliblede lagunemine) patsiendid, kellel on haiguse suurele aktiivsusele viitavad kliinilised sümptomid, ja patsiendid, kelle haigus pärast ravi komplemendi C5 inhibiitoriga on olnud stabiilne vähemalt viimase 6 kuu jooksul.

Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria võib põhjustada immuunsüsteemi rünnakut organismi enda vere punaliblede vastu, tekitades hemolüüsi, mis võib põhjustada järgmist:

- aneemia (punaste vereliblede vähesus) sümptomid (nt väsimustunne või madal energiatase), ning tume uriin;
- kõhuvalu;
- neelamisraskus;

- raskused erektsiooni saavutamisel või säilitamisel (erektsioonihäire);
- neerud ei tööta korralikult;
- verehüübed selliste sümptomitega, nagu ühe jala progresseeruv turse või õhupuudus, kui patsient ei tee pingutust nõudvaid tegevusi.

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendid võivad vajada korrapäraseid vereülekandeid.

Kuidas Piasky toimib

Piasky toimeaine krovalimab kinnitub komplemendi 5 (C5) valgu külge, mis on osa organismi kaitsemehhanismist, mida nimetatakse komplemendisüsteemiks. Seda tehes blokeerib see C5 aktivatsiooni ning ei lase seeläbi immuunsüsteemil rünnata ja kahjustada vere punaliblesid, vähendades nii vere punaliblede lagunemist.

See aitab vähendada paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria sümptomeid ja vajaminevate vereülekannete arvu.

2. Mida on vaja teada enne Piasky kasutamist

Piaskyt ei tohi kasutada

- kui olete krovalimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on meningokokkinfektsioon (tõsine infektsioon, mida põhjustab bakter *Neisseria meningitidis*, mis võib mõjutada pea- ja seljaaju ümbritsevaid kelmehid ja levida verre;
- kui teid ei ole meningokokkinfektsiooni vastu vaktsineeritud, välja arvatud juhul, kui te võtate ennetavat antibiootikumravi kuni 2 nädalat pärast vaktsiini saamist.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, ärge Piaskyt kasutage. Kui te ei ole kindel, pidage enne Piasky kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Piasky kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Teile ja/või teie hooldajale antakse ka patsiendi/hooldaja juhend, milles on lisateavet Piasky kohta.

Tõsised meningokokkinfektsioonid

Piasky võib suurendada teil riski bakteri *Neisseria meningitidis*'e poolt põhjustatud meningokokkinfektsiooni tekkeks, sest see ravim blokeerib osa immuunsüsteemist. See võib põhjustada tõsiseid infektsioone, näiteks septitseemiat (veremürgistus) ja meningiiti (pea- ja seljaaju ümbritsevate kelmehid põletik).

- Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest nähtudest, mis võib olla meningokokkinfektsiooni sümptom:
 - palavik;
 - iiveldus;
 - oksendamine;
 - peavalu;
 - segasus või ärrituvus;
 - jäikus kaelas või seljas;
 - lihasevalud gripitaoliste nähtude või sümptomitega;
 - silmade valgustundlikkus;
 - lööve või laigud nahal.

Pidage enne Piasky kasutamist nõu oma arstiga, et olla kindel, et teie vaktsineerimine meningokokkinfektsiooni vastu oleks kehtiv – te peate olema täielikult vaktsineeritud vähemalt 2 nädalat enne, kui alustate Piasky kasutamist. Isegi kui teid vaktsineeriti lapsena, võib teie arst otsustada, et teid tuleb uuesti vaktsineerida.

Kui te ei ole täielikult vaktsineeritud, kuid vajate Piaskyt kohe, peate saama vaktsiini niipea kui võimalik. Infektsiooniriski vähendamiseks määrab arst teile antibiootikumravi alates Piasky kasutamise algusest kuni 2 nädala möödumiseni vaktsineerimisest.

Vaktsineerimine ei pruugi alati seda tüüpi infektsiooni ära hoida. Arst võib otsustada, et vajate täiendavaid meetmeid infektsiooni vältimiseks.

Patsiendikaart

Arst annab teile **patsiendikaardi**, kus on loetletud meningokokkinfektsiooni ja sepsise nähud:

- kandke seda endaga kaasas kogu Piaskyga ravi jooksul ja
- 11 kuu jooksul pärast Piasky viimase annuse manustamist

Teised tõsised infektsioonid

Piasky võib suurendada ka teiste tõsiste infektsioonide tekkeriski: näiteks *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* poolt põhjustatud infektsioonid.

- Öelge oma apteekrile või arstile, kui teil on mõni järgmistest nähtudest, mis võivad olla infektsiooni nähud:
 - palavik;
 - köha;
 - valu rinnus;
 - väsimus;
 - hingeldus;
 - valulik lööve;
 - kurguvalu;
 - põletav valu urineerimisel;
 - nõrkus või üldine halb enesetunne.

Enne Piasky kasutamise alustamist rääkige oma arstiga, et veenduda, et teie vaktsineerimine *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* põhjustatud infektsioonide vastu oleks kehtiv – te peate olema täielikult vaktsineeritud vähemalt 2 nädalat enne Piasky kasutamise alustamist. Isegi kui teid vaktsineeriti lapsena, võib arst otsustada, et teid tuleb uuesti vaktsineerida.

Kui te ei ole täielikult vaktsineeritud, kuid vajate Piaskyt kohe, peate saama vaktsiini niipea kui võimalik. Infektsiooniriski vähendamiseks määrab arst teile antibiootikumravi alates Piasky kasutamise algusest kuni kahe nädala möödumiseni vaktsineerimisest.

Teie arst võib teile enne ravi soovitada muid vaktsineerimisi. Enne ravi alustamist pidage nõu oma arstiga.

Reaktsioonid teiselt C5 inhibiitori ravilt üle toomisel

Enne Piasky kasutamist rääkige oma arstile, kui teid on kunagi ravitud mõne teise C5 inhibiitoriga, sest teil võib esimese 30 päeva jooksul pärast teiselt C5 inhibiitorilt Piaskyle ületoomist tekkida teatud tüüpi ajutine reaktsioon, mida nimetatakse III tüüpi immuunkompleksreaktsiooniks. See võib juhtuda ka siis, kui te lõpetate Piasky kasutamise ja lähete üle mõnele teisele C5 inhibiitorile.

- Öelge oma arstile, kui teil on mõni sellist tüüpi reaktsiooni nähtudest, näiteks
 - liigesevalu või muud lihaste, luude ja kudedega seotud probleemid;
 - surisemine ja tuimus või torkimistunne, eriti kätes ja jalgades;

- lööve või muud nahaprobleemid;
- palavik.

Infusiooni- ja süstereaktsioonid

Piasky manustamisel intravenoosse infusioonina (veeni tilgutades) või subkutaanse (nahaaluse) süstena võivad teil tekkida infusiooni- või süstereaktsioonid. Rääkige kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni järgmistest nähtudest, mis võivad olla infusiooni- või süstereaktsiooni nähud:

- peavalu;
- alaseljavalu;
- valu infusioonikohas ja mujal;
- turse;
- verevalumid või veritsus;
- nahapunetus;
- sügelus ja lööve.

Teil võib tekkida ka allergiline reaktsioon infusioonile või süstele. Rääkige kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil esineb mõni järgmistest raske allergilise reaktsiooni nähtudest:

- pitsitus rinnus või vilistav hingamine;
- hingeldus;
- palavik või külmavärinad;
- tugev pearinglus või joobnud tunne;
- huulte, keele, näo turse;
- nahasügelus, nõgestõbi või lööve.

Kui teil on tekkinud infusiooni- või süstereaktsioon, sh allergiline reaktsioon, küsige oma arstilt või meditsiiniõelt üle, kas jätkata ravi Piaskyga või mitte.

Piaskyga ravi lõpetamine

Kui te lõpetate Piasky võtmise ega lähe üle mõnele teisele paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravile, teavitage kohe oma arsti, kui teil tekivad sümptomid, mis on intravaskulaarse hemolüüsi (vere punaliblede lagunemine veresoontes) nähud, sealhulgas:

- aneemia (vere punaliblede vähesus) sümptomid, nagu väsimustunne või vähene energiatase, ja tume uriin;
- kõhuvalu;
- neelamisraskused;
- raskused erektsiooni saavutamisel või säilitamisel (erektsioonihäired);
- neerud ei tööta korralikult;
- verehüübed, mille sümptomiteks on progresseeruv turse ühes jalas või hingeldus ka siis, kui te ei tee pingutust nõudvaid tegevusi.

Antikehade teke (immunogeensus)

Teie immuunsüsteem võib tekitada krovalimabivastaseid antikehi (organismi poolt soovimatu aine vastu toodetud valgud) ja see võib põhjustada Piasky ravivastuse vähenemist või kadumist. Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest, peate sellest kohe teatama oma arstile:

- aneemia (vere punaliblede vähesus) sümptomid, nagu väsimustunne või vähene energiatase, ja tume uriin;
- kõhuvalu;
- neelamisraskused;
- raskused erektsiooni saavutamisel või säilitamisel (erektsioonihäired);
- neerud ei tööta korralikult;
- verehüübed, mille sümptomiteks on progresseeruv turse ühes jalas või hingeldus ka siis, kui te ei tee pingutust nõudvaid tegevusi.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke Piaskyt alla 12-aastastele ega alla 40 kg kaaluvatele lastele, sest ravimit ei ole selles rühmas veel uuritud.

Muud ravimid ja Piasky

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eeskätt peate oma arstile rääkima, kui teid ravitakse praegu või on kunagi varem ravitud mõne teise C5 inhibiitoriga. Teil võib tekkida teatud tüüpi ajutine reaktsioon, mida nimetatakse III tüüpi immuunkompleksreaktsiooniks (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Puuduvad andmed Piasky kasutamise kohta rasedatel ning toimed sündimata lapsele ei ole teada. Teie arst arutab teiega võimalikke riske seoses Piasky kasutamisega raseduse ajal.

Kui te imetate last, siis ei ole teada, kas Piasky eritub rinnapiima, kuid selle omadusi arvestades on tõenäoline, et see eritub rinnapiima. Teie arst arutab teiega võimalikke riske seoses Piasky kasutamisega imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Piasky ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas Piaskyt kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Vaktsiinid, mida manustatakse enne Piasky kasutamist

Arst vaktsineerib teid meningokokkinfektsioonide vastu vähemalt 2 nädalat enne seda, kui teil alustatakse Piaskyga ravi, kui teid ei ole varem vaktsineeritud või kui teie vaktsineerimine ei kehti enam.

Kui te alustate ravi Piaskyga varem kui 2 nädalat pärast seda vaktsineerimist, määrab arst teile vähemalt 2 nädalaks pärast vaktsineerimist antibiootikumid, et vähendada infektsiooni riski.

Kuidas Piaskyt kasutada

Piaskyt manustatakse veeniinfusioonina (tilgutiga) veeni või nahaaluse süstena (subkutaanne süste).

Tervishoiutöötaja manustab veeniinfusioonina ainult esimese annuse. Järgmised annused manustatakse nahaaluse süstena. Pärast vastavat koolitust võite teie või teie hooldaja teha Piasky nahaaluseid süsteid kodus ilma meditsiinilise järelevalveta.

Teie arst või meditsiiniõde õpetab teile või teie hooldajale, kuidas seda ravimit ette valmistada ja kuidas nahaaluseid süsteid teha. Lugege hoolikalt läbi ja järgige juhiseid, mis on antud selle infolehe lõpus olevas **kasutusjuhendis**.

Millal Piaskyt kasutada

Esimene annus manustatakse 1. päeval tervishoiutöötaja poolt. See on esimene küllastusannus, mis on suurem kui edaspidi ravi käigus manustatavad annused. Täiendavad küllastusannused manustatakse 2., 8., 15. ja 22. päeval.

Seejärel manustatakse Piaskyt 29. päeval ja edasi iga 4 nädala järel nahaaluse süstena. Need on säilitusannused.

Kui te kasutasite varem mõnda teist paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravimit, mida nimetatakse komplemendi inhibiitoriks, tuleb Piasky esimene küllastusannus manustada siis, kui pidite saama tolle ravimi järgmise annuse.

Kui palju Piaskyt kasutada

Arst määrab teile annuse ja raviskeemi lähtuvalt teie kehakaalust.

Kui teie kehakaal on 40 kg või rohkem, kuid alla 100 kg:

- Esimene küllastusannus 1. päeval on 1000 mg, mis manustatakse veeniinfusioonina 60 minuti jooksul
- Järgmised küllastusannused 2., 8., 15. ja 22. päeval on 340 mg, mis manustatakse ühe nahaaluse süstena
- Teile antakse säilitusannus 680 mg, mis manustatakse kahe nahaaluse süstena, 29. päeval ja seejärel iga 4 nädala järel.

Kui teie kehakaal on 100 kg või rohkem:

- Esimene küllastusannus 1. päeval on 1500 mg, mis manustatakse veeniinfusioonina 90 minuti jooksul
- Järgmised küllastusannused 2., 8., 15. ja 22. päeval on 340 mg, mis manustatakse ühe nahaaluse süstena
- Teile antakse säilitusannus 1020 mg, mis manustatakse kolme nahaaluse süstena, 29. päeval ja seejärel iga 4 nädala järel.

Kui teie kehakaal muutub ravi ajal Piaskyga, võib teie säilitusannus muutuda. Rääkige oma arstile, kui teie kehakaal kas tõuseb üle 100 kg või langeb alla selle. Teie arst või meditsiiniõde jälgib pidevalt teie kehakaalu.

Kui te kasutate Piaskyt rohkem, kui ette nähtud

Kui arvate, et olete kasutanud Piaskyt rohkem, kui ette nähtud, pöörduge nõu saamiseks oma arsti, apteekri või meditsiiniõde poole.

Kui te unustate Piaskyt kasutada

Täieliku ravitoime saavutamiseks on väga tähtis saada Piaskyt ettekirjutuste kohaselt.

- Kui te unustate käimata visiidil arsti või meditsiiniõde juurde süstete saamiseks, leppige kohe kokku uus visiidiaeg.
- Kui te unustate kodus süstida terve Piasky annuse või osa annusest või unustab seda teha hooldaja, süstige unustatud annus või unustatud osa annusest niipea kui võimalik ning seejärel süstige järgmine annus tavalisel plaanilisel ajal. Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Kui te lõpetate Piasky kasutamise

Ärge lõpetage ravi Piaskyga, välja arvatud juhul, kui olete seda enne arutanud oma arstiga. Ravi katkestamisel ravimi toime kaob. See võib põhjustada paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria sümptomite taastumist või süvenemist.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teie arst arutab teiega võimalikke kõrvaltoimeid ning selgitab teile enne ravi alustamist Piasky kasu ja riske.

Piasky võib põhjustada mõningaid kõrvaltoimeid, millest peate oma arstile kohe rääkima. Kõige tõsisemad kõrvaltoimed on **meningokokkinfektsioon ja raske allergiline reaktsioon**.

- Kui teil tekivad järgmised **meningokokkinfektsiooni** nähud, teatage sellest viivitamata oma arstile:
 - palavik;
 - iiveldus või oksendamine;
 - peavalu;
 - segasus või ärrituvus;
 - jäikus kaelas või seljas;
 - lihasevalud gripitaoliste sümptomitega;
 - silmade valgustundlikkus;
 - lööve või laigud nahal.
- Kui teil tekivad järgmised **raske allergilise reaktsiooni** nähud, teatage sellest viivitamata oma arstile:
 - pitsitus rinnus või vilistav hingamine;
 - hingeldus;
 - palavik või külmavärinad;
 - tugev pearinglus;
 - joobnud tunne;
 - huulte, keele, näo turse;
 - nahasügelus, nõgestõbi või lööve.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- palavik;
- teiselt C5 inhibiitorilt üleminekust tingitud reaktsioon (III tüüpi immuunkompleksreaktsioon; sümptomiteks võivad olla nahapunetus, sügelus või valu);
- nina ja kurgu (ülemiste hingamisteede) infektsioon. Sümptomiteks võivad olla nohu, aevastamine, kurguvalu ja köha;
- infusioonireaktsioonid;
- peavalu.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus);
- kuseteede infektsioon;
- kopsuinfektsioon (kopsupõletik);
- süstereaktsioon;
- kurguvalu ja nohu (nasofarüngiit);
- liigesevalu (artralgia);
- kõhuvalu;
- kõhulahtisus;
- äärmuslik väsimus/nõrkus (asteenia);

- väsimus;
- lööve;
- hingamisteede infektsioon.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- bakteriaalne infektsioon (baktereemia);
- neeruinfektsioon (püelonefriit);
- raske reaktsioon infektsioonile (sepsis), millega võib kaasneda tugev vererõhu langus (septiline šokk);
- paikne reaktsioon süstekohas.

Rääkige oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te märkate mõnda eespool nimetatud kõrvaltoimetest. Kui te ei ole kindel, millised on ülaltoodud kõrvaltoimed, paluge arstil neid teile selgitada.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Piaskyt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Enne manustamist võib avamata Piasky viaalid vajaduse korral külmkapist toatemperatuurile välja võtta ja seejärel uuesti külmkappi panna. Kui esineb temperatuuri kõikumisi väljaspool vahemikku 2 °C...8 °C, võib avamata viaale hoida originaalkarbis toatemperatuuril (kuni 30 °C) kokku mitte kauem kui 7 päeva. Iga päeva kohta, mil Piaskyt hoitakse külmkapist väljas, võite teha märke ühte ruutu viaalikarbi siseküljel. Kui lahust on hoitud külmkapist väljas toatemperatuuril kauem kui 7 päeva, tuleb see hävitada..

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge hoidke alles selle ravimiga täidetud süstlaid. Piaskyga täidetud süstlad tuleb kohe ära kasutada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et see on hägune, värvi muutnud või sisaldab osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Täpsem teave on esitatud kasutusjuhendis. Enne Piasky viaali kasutamist lugege seda hoolikalt.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Piasky sisaldab

- Toimeaine on krovalimab. Üks klaasviaal sisaldab 340 mg krovalimabi 2 ml lahuses. 1 ml süste-/infusioonilahust sisaldab 170 mg krovalimabi.
- Teised koostisosad on histidiin, asparagiinhape, arginiinvesinikkloriid, poloksameer 188 ja süstevesi.

Kuidas Piasky välja näeb ja pakendi sisu

Piasky on läbipaistev kuni tugevalt opalestseeruv ning peaaegu värvitu kuni pruunikaskollane süste-/infusioonilahus (süste/infusioon).

Pakendis on üks 2 ml klaasviaal.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

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

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Kasutusjuhend

Enne viaali kasutamist

Enne kui te hakkate või teie hooldaja hakkab Piasky viaali kasutama ja iga kord, kui saate uue retsepti, **lugege läbi kogu käesolev kasutusjuhend**. Selles võib olla uut teavet. See teave ei asenda arstiga oma haigusest või ravist rääkimist.

Teie arst võib otsustada, et võite Piaskyt endale ise süstida või seda võib teile manustada teie hooldaja.

- Sellisel juhul näitab arst või meditsiiniõde teile või teie hooldajale, kuidas Piasky annust õigesti süstida.
- **Ärge** kasutage Piasky viaali enne, kui arst või meditsiiniõde on õpetanud teid või teie hooldajat õigesti süstima.
- **Ärge** süstige veeni (intravenoosne süste).

Säilitamine ja käsitsemine

- Hoidke Piasky viaali kuni kasutamiseni originaalpakendis külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.
- Pärast külmkapist väljavõtmist võib avamata viaale hoida originaalkarbis toatemperatuuril (kuni 30 °C) kokku mitte kauem kui 7 päeva.
- Kui esineb temperatuuri kõikumisi toatemperatuuril väljaspool vahemikku 2 °C...8 °C, võite iga päeva kohta, mil Piaskyt hoitakse külmkapist väljas, teha märke ühte ruutu viaalikarbi siseküljel. Kui lahust on hoitud külmkapist väljas toatemperatuuril kauem kui 7 päeva, tuleb see hävitada.
- Hoidke Piasky viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.
- **Pärast Piasky karbist väljavõtmist hoidke Piaskyt otsese päikesevalguse eest kaitstult.**
- Hoidke Piasky viaale, süstlaid ja nõelu laste eest kättesaamatus kohas.
- Iga Piasky viaali, süstalt ja nõela võib kasutada ainult 1 kord.
- Hoidke kasutamise ja äraviskamise ajal oma käed nõela otsast kaugemal.
- **Ärge** külmutage viaali. **Ärge** kasutage viaali, kui see on olnud külmunud. Visake viaal ohutult teravate esemete konteinerisse (vt punkt 43) ja pöörduge oma arsti või apteekri poole.
- **Ärge** kasutage viaali, kui seda on hoitud toatemperatuuril kuni 30 °C juures kauem kui 7 päeva. Visake viaal ohutult teravate esemete konteinerisse (vt punkt 43) ja pöörduge oma arsti või apteekri poole.
- **Ärge** hoidke Piaskyga täidetud süstlaid alles. Selle ravimiga täidetud süstlad tuleb kohe ära kasutada.
- **Ärge** loksutage viaali.
- **Ärge** kasutage viaali, süstalt ega nõelu teistkordseks süstimiseks.
- **Ärge** jagage oma süstalt ja nõelu teistega.

Täisannus ja süstete arv

Oma Piasky annuse saamiseks võite **vajada kuni 3 järjestikust süstet. Kogu annuse saamiseks võite vajada kuni 3 Piasky viaali.**

- Arst või apteeker ütleb teile või teie hooldajale, mitut süstet te vajate ja kui sageli peate ravimit süstima.
- **Kui teile määratud Piasky annus on 680 mg, tehke järjest 2 eraldi süstet.**
- **Kui teile määratud Piasky annus on 1020 mg, tehke järjest 3 eraldi süstet.**
- Kasutage igaks süsteks alati uut Piasky viaali.
- Kui te ei ole annuses kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- **Ärge** vähendage oma täisannust, kui teil ei ole kõiki vajalikke Piasky viaale. Võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

Üheks süsteks vajalikud tarvikud

See on üheks süsteks vajalike tarvikute nimekiri. Muutke tarvikute arvu vastavalt süstete arvule (vt eespool lõik „Täisannus ja süstete arv“).

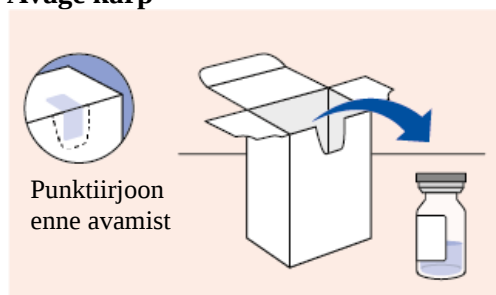
Karbis sisaldub:

- 1 Piasky viaal

Ei sisaldu karbis:

- 18 G ühe kaldservaga nõel või 21 G standardnõel
- 25, 26 või 27 G süstenõel koos kaitsekattega. Nõela pikkus peab olema vahemikus 3/8" (9 mm) kuni 1/2" (13 mm).
- 2 ml või 3 ml süstal
- 2 alkoholilappi (1 nahale ja 1 viaalile)
- 1 steriilne vati- või marlilapp
- 1 väike plaaster
- 1 teravate esemete või torkekindel konteiner (vt punkt 43)

Avage karp



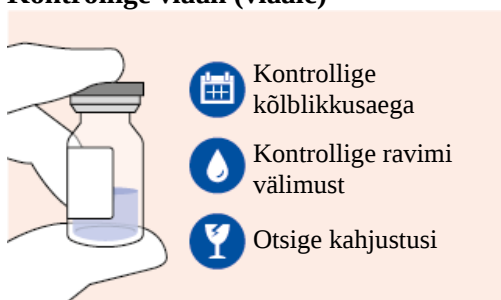
- 1 Võtke vajalik(ud) Piasky viaal(id) külmkapist välja.
Avage karp (karbid) ja võtke viaal(id) välja.

Kontrollige arsti määratud annust. Täisannuse manustamiseks võib vaja minna kuni 3 järjestikust süstet. Täisannuse saamiseks võib vaja minna kuni 3 viaali. Pange valmis kõik vajalikud viaalid.

- 2 Asetage viaal(id) puhtale tasasele pinnale.

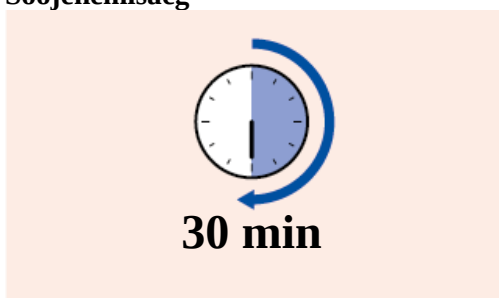
- **Ärge** kasutage viaali, kui pakend on kahjustatud või kui avause punktiirjoon on katki. Visake viaal ohutult teravate esemete konteinerisse (vt punkt 43) ja pöörduge oma arsti või apteekri poole.

Kontrollige viaali (viaale)



- 3 Kontrollige viaali(de)l olevat kõlblikkusaega (EXP).
- 4 Kontrollige ravimi välimust.
Ravim peab olema läbipaistev kuni tugevalt opalestseeruv ja peaaegu värvitu kuni pruunikaskollane.
- 5 Kontrollige, et viaali(de)l ei oleks kahjustusi – nt pragusid või kriimustusi.
 - **Ärge** kasutage juhul, kui kõlblikkusaeg (EXP) on möödunud.
 - **Ärge** kasutage, kui ravim on hägune, muutunud värvusega või sisaldab nähtavaid osakesi.
 - **Ärge** kasutage viaali, kui see on mõranenud või katki.
 Kui märkate midagi ülalkirjeldatust, visake viaal ohutult teravate esemete konteinerisse (vt punkt 43) ja võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

Soojenemisaeg



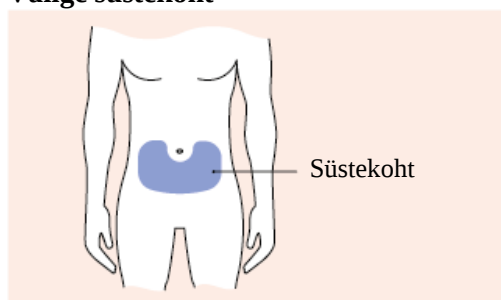
- 6 Asetage viaal(id) 30 minutiks puhtale tasasele pinnale **otsese päikesevalguse eest kaitstud** kohta. See võimaldab ravimil saavutada toatemperatuuri.
Kui viaal ei ole toatemperatuuril, võib külma ravimit olla raskem viaalist välja tõmmata ja süstida. See võib põhjustada ka ebamugavust.
 - **Ärge** kiirendage soojenemist mis tahes viisil, nagu mikrolaineahju, sooja vee või otsese päikesevalguse abil.
 - **Ärge** eemaldage viaalilt korki, enne kui viaal saavutab toatemperatuuri.

Pange valmis muud vajalikud tarvikud



- 7 Kuni viaal saavutab toatemperatuuri, pange valmis muud tarvikud.
See on üheks süsteks vajalike tarvikute nimekiri. Muutke tarvikute kogust vastavalt vajaminevale süstete arvule.
Märkus. Teie tarvikute värvus võib joonistel kujutatust erineda.
 - 1 ülekandenõel
 - 1 süstenõel kaitsekattega
 - 1 süstal
 - 2 alkoholilappi – 1 nahale ja 1 viaalile
 - 1 steriilne vati- või marlilapp
 - 1 väike plaaster
 - 1 teravate esemete konteiner

Valige süstekoht

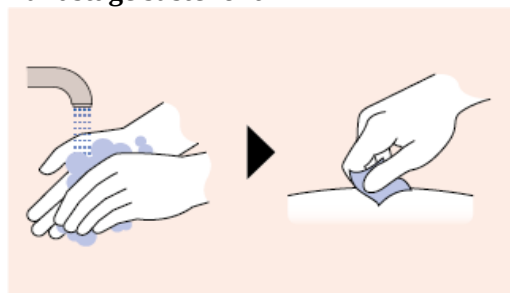


8 Piaskyt võib süstida ainult kõhupiirkonda.

Veenduge, et te ei süsti samasse kohta mitu korda järjest. Iga süste tuleb teha eelmisest vähemalt 5 cm kaugusele.

- **Ärge** süstige käsivarde või reide.
- **Ärge** süstige nabast 5 cm kaugusel olevasse piirkonda.
- **Ärge** süstige sünnimärkidesse, armidesse ega piirkondadesse, kus nahk on õrn, verevalumiga, punetav, kõvastunud või katki.

Puhastage süstekoht

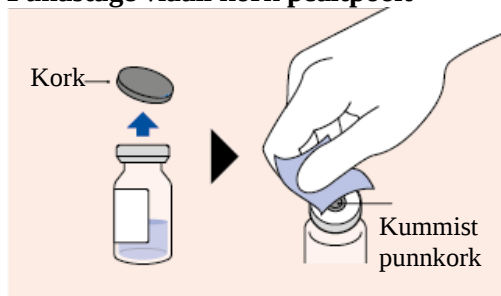


9 Peske käed seebi ja veega.

10 Puhastage süstekoht alkoholilapiga ja laske õhu käes kuivada.

- **Ärge** puudutage puhastatud ala, ärge lehvitage tuult ega puhuge selle peale.

Puhastage viaali kork pealtpoolt

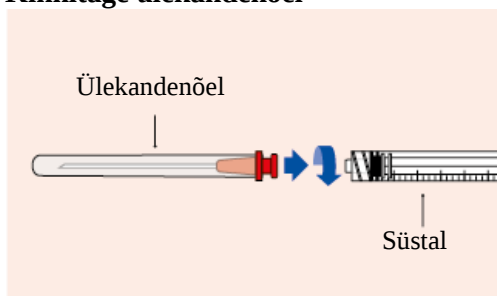


11 Eemaldage viaalilt värviline kork. Visake värviline kork ära teravate esemete konteinerisse (vt punkt 43).

12 Puhastage kummist punnkork teise alkoholilapiga.

- **Ärge** puudutage kummist punnkorki pärast selle puhastamist.

Kinnitage ülekandenõel

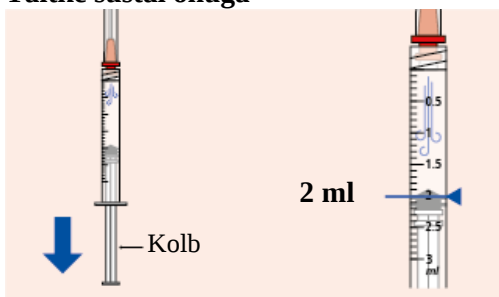


13 Võtke süstal ja ülekandenõel pakendist välja.

14 Suruge ja keerake ülekandenõela, kuni see on täielikult süstla külge kinnitatud. Ärge eemaldage nõelalt korki.

- **Ärge** kasutage ravimi väljatõmbamiseks süstenõela (koos kaitsekattega).

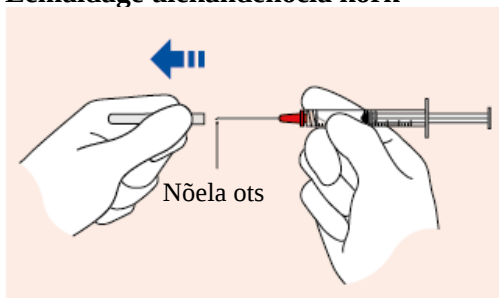
Täitke süstal õhuga



15 Hoides korki endiselt nõelal, tõmmake kolbi aeglaselt tagasi ja täitke süstal õhuga **kuni 2 ml jooneni**.

Märkus. Viaal ei sisalda õhku. Viaali süstitud õhk võimaldab ravimit kergemini välja tõmmata ja takistab kolvi liikumist.

Eemaldage ülekandenõela kork



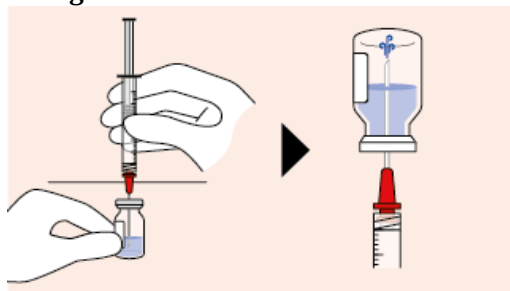
16 Hoidke süstalt keskest kinni ja tõmmake nõelakork ettevaatlikult süstlalt ära.

17 Pange kork tasasele pinnale.

Pärast ravimi ülekandmist peate te selle nõelale tagasi panema.

- **Ärge** visake korki minema.
- **Ärge** puudutage nõela ega laske nõelal pärast korgi eemaldamist millegi vastu puutuda.

Süstige õhk viaali



18 Hoidke viaali tasasel pinnal ja torgake nõel otse alla kummist punnkorgi keskele.

19 Hoidke nõela viaalis ja pöörake viaal tagurpidi.

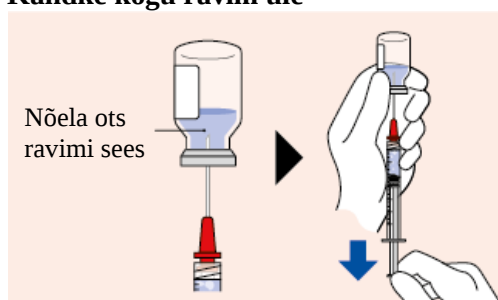
20 Veenduge, et nõela ots ulatub ravimist kõrgemale.

21 Hoides viaali üleval, vajutage kolvile, et süstida õhk viaali.

22 Hoidke sõrmed kolvile surutuna, et see ei liiguks.

- **Ärge** süstige õhku ravimi sisse, sest see tekitab ravimis õhumulle.

Kandke kogu ravim üle



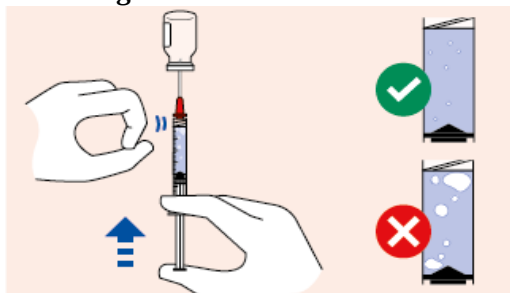
23 Libistage nõela ots allapoole, nii et see jääb ravimi sisse.

24 Tõmmake kolbi aeglaselt tagasi, et **viia kogu ravim** süstlasse üle.

Veenduge ravimi süstlasse üleviimisel, et **nõela ots on** kogu aeg **ravimi sees**. **Võib juhtuda, et peate nõela allapoole libistama** või et viite süstlasse veidi õhku.

- **Ärge** tõmmake nõela täielikult viaalist välja.
- **Ärge** tõmmake kolbi süstlast täielikult välja.

Eemaldage õhumullid

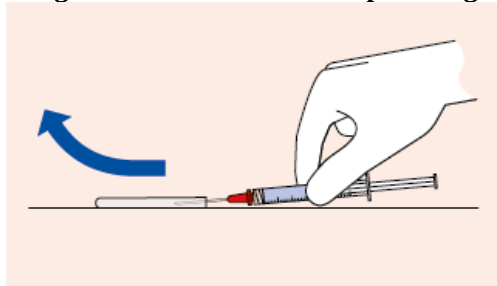


25 Kui teil on süstlas õhumulle või õhuga täidetud ala, koputage õrnalt sõrmega süstla küljele, kuni õhumullid tõusevad süstla ülaossa.

26 Suruge kolbi aeglaselt ülespoole, et suruda õhumullid tagasi viaali.

Kui surute veidi ravimit viaali, tõmmake kolbi aeglaselt tagasi (seekord aeglasemalt), et kogu ravim saaks viaalist välja tõmmatud (vt sammud 23 ja 24).

Pange ülekandenõelale kork peale tagasi



27 Tõmmake süstal viaalist välja.

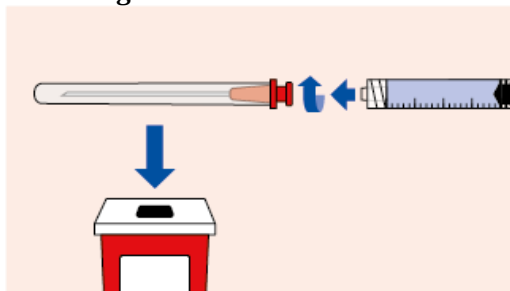
28 Libistage **ainult üht kätt kasutades** nõel tasasele pinnale asetatud korki sisse.

29 Kui nõel on kaetud, tõstke süstal üles ja vajutage korkile, et see üleni nõelale kinnitada.

- **Ärge** hoidke korki sõrmedega, kui nõela selle sisse libistate.

Hoiatus. Ärge kasutage ülekandenõela ravimi süstimiseks. Ülekandenõel on ravimi süstimiseks liiga suur.

Eemaldage ülekandenõel

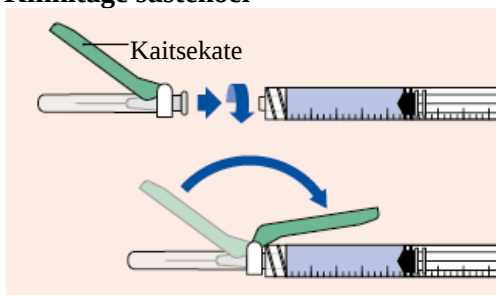


30 Hoidke süstlast kinni ja keerake ülekandenõela, et see eemaldada.

31 Visake ülekandenõel teravate esemete konteinerisse (vt punkt 43).

- **Ärge** puudutage pärast ülekandenõela eemaldamist süstla otsa.

Kinnitage süstenõel

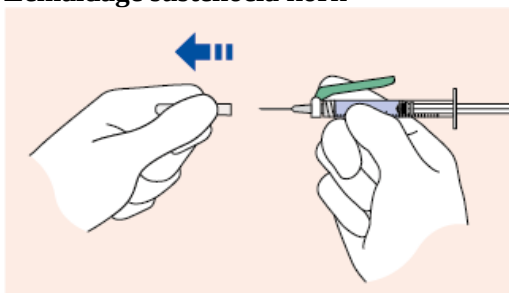


32 Võtke süstenõel pakendist välja.

33 Suruge ja keerake süstenõela, kuni see on täielikult süstla külge kinnitatud.

34 Pöörake kaitsekate tagasi süstla poole, nagu on näidatud ülaloleval joonisel.

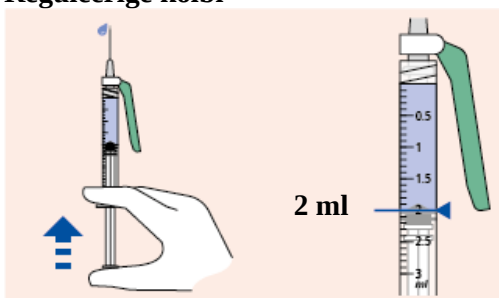
Eemaldage süstenõela kork



35 Hoidke süstalt keskelt kinni ja tõmmake nõelakork ettevaatlikult süstlalt ära.

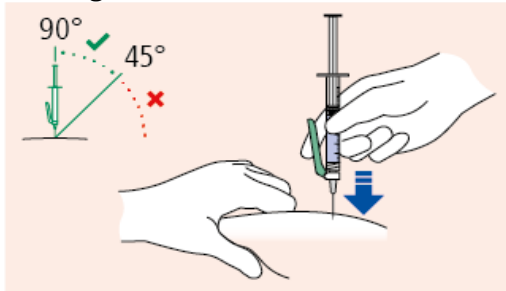
- **Ärge** keerake ega painutage korki tõmbamise ajal.
- **Ärge** puudutage nõela ega laske nõelal pärast nõelakorgi eemaldamist mis tahes pindadega kokku puutuda.
- **Ärge** pange korki pärast eemaldamist tagasi, sest see võib nõela kahjustada.
- **Ärge** kasutage süstalt, kui see on maha kukkunud või kahjustada saanud.

Reguleerige kolbi



36 Suruge kolb aeglaselt 2 ml jooneni.

Sisestage nõel



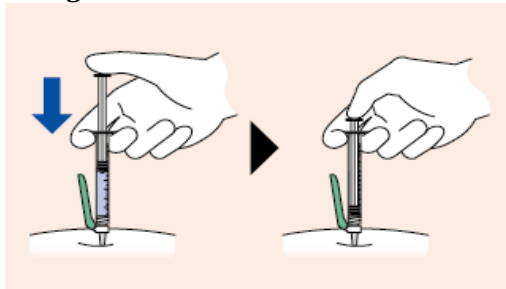
37 Pigistage ühe käega puhastatud nahapiirkond volti.

38 Teise käega hoidke süstla keskelt kinni ja hoidke süstalt naha suhtes 45° kuni 90° nurga all.

39 Torgake nõel kiire liigutusega nahavolti.

- **Ärge** hoidke kolvist kinni ega suruge süstlakolbi nõela sisestamise ajal.

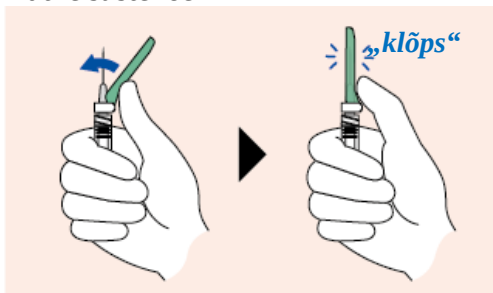
Süstige ravim



40 Kogu ravimi süstimiseks vajutage kolb aeglaselt lõpuni alla.

41 Laske voltivõetud nahk lahti ja eemaldage nõel.

Katke süstenõel kinni



42 Pärast süstimist suruge pöidlaga vastu nõela kaitsekatet, et katta nõel, **kuni kuulete või tunnete klõpsatust**. Kui te ei kuule klõpsatust, vaadake üle, kas nõel on kaitsekattega täielikult kaetud.

- **Ärge** pange nõelale tagasi esialgset korki.
- **Ärge** kasutage nõela katmiseks kaht kätt.
- **Ärge** eemaldage nõela süstla küljest.

Visake süstal ja viaal minema



43 Pange kasutatud Piasky viaal, süstal, nõelad ja allesjäänud materjalid kohe pärast kasutamist teravate esemete konteinerisse.

- **Ärge** visake lahtisi nõelu, süstlaid ega viaali olmejäätmete hulka.
- **Ärge** püüdke süstalt lahti võtta.

Kontrollige süstekohta



44 Süstekohas võib olla väike kogus verd või ravimit.

Võite veritsuse peatumiseni suruda sellele vatitupsu või marlilapi. Vajadusel katke süstekoht väikese plaastriga. Kui veritsus ei peatu, pöörduge arsti poole.

Süstimine on nüüd lõpetatud.

- **Ärge** masseerige ega hõõruge süstitud piirkonda.

Teine või kolmas süste

Kui määratud annus koosneb 2 või 3 järjestikusest süstest, alustage teise Piasky viaali ja uute tarvikutega uuesti 8. sammust. Kogu annuse manustamiseks võite te vajada kuni 3 viaali. Veenduge, et te ei tee järgmist süstet juba kasutatud kohta.

Süstalde ja viaalide äraviskamine



Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka.

Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Kui konteiner saab täis, kõrvaldage see kindlasti nii, nagu teie arst, meditsiiniõde või apteeker on teile selgitanud.