

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piasky 340 mg injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 2 ml:n injektio- tai infuusionestepullo sisältää 340 mg krovalimabia.

Yksi millilitra injektio- tai infuusionestettä, liuosta, sisältää 170 mg krovalimabia.

Krovalimabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusioneste, liuos (injektio/infuusio).

Kirkas tai hyvin opaalinhohtoinen ja lähes väritön tai ruskeankeltainen liuos. Liuoksen pH on noin 5,8 ja osmolaalisuus noin 297 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Piasky on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana aikuisten ja vähintään 12-vuotiaiden, vähintään 40 kg painavien pediatristen potilaiden kohtauksittaisen yöllisen hemoglobiinivirtsaisuuden (paroksysmaalinen nokturnaalinen hemoglobiuria, PNH) hoitoon:

- hemolyysipotilaille, joilla on hyvin aktiiviseen sairauteen viittaavia kliinisiä oireita
- potilaille, jotka ovat kliiniseltä tilaltaan vakaita saatuaan hoitoa komplementin komponentti 5:n (C5) estäjällä vähintään viimeisten 6 kuukauden ajan.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava hematologisten sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suosittelun annostusohjelma koostuu yhdestä latausannoksesta, joka annetaan laskimoinfuusiona (päivänä 1), ja sen jälkeen neljästä viikoittaisesta lisälatausannoksesta, jotka annetaan ihonalaisena injektiona (päivinä 2, 8, 15 ja 22). Ylläpitoannos aloitetaan päivänä 29 ja annetaan tämän jälkeen ihonalaisena injektiona 4 viikon välein. Annettavat annokset perustuvat potilaan painoon taulukon 1 mukaisesti.

Potilaille, jotka vaihtavat toisella komplementin estäjällä annetusta hoidosta, ensimmäinen Piasky-latausannos laskimoon on annettava silloin, kun potilaalla on aikataulun mukaan seuraavan komplementin estäjän antoaika (ks. kohdasta 4.4 lisätietoa hoitojen vaihtamisesta komplementin

komponentti 5:n [C5] estäjähoitojen välillä). Lisäannoksena annettavat ihonalaiset Piasky-latausannokset ja ylläpitoannokset annetaan taulukossa 1 esitetyn aikataulun mukaisesti.

Taulukko 1: Piasky-valmisteen annostusohjelma painon mukaan

Paino	≥ 40 kg – < 100 kg	≥ 100 kg
Latausannos		
Päivä 1	1 000 mg (laskimoon)	1 500 mg (laskimoon)
Päivät 2, 8, 15, 22	340 mg (ihon alle)	340 mg (ihon alle)
Ylläpitoannos		
Päivä 29 ja sen jälkeen Q4W ^a	680 mg (ihon alle)	1 020 mg (ihon alle)

^a Q4W = 4 viikon välein

Annostusaikataulu voi silloin tällöin vaihdella 2 päivän sisällä aikataulun mukaisesta antopäivästä (paitsi päivinä 1 ja 2). Jos näin käy, seuraava annos on annettava normaalin aikataulun mukaan.

Hoidon kesto

Piasky on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon, ellei tämän lääkevalmisteen käytön lopettaminen ole kliinisesti aiheellista (ks. kohta 4.4).

Annosten viivästyminen tai ottamatta jääminen

Jos suunniteltu Piasky-annos jää kokonaan tai osittain ottamatta, ottamatta jäänyt annos ja suunnitellun annoksen jäljellä oleva annos on annettava mahdollisimman pian ennen seuraavan aikataulun mukaisen annoksen antopäivää. Seuraava annos on tämän jälkeen annettava normaalin aikataulun mukaisena lääkkeenottopäivänä. Älä ota samana päivänä kahta annosta tai anna määrättyä annosta suurempaa annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Annosmuutokset

Ylläpitoannosta on muutettava, jos potilaan paino muuttuu vähintään 10 % niin, että se on hoidon aikana jatkuvasti suurempi tai pienempi kuin 100 kg (ks. suositeltu annos taulukosta 1). Potilaan painoa on siksi seurattava säännöllisesti ja tarpeen mukaan jatkuvasti.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen ≥ 65-vuotiaita potilaita hoidettaessa, mutta kokemusta krovalimabin käytöstä iäkkäille potilaille kliinisissä tutkimuksissa on vähän (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Krovalimabia ei ole tutkittu potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, eikä annossuosituksia voida antaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Krovalimabin annosta ei tarvitse muuttaa vähintään 12-vuotiaille pediatriksille potilaille, joiden paino on ≥ 40 kg. Krovalimabin turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten ja alle 40 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Piasky annetaan infuusiona laskimoon (ensimmäinen annos) ja injektiona ihon alle (seuraavat annokset).

Anto laskimoon

Piasky valmistetaan laskimonsisäistä antoa varten asianmukaisen aseptisen tekniikan mukaisesti. Terveystenhuollon ammattilaisen on laimennettava ja annettava Piasky laskimoon 60 minuutin ± 10 minuutin (1 000 mg) tai 90 minuutin ± 10 minuutin (1 500 mg) kestoisena infuusiona. Piasky-valmistetta ei saa antaa nopeana injektiona eikä boluksena laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Krovalimabi-infuusiota voidaan hidastaa tai se voidaan keskeyttää, jos potilaalle kehittyy infuusioon liittyvä reaktio. Infuusio on keskeytettävä välittömästi, jos potilaalle ilmaantuu vakava yliherkkyyssreaktio (ks. kohta 4.4).

Anto ihon alle

Piasky on käytettävä laimentamattomana ja valmistelussa on käytettävä asianmukaista aseptista tekniikkaa. Piasky on suositeltavaa pistää vatsan alueelle. Pistoskohtia on vaihdeltava vatsan alueella jokaisen pistoksen yhteydessä. Pistosta ei saa koskaan antaa luomiin, arpiin tai ihoalueille, joilla on aritusta, mustelmia, punoitusta tai kovettumia, tai jos iho ei ole ehjä.

Potilaan tai potilasta hoitavan henkilön antama pistos

Kun potilas on saanut riittävän opastuksen ihon alle pistämisen tekniikkaan, hän tai häntä hoitava henkilö voi itse pistää Piaskyn ilman terveydenhuollon ammattilaisen valvontaa, jos hoitava lääkäri katsoo sen asianmukaiseksi.

Pakkausselosteen lopussa on yksityiskohtaiset ohjeet Piaskyn antoon.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla on hoitamaton *Neisseria meningitidis* -infektio.
- Potilaat, joilla ei tällä hetkellä ole rokotusta *Neisseria meningitidis* -bakteeria vastaan, elleivät he saa profylaktista hoitoa asianmukaisilla antibiooteilla 2 viikon ajan rokotuksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Vakava meningokokki-infektio

Krovalimabin vaikutusmekanismin vuoksi sen käyttö saattaa lisätä potilaan alttiutta meningokokki-infektioille (sepsiksen ja/tai meningiitin kehittymiselle). Vakavia tai kuolemaan johtaneita meningokokki-infektio-/sepsistapauksia on raportoitu potilailla, joita on hoidettu terminaalisen komplementin estäjillä. Tämä on tunnettu luokkavaikutus.

Meningokokki-infektio voi muuttua nopeasti henkeä uhkaavaksi tai johtaa kuolemaan, jos sitä ei tunnisteta ja hoideta varhaisessa vaiheessa. Infektoriskin pienentämiseksi kaikki potilaat on rokotettava tetravalentilla meningokokkirokotteella vähintään 2 viikkoa ennen ensimmäisen krovalimabiannoksen antamista. Jos rokottamattomalle potilaalle on aiheellista antaa välittömästi krovalimabihoitoa, tarvittava rokote on annettava mahdollisimman pian, ja potilaiden on saatava profylaktisia antibiootteja siitä hetkestä alkaen, kun he aloittavat krovalimabihoidon, siihen saakka, kunnes rokotuksesta on kulunut 2 viikkoa. Yleisesti patogeenisten meningokokin seroryhmien aiheuttamien infektioiden ehkäisemiseksi suositellaan rokotuksia seroryhmiä A, C, Y, W ja B vastaan, mikäli saatavilla. Potilaiden on pidettävä rokotukset ajan tasalla voimassa olevien paikallisten rokotussuositusten mukaisesti. Jos potilaan hoito ollaan vaihtamassa muusta terminaalisen komplementin estäjähoidosta, lääkärin tulee varmistaa, että potilas on saanut meningokokkirokotuksen paikallisten rokotussuositusten mukaisesti. Rokotus saattaa aktivoida komplementtijärjestelmää edelleen. Tällöin komplementtivalitteisia tauteja, kuten PNH:ta sairastavien potilaiden, perussairauden merkit ja oireet, kuten hemolyysi, saattavat ohimenevästi pahentua. Potilaita on siksi seurattava tarkoin sairauden oireiden varalta suositellun rokotuksen jälkeen.

Rokotus ei ehkä riitä estämään meningokokki-infektiota. Bakteerilääkkeiden profylaktista käyttöä tulee harkita paikallisten hoitosuositusten perusteella. Kaikkia potilaita on seurattava meningokokki-infektion varhaisten merkkien varalta, arvioitava heti, jos infektiota epäillään, ja hoidettava tarvittaessa asianmukaisilla antibiooteilla. Potilaille on kerrottava näistä merkeistä ja oireista sekä toimenpiteistä, joita heidän on noudatettava hakeutuakseen välittömästi lääkärin hoitoon. Lääkärin on keskusteltava Piasky-hoidon hyödyistä ja riskeistä potilaan kanssa ja annettava hänelle potilaalle/potilasta hoitavalle henkilölle tarkoitettu opas ja potilaskortti (ks. jäljempänä kohta ”Koulutusmateriaalit”). Kuten vuosittaisissa muistutuksissa ohjeistetaan, terveydenhuollon ammattilaisten on varmistettava, että potilaan rokotukset pidetään ajan tasalla.

Muut systeemiset infektiot

Vaikutusmekanisminsa vuoksi varovaisuutta on noudatettava annettaessa krovalimabia potilaille, joilla on aktiivisia systeemisiä infektioita. Potilaiden alttius varsinkin *Neisseria* spp. -bakteerin ja muiden kapselillisten bakteerien aiheuttamille infektioille saattaa kasvaa. Rokotukset *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* tyyppi b:n (Hib) aiheuttamien infektioiden ehkäisemiseksi tulee antaa paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Jos rokottaminen *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* tyyppi b:n (Hib) infektioiden ehkäisemiseksi on paikallisten ohjeistojen mukaan välttämätöntä, se on tehtävä vähintään 2 viikkoa ennen ensimmäisen krovalimabiannoksen antamista. Jos rokottamattomalle potilaalle on aiheellista antaa välittömästi krovalimabihoitoa, tarvittava rokote on annettava mahdollisimman pian, ja potilaiden on saatava profylaktisia antibiootteja siitä lähtien, kun he aloittavat krovalimabihoidon, siihen saakka, kun rokotuksesta on kulunut 2 viikkoa tai paikallisen hoitokäytännön mukaisesti sen mukaan, kumpi näistä on pidempi.

Jos Piaskya annetaan potilaille, joilla on aktiivisia systeemisiä infektioita, potilaita on seurattava tarkoin pahenevan infektion merkkien ja oireiden varalta. Potilaat suljettiin pois krovalimabilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, jos heillä oli jokin aktiivinen systeeminen bakteeri-, virus- tai sieni-infektio 14 päivän sisällä ennen hoidon aloittamista.

Potilaille on kerrottava pakkausselosteen sisältämät tiedot, jotta he ovat paremmin selvillä mahdollisten vakavien infektioiden merkeistä ja oireista.

Tyypin III immuunikompleksireaktiot

Potilailla, jotka vaihtavat eri epitoppeja sitovien komplementin estäjien välillä, esiintyy immuunikompleksien muodostumista (ks. kohta 4.5). Joillakin potilailla näiden kompleksien muodostuminen voi johtaa tyypin III immuunikompleksivälitteisiin reaktioihin, joita kutsutaan myös tyypin III immuunikompleksireaktioiksi. Potilailla, joita ei ole koskaan aiemmin hoidettu C5-estäjällä, tai potilailla, joiden aiempi C5-estäjähoito on poistunut kehosta (ts. edellisestä hoidosta on kulunut vähintään 5,5 puoliintumisaikaa viimeisen annoksen jälkeen), ei ole tyypin III immuunikompleksireaktioiden riskiä. Krovalimabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin haittavaikutuksena tyypin III immuunikompleksivälitteisiä reaktioita (ks. kohta 4.8).

Kliinisissä tutkimuksissa havaittuja tyypin III immuunikompleksireaktioiden merkkejä ja oireita olivat nivelkipu ja muut tuki- ja liikuntaelinten sairaudet ja sidekudossairaudet, ihottuma ja muut ihotaudit ja ihonalaiset sairaudet, kuume, voimattomuus/väsymys, ruuansulatuselimistön vaivat, päänsärky ja aksonaalinen neuropatia. Tyypin III immuunikompleksireaktiot saattavat ilmetä myös munuaistoiminnan poikkeavuuksina, mutta tätä ei kuitenkaan havaittu krovalimabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittujen tyypin III immuunikompleksireaktioiden ilmaantumiseen kuluneen ajan perusteella on suositeltavaa, että potilaita seurataan tyypin III immuunikompleksireaktio-oireiden ilmaantumisen varalta ensimmäisten 30 päivän ajan ekulitsumabista tai ravulitsumabista krovalimabiin (tai päinvastoin) vaihtamisen jälkeen. Lievien tai kohtalaisten tyypin III immuunikompleksireaktioiden yhteydessä voidaan harkita oireenmukaista hoitoa (esim. paikallisesti käytettäviä kortikosteroideja, antihistamiineja, kuumelääkkeitä ja/tai kipulääkkeitä). Vaikeiden reaktioiden yhteydessä voidaan aloittaa oraalinen tai parenteraalinen kortikosteroidihoito, jonka annosta voidaan pienentää kliinisen tarpeen mukaan.

Infuusioon ja injektioon liittyvät reaktiot

Krovalimabin antaminen voi aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita tai systeemisiä injektioon liittyviä reaktioita antoreitistä riippuen. Näitä voivat olla allergiset reaktiot tai yliherkkyyssreaktiot (anafylaksia mukaan lukien), mutta myös monet muut oireet, kuten päänsärky tai lihaskipu.

Jos potilaalle ilmaantuu vaikea infuusioon liittyvä reaktio Piaskyn laskimonsisäisen annon jälkeen, hoito on keskeytettävä ja potilaalle on annettava asianmukaista lääkehoitoa. Jos ihon alle annettun injektion jälkeen ilmenee vakava injektioon liittyvä reaktio tai jos ilmaantuu vakava allerginen reaktio laskimoon tai ihon alle annon jälkeen, potilaan / potilasta hoitavan henkilön on käännäyttävä välittömästi lääkärin puoleen ja potilaalle on annettava asianmukaista lääkehoitoa. Potilaiden on varmistettava terveydenhuollon ammattilaiselta, voidaanko Piasky-hoitoa jatkaa.

Vakava hemolyysi PNH-potilailla hoidon lopettamisen jälkeen

Jos Piasky-hoito lopetetaan, potilaita, jotka eivät vaihda toiseen PNH-hoitoon, on seurattava tarkoin vakavan intravaskulaarisen hemolyysin merkkien ja oireiden varalta. Näitä ovat korkeat laktaattidehydrogenaasin (LDH) pitoisuudet sekä äkillinen PNH-kloonin koon pieneneminen tai hemoglobiiniarvon aleneminen, tai oireiden, kuten uupumuksen, hemoglobinurian, vatsakivun, hengenahdistuksen, vakavien verisuonitapahtumien (mukaan lukien tromboosi), nielemishäiriön tai erektiohäiriön uusiutuminen. Jos hemolyysin merkkejä ja oireita ilmenee hoidon lopettamisen jälkeen, mukaan lukien kohonnut LDH-pitoisuus, harkitse asianmukaisen hoidon uudelleen aloittamista.

Immunogeenisuus, joka johtaa altistuksen ja tehon häviämiseen

Potilaille saattaa kehittyä lääkevasta-aineita (ADA), jotka voivat häiritä krovalimabialtistusta. Lääkevasta-aineiden kehittyminen voi johtaa krovalimabialtistuksen pienenemiseen, mikä voi puolestaan johtaa krovalimabin tehon heikkenemiseen. Kliinisissä tutkimuksissa krovalimabia saaneilla potilailla on havaittu lääkevasta-aineiden kehitymisestä johtuvaa tehon heikkenemistä ja altistuksen pienenemistä. Potilaita on seurattava rutiininomaisesti altistuksen ja tehon häviämiseen

viittaavien kliinisten merkkien varalta, mukaan lukien vakava intravaskulaarinen hemolyysi. Jos vakava intravaskulaarinen hemolyysi jatkuu hoito-ohjeiden mukaisesta krovalimabihoidosta huolimatta, potilaan tila on arvioitava viipymättä etiologian arvioimiseksi, ja altistuksen ja tehon heikkenemiseen johtavien lääkevasta-aineiden kehittymisen mahdollisuus on otettava huomioon. Krovalimabihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava, ja vaihtoehtoiseen hoitoon siirtymistä on harkittava. Potilaita / potilasta hoitavia henkilöitä on neuvottava kääntymään välittömästi lääkärin puoleen, jos potilaalla ilmenee merkkejä PNH:n pahenemisesta. Ks. kohdat 4.8 ja 5.1.

Koulutusmateriaalit

Kaikkien terveydenhuollon ammattilaisten, joiden oletetaan määrävän tai käyttävän Piasky-valmistetta tai seuraavat sen käyttöä, on varmistettava, että he ovat saaneet terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun oppaan ja ovat perehtyneet siihen. Terveydenhuollon ammattilaisia muistutetaan vuosittain, että heidän on varmistettava, että potilaan rokotukset pidetään ajan tasalla. Lääkkeen määrääjän on kerrottava potilaalle ja/tai potilasta hoitavalle henkilölle Piasky-hoidon hyödyt ja riskit ja keskusteltava niistä hänen/heidän kanssaan sekä varmistettava, että potilaalle / potilasta hoitavalle henkilölle tarkoitettu opas sekä potilaskortti on annettu.

Terveydenhuollon ammattilaisen pitää kehottaa potilasta ja/tai potilasta hoitavaa henkilöä pitämään potilaskortti aina mukanaan, sillä siinä on tietoa meningokokki-infektioiden ja vaikea-asteisten allergisten reaktioiden keskeisistä oireista ja löydöksistä, sekä kehottaa hakeutumaan ensiapupoliklinikalle, jos meningokokki-infektioiden ja/tai vaikea-asteisten allergisten reaktioiden oireita ilmaantuu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Krovalimabi ja muut C5-estäjät sitoutuvat eri C5:n epitooppeihin siten, että C5:n silloittamista vasta-aineista koostuvia immuunikomplekseja voi muodostua, kun molempia on verenkierrassa. Nämä immuunikompleksit, joita kutsutaan myös lääke-kohde-lääkekomplekseiksi (drug-target-drug complex, DTDC), voivat käsittää yhden tai useamman C5-yksikön sitoutuneena sekä krovalimabiin että toiseen C5-estäjään, ja niiden odotetaan häviävän noin 8 viikon kuluessa (ekulitsumabin tapauksessa). Immuunikompleksit saattavat hävitä pidemmän ajan kuluttua, jos potilaan hoitoa vaihdetaan C5-estäjistä, joiden puoliintumisaika on pidempi, kuten ravulitsumabista. Joillakin potilailla näiden kompleksien muodostuminen aiheuttaa tyypin III immuunikompleksireaktioita (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Toisesta C5-estäjähoitosta siirtyvillä potilailla havaitaan ohimenevä puhdistuman suureneminen immuunikompleksien muodostumisen vuoksi, jolloin seurauksena on krovalimabin eliminaation nopeutuminen. Tämä ohimenevä puhdistuman suureneminen ei kuitenkaan ole kliinisesti merkittävää eikä vaadi annoksen muuttamista potilailla, jotka siirtyvät toisesta C5-estäjähoitosta.

Erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Krovalimabilla ei odoteta olevan farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka häiritsevät metaboloivia sytokromi P450 (CYP) -entsyymejä, koska immunoglobuliini G:n (IgG) puhdistumareitit eroavat pienten molekyylien puhdistumareiteistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Krovalimabin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja.

Eläimille tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Ihmisen IgG1:n tiedetään läpäisevän istukan ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen. Krovalimabin vaikutusmekanismin vuoksi krovalimabi voi mahdollisesti aiheuttaa sikiön verenkierrassa terminaalisen komplementin eston.

Siksi Piaskyn käyttöä voidaan harkita raskaana oleville naisille, jos naisen kliininen tila edellyttää krovalimabihoitoa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö krovalimabi ihmisen rintamaitoon. Ihmisen IgG1:n tiedetään erittyvän rintamaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Piasky-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt vauvalle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja krovalimabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien eläintutkimusten tulokset eivät osoittaneet vaikutusta urosten tai naaraiden lisääntymiselimiin (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Piasky-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät havaitut haittavaikutukset olivat tyypin III immuunikompleksivälitteinen reaktio (18,9 %:lla potilaista, jotka vaihtoivat toisesta C5-estäjähoitosta krovalimabiin), ylähengitystieinfektio (18,6 %), kuume (13,5 %), päänsärky (10,9 %) ja infuusioon liittyvä reaktio (10,2 %). Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat tyypin III immuunikompleksivälitteiset reaktiot (4,0 %:lla potilaista, jotka vaihtoivat toisesta C5-estäjähoitosta krovalimabiin) ja keuhkokuume (1,5 %:lla).

Turvallisuutta koskevat tulokset 44 potilaasta COMPOSER-tutkimuksessa, jossa hoidon keston mediaani oli 4,69 vuotta (vaihteluväli: 0,4–6,3 vuotta), eivät paljastaneet muita turvallisuutta koskevia, krovalimabin pitkäaikaiseen käyttöön liittyviä huolenaiheita.

Haittavaikutustaulukko

Krovalimabin turvallisuutta PNH-potilaille arvioitiin kolmessa vaiheen III tutkimuksessa, COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311) ja COMMODORE 1 (BO42161), sekä yhdessä vaiheen I/II tutkimuksessa (COMPOSER, BP39144).

Ellei toisin mainita, taulukossa 2 luetellaan haittavaikutukset, joita on raportoitu krovalimabin käytön yhteydessä yhdistetyssä analyysissä, jossa oli mukana 393 vaiheen III tutkimuksiin osallistunutta potilasta. Krovalimabihoiton keston mediaani 393 potilaan yhdistetyn analyysin perusteella oli 64 viikkoa (vaihteluväli: 0,1–136,4 viikkoa).

Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Kunkin haittavaikutuksen vastaava yleisyysluokka perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Yhteenveto Piasky-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneistä haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutukset (MedDRA)	Esiintymistiheys
Infektiot	Ylempien hengitysteiden infektio	Hyvin yleinen

MedDRA- elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutukset (MedDRA)	Esiintymistiheys
	Keuhkokuume	Yleinen
	Hengitystieinfektio	
	Virtsatieinfektio	
	Nasofaryngiitti	
	Sepsis	Melko harvinainen
	Septinen sokki	
	Bakteremia	
	Pyelonefriitti	
Immuunijärjestelmä	Tyypin III immuunikompleksivälitteinen reaktio*	Hyvin yleinen
	Yliherkkyys	Yleinen
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	Yleinen
	Ripuli	
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Hyvin yleinen
	Astenia	Yleinen
	Väsytys	
	Injektiokohdan reaktio	Melko harvinainen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioon liittyvä reaktio	Hyvin yleinen
	Injektioon liittyvä reaktio	Yleinen

*Tyypin III immuunikompleksivälitteinen reaktio (kutsutaan myös tyypin III immuunikompleksireaktioksi) rajoittuu potilaisiin, jotka vaihtavat toisesta C5-estäjästä krovalimabiin tai krovalimabista toiseen C5-estäjään. Tyypin III immuunikompleksireaktioiden esiintyvyys on ilmoitettu niiden potilaiden alaryhmälle N = 201, jotka vaihtoivat hoidon toisesta C5-estäjästä krovalimabiin, ja esiintyvyyssluvut laskettiin käyttämällä nimittäjänä näitä N = 201 potilasta. Ks. jäljempänä.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Tyypin III immuunikompleksireaktiot (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)

Vaiheen III tutkimuksissa 19,4 %:lle (39 potilaalle 201:stä) potilaista, jotka vaihtoivat ekulitsumabi- tai ravulitsumabihoidosta krovalimabihoitoon, kehittyi tyypin III immuunikompleksireaktio (raportoitu tyypin III immuunikompleksivälitteisenä reaktiona). Näistä 39 potilaasta kahdella ilmeni toinen tyypin III immuunikompleksireaktio, kun krovalimabihoito lopetettiin ja vaihdettiin ravulitsumabiin. Yleisimpiä raportoituja merkkejä ja oireita olivat nivelkipu ja ihottuma, ja muita raportoituja oireita olivat kuume, päänsärky, lihaskipu, vatsakipu, voimattomuus/väsytys ja aksonaalinen neuropatia. Mediaaniaika tyypin III immuunikompleksireaktion ilmaantumiseen ekulitsumabi- tai ravulitsumabihoidosta krovalimabihoitoon siirtyneillä potilailla oli 1,6 viikkoa (vaihteluväli: 0,7–4,4 viikkoa), ja 5,1 %:lla potilaista (2/39) ilmeni tyypin III immuunikompleksireaktio, joka ilmaantui yli 4 viikon kuluttua. Useimmat näistä tyypin III immuunikompleksireaktioista olivat ohimeneviä; niiden keston mediaani oli 1,7 viikkoa (vaihteluväli 0,4–34,1 viikkoa). Suurimmalla osalla potilaista ilmeni vaikeusasteen 1 tai 2 tapahtuma (23 potilaalla 39:stä), ja asteen 3 tapahtumia ilmeni 8 %:lla (16 potilaalla 39:stä) krovalimabia saaneista potilaista, jotka vaihtoivat ekulitsumabi- tai ravulitsumabihoidosta. Useimmat tapahtumat korjaantuivat ilman, että tutkimushoitoa krovalimabilla muutettiin.

COMPOSER-tutkimuksessa 26 potilaasta, jotka vaihtoivat ekulitsumabihoidosta krovalimabihoitoon, 2 potilaalla kummallakin raportoitiin 1 tyypin III immuunikompleksireaktio. Nämä tapahtumat olivat lieviä/keskivaikeita ja ei-vakavia. Lisäksi yhdelle potilaalle kehittyi lievä tyypin III immuunikompleksireaktio, kun krovalimabihoito lopetettiin ja siirryttiin käyttämään eri C5-estäjää.

Immunogeenisuus

Kahdessa satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa (COMMODORE 1 ja COMMODORE 2) ja yhdessä vaiheen III yksihaarisessa tutkimuksessa (COMMODORE 3) lääkevasta-ainetasot olivat arvioitavissa 392 potilaalla. Näistä 392 potilaasta 118 (30,1 %) oli ADA-positiivisia. Tyypillisesti immunogeenisuuteen liittyvien haittavaikutusten (kuten infuusioon liittyvien reaktioiden, injektiokohdan reaktioiden tai yliherkkyyden) määrissä ei havaittu eroja ADA-positiivisten ja ADA-negatiivisten potilaiden välillä (ks. kohta 5.1).

Immunogeenisuus, joka johtaa altistuksen ja tehon häviämiseen

Potilaille saattaa kehittyä lääkevasta-aineita, jotka voivat häiritä krovalimabialtistusta. Lääkevasta-ainetestatuista 392 potilaasta 23 potilaalla (5,9 %) todettiin lääkevasta-aineisiin liittyvä altistuksen osittainen tai täydellinen aleneminen. Näistä 17 potilaalla (4,3 %) farmakologinen aktiivisuus heikkeni samaan aikaan altistuksen alenemisen ja tehon heikkenemisen kanssa, joka ilmeni pysyvänä hemolyyysin hallinnan menetyksenä 7 potilaalla (1,8 %).

Jos ilmenee kliinisiä merkkejä tehon heikkenemisestä, terveydenhuollon ammattilaisen on viipymättä arvioitava tilanne (ks. kohta 4.4).

Infuusioon ja injektioon liittyvät reaktiot

Vaiheen III tutkimuksissa 10,2 %:lle krovalimabilla hoidetuista potilaista ilmaantui infuusioon liittyvä reaktio. Yleisimpiä raportoituja oireita olivat päänsärky (7,1 %), ihottuma (0,8 %), heitehuimaus (0,8 %), vatsakipu (0,5 %), eryteema (0,5 %), pahoinvointi (0,5 %), kuume (0,5 %) ja parestesia (0,3 %). Kaikki raportoidut tapahtumat olivat vaikeusasteen 1–2 tapahtumia.

Vaiheen III tutkimuksissa 8,4 %:lle krovalimabilla hoidetuista potilaista ilmaantui injektioon liittyvä reaktio. Yleisimpiä raportoituja merkkejä ja oireita olivat päänsärky (2,5 %), injektiokohdan eryteema (1,0 %), injektiokohdan kipu (1,0 %) ja injektiokohdan ihottuma (1,0 %). Suurin osa tapahtumista oli vaikeusasteen 1–2 tapahtumia.

Kapselillisten bakteerien aiheuttamat infektiot

Krovalimabin vaikutusmekanismin vuoksi sen käyttö saattaa lisätä infektioiden, erityisesti kapselillisten bakteerien, kuten *Streptococcus pneumoniae* -bakteerin, *Neisseria meningitidis* -tyyppien A, C, W, Y ja *Haemophilus influenzae* -bakteerin aiheuttamien infektioiden riskiä (ks. kohta 4.4).

Vaiheen III tutkimuksissa raportoidut kapselillisten bakteerien aiheuttamat infektiot olivat *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (ei muutoin määritelty), *Haemophilus influenzae* ja *Neisseria subflava*, joista viimeksi mainittu aiheutti haittavaikutuksena bakteremiaa potilaalle.

Pediatriset potilaat

Kahdellatoista COMMODORE 1-, COMMODORE 2- ja COMMODORE 3 -tutkimuksiin mukaan otetulla pediatrisella PNH-potilaalla, joiden kehonpaino oli ≥ 40 kg (ikä 13–17 vuotta), turvallisuusprofiili vaikutti samankaltaiselta kuin aikuisilla PNH-potilailla. Krovalimabiin liittyviä haittavaikutuksia, joita raportoitiin pediatrisilla PNH-potilailla, olivat ylähengitystieinfektio (16,7 %), virtsatieinfektio (16,7 %), väsymys (16,7 %), kuume (16,7 %), päänsärky (8,3 %), infuusioon liittyvä reaktio (8,3 %) ja injektioon liittyvä reaktio (8,3 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa potilaan tilaa on seurattava tarkoin haittavaikutuksiin viittaavien oireiden tai löydösten havaitsemiseksi, ja oireenmukainen hoito on aloitettava tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, komplementin estäjät, ATC-koodi: L04AJ07

Vaikutusmekanismi

Krovalimabi on rekombinantti humanisoitu immunoglobuliini G1 (IgG1) -pohjainen monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu spesifisesti suurella affiniteetilla komplementtijärjestelmän komponenttiin 5 (C5) ja estää sen pilkkoutumisen C5a:han ja C5b:hen. Siten se estää kalvoja tuhoavan kompleksin (MAC) muodostumisen. Krovalimabi estää terminaalisen komplementin toiminnan. PNH-potilailla krovalimabi estää terminaalisen komplementin välittämää intravaskulaarista hemolyyysiä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

PNH-potilaita koskevissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin pitoisuudesta riippuvaa terminaalisen komplementin aktiivisuuden estoa krovalimabihoidon jälkeen. Terminaalisen komplementin aktiivisuuden (CH50 mitattuna liposomi-immuunimäärityksellä [LIA]) esto saavutettiin välittömästi ensimmäisen krovalimabi-infusion päättymiseen mennessä, ja se säilyi yleensä koko krovalimabihoidon ajan. Vastaavasti vapaan C5:n keskimääräiset pitoisuudet laskivat alhaiselle tasolle ($< 0,0001$ g/l) lähtötasoon verrattuna ja pysyivät alhaisena koko hoitojakson ajan.

Vapaan C5-proteiinin ja CH50-testin tasot olivat samankaltaiset krovalimabia saaneiden pediatrien ja aikuisten potilaiden välillä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Krovalimabin turvallisuutta ja tehoa PNH-potilailla arvioitiin vertailukelpoisuutta arvioivassa vaiheen III tutkimuksessa (COMMODORE 2, BO42162), ja sitä tuki kliininen näyttö kahdesta muusta vaiheen III tutkimuksesta (COMMODORE 3, YO42311 ja COMMODORE 1, BO42161).

Kaikissa vaiheen III tutkimuksissa potilaiden oli oltava rokotettuja *Neisseria meningitidis* -bakteeria vastaan joko 3 vuoden sisällä ennen hoidon aloittamista tai 7 päivän sisällä krovalimabihoidon aloittamisen jälkeen. Potilaat, jotka rokotettiin 2 viikon kuluessa ennen krovalimabihoidon aloittamista tai tutkimushoidon aloittamisen jälkeen, saivat asianmukaista profylaktista antibioottia siitä lähtien, kun he aloittivat Piasky-hoidon, siihen saakka, kunnes rokotuksesta oli kulunut vähintään 2 viikkoa (ks. kohdasta 4.4 varoitukset ja varotoimet, jotka liittyvät vakavaan meningokokki-infektioon). Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli ollut *Neisseria meningitidis* -infektio seulontaa edeltävien 6 kuukauden aikana ja aina ensimmäiseen tutkimuslääkkeen antoon asti.

Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta myös, jos heille oli aiemmin tehty allogeeninen luuytimensiirto.

Krovalimabia annettiin vaiheen III tutkimuksissa kohdassa 4.2 kuvatun suositellun annoksen mukaisesti. Potilaille sai antaa laskimoon lisäannoksina 340 mg krovalimabia tutkimuslääkkeen harkinnan mukaan, jos potilaalla ilmeni PNH:n merkkejä ja oireita. Näitä tutkimuksia ei kuitenkaan ollut suunniteltu sen arvioimiseen, mikä vaikutus lisäannoksilla on krovalimabin tehoon. Ekulitsumabia annettiin paikallisten lääkemääräystietojen mukaisesti, tai jos ekulitsumabia (COMMODORE 2) ei ollut kaupallisesti saatavana kyseissä maassa, ekulitsumabia annettiin 600 mg laskimoon kerran

viikossa ensimmäisten 4 viikon ajan ja sen jälkeen 900 mg kahden viikon välein. Tutkimuksessa ei sallittu ekulitsumabin lisäannoksia.

Vaiheen III tutkimukset koostuivat 24 viikon pituisesta ensisijaisesta hoitojaksosta, jonka jälkeen potilailla oli mahdollisuus jatkaa/vaihtaa krovalimabiin jatkovaiheessa.

Tutkimus PNH-potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa komplementin estäjällä

COMMODE 2 (tutkimus BO42162)

COMMODE 2 oli vaiheen III satunnaistettu, avoin, aktiivikontrolloitu kliininen monikeskustutkimus, jonka tarkoituksena oli arvioida krovalimabin tehoa ja turvallisuutta ekulitsumabiin verrattuna PNH-potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa komplementin estäjällä. 204 potilasta (paino ≥ 40 kg) satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko krovalimabia (n = 135) tai ekulitsumabia (n = 69). Tutkimukseen otettiin lisäksi mukaan 6 pediatriasta potilasta (ikä < 18 vuotta ja paino ≥ 40 kg) kuvailevaan tutkimushaaraan, jossa annettiin krovalimabia (ks. kohta 5.1). Tutkimukseen hyväksytyillä potilailla oli seulontavaiheessa hyvin aktiivinen tauti, joka osoitettiin LDH-pitoisuudella $\geq 2 \times$ viitealueen yläraja (ULN) ja vähintään yhdellä PNH:hon liittyvällä merkillä tai oireella viimeisten 3 kuukauden aikana: väsymys, hemoglobiuria, vatsakipu, hengenahdistus (dyspnea), anemia (hemoglobiini < 10 g/dl), anamneesissa merkittävä haitallinen verisuonitapahtuma (mukaan lukien tromboosi), nielemishäiriö tai erektiohäiriö tai anamneesissa PNH:sta johtuva punasolusiirto.

Satunnaistaminen ositettiin viimeisimmän LDH-pitoisuuden ($\geq 2 - \leq 4 \times$ ULN tai $> 4 \times$ ULN) ja verensiirtohistorian (0, > 0 – ≤ 6 tai > 6 punasoluyksikköä annettuna 6 kuukauden aikana ennen satunnaistamista) mukaan; vastaavat ositusryhmät tasapainotettiin hoitoryhmien välillä.

Satunnaistetun tutkimuspopulaation demografiset tiedot ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat yleisesti ottaen tasapainossa hoitoryhmien välillä, ja ne esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3: Demografiset tiedot ja lähtötilanteen tiedot COMMODE 2 -tutkimuksessa (satunnaistettu populaatio)

Parametrit	Krovalimabi (N = 135)	Ekulitsumabi (N = 69)
Ikä (vuotta) PNH-diagnoosin yhteydessä Keskiarvo (SD) Mediaani (vaihteluväli)	35,8 (15,5) 31,0 (11,5–74,7)	37,4 (16,4) 32,1 (11,2–76,8)
Ikä (vuotta) ensimmäisen tutkimushoitokerran yhteydessä* Keskiarvo (SD) Mediaani (vaihteluväli) < 18 vuotta (n, %) 18–64 vuotta (n, %) ≥ 65 vuotta (n, %)	40,5 (15,2) 36,0 (18–76) 0 122 (90,4 %) 13 (9,6 %)	41,9 (16,0) 38,0 (17–78) 2 (2,9 %) 58 (84,1 %) 9 (13,0 %)
Paino 40 < 100 kg (n, %) ≥ 100 kg (n, %)	131 (97,0 %) 4 (3,0 %)	66 (95,7 %) 3 (4,3 %)
Sukupuoli Mies (n, %) Nainen (n, %)	77 (57,0 %) 58 (43,0 %)	35 (50,7 %) 34 (49,3 %)
LDH-pitoisuudet lähtötilanteessa (x ULN) Mediaani (vaihteluväli)	7,0 (2,0–16,3)	7,7 (2,0–20,3)
Aiemmat punasolusiirrot seulontaa edeltävien 12 kuukauden aikana Kyllä (n, %)	103 (77,4 %)	50 (73,5 %)
Punasoluyksiköt, jotka on siirretty seulontaa edeltävien 12 kuukauden aikana Mediaani (vaihteluväli)	3,8 (0–43,5)	3,0 (0–41,0)
PNH-granulosyyttikloonin kokonaiskoko (%)		

Parametrit	Krovalimabi (N = 135)	Ekulitsumabi (N = 69)
Mediaani (vaihteluväli)	91,4 (5,8–100)	93,6 (6,8–99,9)
PNH-monosyyttikloonin kokonaiskoko (%) Mediaani (vaihteluväli)	90,9 (42,5–99,9)	95,1 (41,5–99,9)
PNH-punasolukloonin kokonaiskoko (%) Mediaani (vaihteluväli)	25,3 (3,5–96,0)	44,6 (0,1–88,9)
Hemoglobiinitasot lähtötilanteessa (g/l) Mediaani (IQR)	85,0 (77,0–93,0)	87,0 (81,0–97,0)
Aikaisempi aplastinen anemia Kyllä (n, %)	53 (39,3 %)	26 (37,7 %)
Aikaisempi myelodysplastinen oireyhtymä Kyllä (n, %)	6 (4,4 %)	6 (8,7 %)
Aikaisempi merkittävä verisuoniperäinen haittatapahtuma (MAVE) Kyllä (n, %)	21 (15,6 %)	10 (14,5 %)
Lääkevalmisteet lähtötilanteessa** Antikoagulantit (n, %)	35 (25,9 %)	17 (24,6 %)
Steroidit (n, %)	46 (34,1 %)	25 (36,2 %)
Immunosuppressiivinen hoito (n, %)	23 (17,0 %)	13 (18,8 %)
PNH:hon liittyvät merkit tai oireet 3 kuukauden sisällä ennen seulontaa		
Vatsakipu	21 (15,6 %)	11 (15,9 %)
Anemia	109 (80,7 %)	57 (82,6 %)
Nielemishäiriö	8 (5,9 %)	2 (2,9 %)
Erektiohäiriö	13 (9,6 %)	4 (5,8 %)
Väsymys	113 (83,7 %)	63 (91,3 %)
Hemoglobinuria	79 (58,5 %)	45 (65,2 %)
MAVE (mukaan lukien tromboosi)	9 (6,7 %)	5 (7,2 %)
Hengenahdistus (dyspnea)	29 (21,5 %)	14 (20,3 %)

Huom.: IQR = kvartiiliväli.

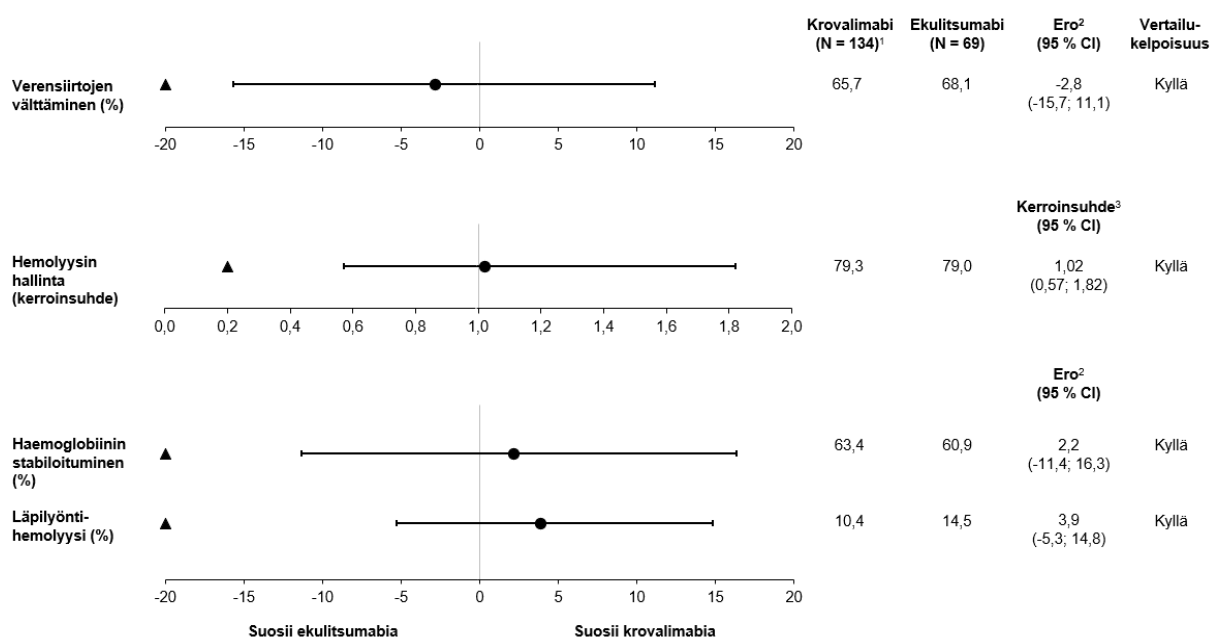
* Kaksi nuorta potilasta (molemmat 17-vuotiaita) satunnaistettiin ekulitsumabihaaraan ennen erillisen kuvailevan pediatriksen tutkimushaaran avaamista. Molemmat potilaat vaihtoivat krovalimabihoitoon jatkovaiheessa ensisijaisen hoitojakson päättymisen jälkeen: toinen potilas oli vielä alle 18-vuotias ja toinen potilas oli täyttänyt 18 vuotta ensimmäisen krovalimabihoidon ajankohtana. Ks. jäljempänä kohta ”Pediatriiset potilaat”.

** Sisältää lääkevalmisteet, joiden käyttö aloitettiin ennen tutkimushoidon aloittamista ja joiden käyttö joko lopetettiin ennen tutkimushoidon aloittamista tai sitä jatkettiin tutkimushoidon aloittamisen yhteydessä.

Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida krovalimabin tehoa ekulitsumabiin verrattuna seuraavien ensisijaisten päätetapahtumien vertailukelpoisuuden (non-inferiority, NI) arvioinnin perusteella: hemolyysin hallinta, joka mitattiin niiden potilaiden keskimääräisellä osuudella, joiden LDH-pitoisuus oli $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ viikosta 5 viikkoon 25, ja niiden potilaiden osuus, jotka välttyivät verensiirron tarpeelta (määriteltiin potilaiksi, joilla ei ollut punasolusiirtoja), lähtötilanteesta viikkoon 25 mennessä. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi läpilyöntihemolyysiä, niiden potilaiden osuus, joiden hemoglobiini stabiloitui, ja väsymyksen muutos (mitattuna FACIT-F [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue] -asteikolla) lähtötilanteesta viikolle 25.

Krovalimabi oli vertailukelpoinen ekulitsumabiin nähden sekä hemolyysin hallintaa ja verensiirron välttämistä koskevien ensisijaisten päätetapahtumien että hemoglobiinin stabiloitumista ja läpilyöntihemolyysiä koskevien toissijaisien päätetapahtumien osalta (kuva 1). Kuvassa 2 on niiden potilaiden osuus, joiden LDH-pitoisuus oli $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ lähtötilanteesta viikon 25 loppuun mennessä.

Kuva 1: Ensisiijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien tulokset (COMMODORE 2 - tutkimuksessa primaarianalyysipopulaatio)



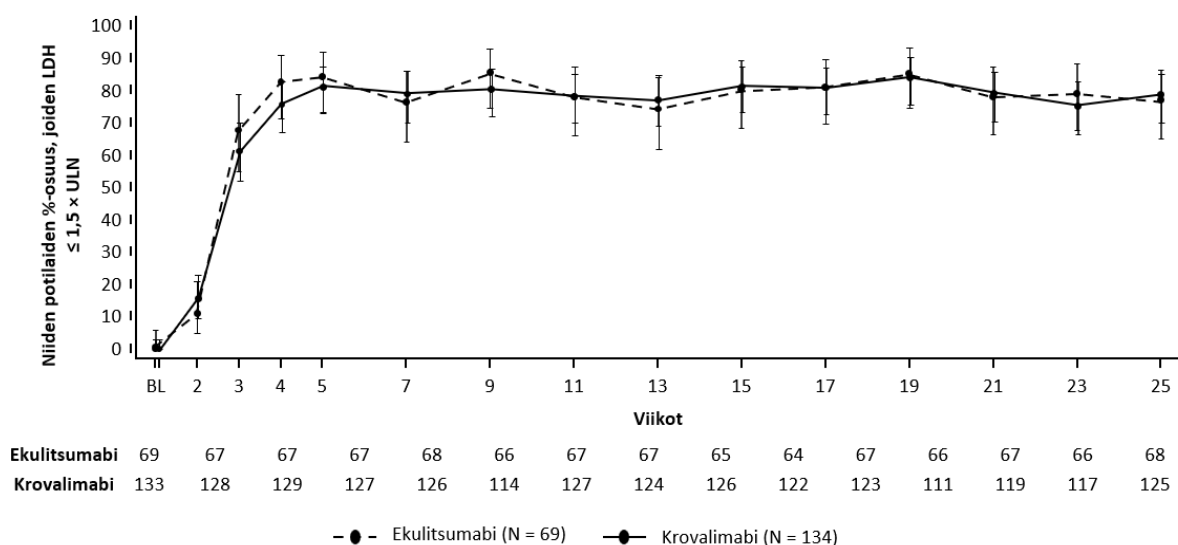
Huomautus: Kolmiot osoittavat vertailukelpoisuusmarginaalit ja ympyrät osoittavat piste-estimaatit. CI = luottamusväli.

¹ Yhdellä krovalimabihoitoon satunnaistetulla potilaalla ei ollut lähtötilanteen jälkeistä LDH:ta, eikä häntä otettu mukaan tehon primaarianalyysiin.

² Verensiirron välttämisen ja hemoglobiinin stabiloitumisen osalta ero on laskettu painotettuna erona vähentämällä krovalimabista ekulitsumabi. Läpilyöntihemolyyysin osalta ero on laskettu painotettuna erona vähentämällä ekulitsumabista krovalimabi.

³ Kerroinsuhde laskettu jakamalla krovalimabin kerroin ekulitsumabin kertoimella

Kuva 2: Niiden potilaiden osuus, joiden LDH-pitoisuus oli $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ lähtötilanteesta viikon 25 loppuun mennessä ja 95 %:n luottamusvälit (COMMODORE 2, primaarianalyysipopulaatio)



Tutkimukset PNH-potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet komplementti C5 -estäjähoitoa

COMMODORE 1 (tutkimus BO42161) – satunnaistetut ekulitsumabihoidosta vaihtaneet potilaat

COMMODORE 1 oli vaiheen III satunnaistettu, avoin, aktiivikontrolloitu, kliininen monikeskustutkimus, jossa arvioitiin krovalimabin turvallisuutta, farmakodynamiikkaa, farmakokinetiikkaa ja eksploratiivista tehoa potilailla, jotka vaihtoivat toisesta komplementti C5 -estäjähoidosta. Tämän tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida turvallisuutta (ks. kohta 4.8). 89 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko krovalimabia (n = 45) tai ekulitsumabia (n = 44). Potilaat voitiin ottaa mukaan satunnaistettuihin hoitohaaroihin, jos he vaihtoivat suositelluista ekulitsumabiannoksista ja heillä oli seulonnassa hemolyysi hallinnassa (määritelmänä LDH-pitoisuus $\leq 1,5 \times \text{ULN}$). Potilaat suljettiin pois tutkimuksesta, jos heillä oli ollut merkittävä verisuoniperäinen haittatapahtuma (MAVE) tutkimuslääkkeen ensimmäistä antoa edeltävien 6 kuukauden aikana. Satunnaistaminen ositettiin potilaan verensiirtohistorian mukaan (oliko potilas saanut punasolusiirron satunnaistamista edeltäneiden 12 kuukauden aikana).

Satunnaistetun tutkimuspopulaation demografiset tiedot ja lähtötilanteen tiedot olivat tasapainossa hoitoryhmien välillä. LDH-pitoisuuden mediaani oli lähtötilanteessa krovalimabiryhmässä $1,01 \times \text{ULN}$ (vaihteluväli: 0,6–1,7) ja ekulitsumabiryhmässä $0,96 \times \text{ULN}$ (vaihteluväli: 0,7–1,9). Niiden potilaiden osuus, jotka olivat saaneet verensiirtoja seulontaa edeltävien 12 kuukauden aikana, oli 22,7 % krovalimabihaarassa ja 25 % ekulitsumabihaarassa, ja siirrettyjen punasoluyksiköiden keskimääräinen (SD) osuus oli krovalimabihaarassa 1,6 (3,7) yksikköä ja ekulitsumabihaarassa 2,3 (5,4) yksikköä. PNH-kloonikokojen lähtötilanteen mediaani (vaihteluväli) oli erytrosyyteillä 44,6 % (2,6–100) krovalimabihaarassa ja 54,2 % (1,3–100) ekulitsumabihaarassa, monosyyteillä 88,6 % (13,8–100) krovalimabihaarassa ja 96,4 % (7,6–99,9) ekulitsumabihaarassa sekä granulosityteillä 88,1 % (5,2–100) krovalimabihaarassa ja 95,7 % (7,9–99,9) ekulitsumabihaarassa.

89 satunnaistetusta potilaasta tehoa arvioitiin eksploratiivisesti 76 potilaalla, joista 39 sai krovalimabihoitoa ja 37 ekulitsumabihoitoa, ja jotka otettiin mukaan vähintään 24 viikkoa ennen ensisijaisen analyysin tiedonkeruun katkaisupäivää. Tehon eksploratiivisten päätetapahtumien tulokset osoittivat kaiken kaikkiaan, että tauti pysyi hallinnassa potilailla, jotka vaihtoivat ekulitsumabista krovalimabiin. Niiden potilaiden keskimääräinen osuus, joiden hemolyysi pysyi hallinnassa lähtötilanteesta viikon 25 loppuun asti, oli 92,9 % [95 %:n luottamusväli: 86,6; 96,4] potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan krovalimabia, ja 93,7 % [95 %:n luottamusväli: 87,3; 97,0] potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan ekulitsumabia. Verensiirtojen välttäminen havaittiin 79,5 %:lla [95 %:n luottamusväli: 63,1, 90,1] potilaista, jotka oli satunnaistettu saamaan krovalimabia, ja 78,4 %:lla [95 %:n luottamusväli: 61,3, 89,6] potilaista, jotka oli satunnaistettu saamaan ekulitsumabia.

COMMODORE 1 (tutkimus BO42161) ja COMMODORE 2 (tutkimus BO4216) – kliiniseltä tilaltaan vakaat hoitoa vaihtaneet potilaat

Tukea antavia tietoja saatiin kliinisesti vakaista, ekulitsumabihoidosta vaihtaneista potilaista COMMODORE 1 -tutkimuksesta (25 potilasta, joilla teho oli arvioitavissa) ja COMMODORE 2 -tutkimuksesta (29 potilasta, joilla teho oli arvioitavissa). Potilaat olivat saaneet ekulitsumabihoitoa vähintään 24 viikkoa ensisijaisen hoitojakson aikana, ja heidän LDH-pitoisuutensa oli $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ lähtötilanteessa vaihdettaessa krovalimabihoitoon.

Tehoa arvioitiin potilailla, jotka olivat altistuneet krovalimabille vähintään 24 viikon ajan (tai jotka olivat muuten keskeyttäneet hoidon ennen 24 viikon hoitoaikaa). Niiden kliinisesti vakaiden, hoitoa vaihtaneiden potilaiden keskimääräinen osuus, joiden hemolyysi pysyi hallinnassa vaihdon lähtötilanteesta vaihdon viikon 25 loppuun asti, oli 98,7 % [95 %:n luottamusväli: 96,2; 99,5] COMMODORE 1 -tutkimuksessa ja 95,3 % [95 %:n luottamusväli: 89,5; 97,9] COMMODORE 2 -tutkimuksessa. Verensiirtojen välttäminen havaittiin kliinisesti vakaista, hoitoa vaihtaneista potilaista 80,0 %:lla (95 %:n luottamusväli: 58,70; 92,39) COMMODORE 1 -tutkimuksessa ja 86,2 %:lla (95 %:n luottamusväli: 67,43; 95,49) COMMODORE 2 -tutkimuksessa. Kliinisesti vakaiden, ekulitsumabihoidosta vaihtaneiden potilaiden tulokset vastasivat

COMMODORE 1 -tutkimuksen ensisijaisen hoitajakson aikana satunnaistettujen ekulitsumabihoidosta vaihtaneiden potilaiden tuloksia.

Lisäksi COMMODORE 1 -tutkimuksen satunnaistamattomassa haarassa 19:stä kliinisesti vakaasta potilaasta, jotka vaihtoivat ravulitsumabista, 95,8 %:lla (95 %:n luottamusväli: 89,11; 98,43) hemolyysi pysyi hallinnassa ja 57,9 %:lla (95 %:n luottamusväli: 33,97; 78,88) verensiirto vältettiin lähtötilanteesta viikolle 25 asti.

Immunogeenisuus

Muiden terapeuttisten proteiinien tavoin myös krovalimabihoito saattaa aiheuttaa immuunivasteen.

Immunogeenisuusmäärittelyn tulokset ovat hyvin riippuvaisia useista tekijöistä, kuten määrityksen herkkyyydestä ja spesifisyydestä, määritysmenetelmästä, näytteen käsittelystä, näytteenottoajankohdasta, samanaikaisista lääkevalmisteista ja perussairaudesta. Näistä syistä krovalimabin vasta-aineiden ilmaantuvuuden vertaaminen muiden valmisteiden vasta-aineiden ilmaantuvuuteen voi olla harhaanjohtavaa.

Vaiheen III COMMODORE 2 -tutkimuksessa hoidon aikana ilmaantuneita lääkevasta-aineita havaittiin 35,0 %:lla (49/140) potilaista, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa komplementin estäjällä, ja jotka saivat krovalimabia, sekä 38,2 %:lla (26/68) potilaista, jotka vaihtoivat hoidon toisesta C5-estäjästä krovalimabiin. Mediaaniaika ensimmäisten lähtötilanteen jälkeisten lääkevasta-aineiden kehittymiseen oli 16,1 viikkoa (vaihteluväli: 1,1–72,3 viikkoa) aiemmin hoitamattomilla potilailla ja 16,6 viikkoa (vaihteluväli: 2,1–36,3 viikkoa) potilailla, joita oli aiemmin hoidettu toisella C5-estäjällä. Vaiheen III tutkimuksissa hoidon aikana ilmaantuneiden lääkevasta-aineiden ilmaantuvuus oli 35,1 % (67 potilasta 191:stä) potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, ja 25,4 % (51 potilasta 201:stä) potilailla, jotka vaihtoivat toisesta C5-estäjästä krovalimabiin.

Vaiheen III tutkimuksissa lääkevasta-ainepositiivisten potilaiden pitoisuuden keston mediaani oli hieman pienempi kuin ADA-negatiivisilla potilailla. Tästä vaikutuksesta huolimatta pitoisuudet pysyivät tason 100 µg/ml yläpuolella (täydellisen komplementin terminaalisen osan eston kynnys) yli 80 %:lla ADA-positiivisista potilaista. Lääkevasta-aineiden esiintymiseen ei useimmilla potilailla liittynyt kliinisesti merkittävää vaikutusta farmakokinetiikkaan, farmakodynamiikkaan eikä tehoon. Lääkevasta-ainetestatuista 392 potilaasta 23 potilaalla (5,9 %) kuitenkin havaittiin lääkevasta-aineisiin liittyvä altistuksen osittainen tai täydellinen aleneminen. Näistä lääkevasta-ainepositiivisista potilaista 17:llä (4,3 %) farmakologinen aktiivisuus heikkeni (CH50:n tai vapaan C5:n perusteella) samaan aikaan altistuksen alenemisen ja tehon heikkenemisen kanssa, joka ilmeni pysyvänä hemolyysin hallinnan menetyksenä 7 potilaalla (1,8 %). Lääkevasta-ainestatuksen kliinisestä vaikutuksesta Piaskyn turvallisuusprofiiliin ei ollut näyttöä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Pediatriset potilaat

Kymmenen pediatria potilasta (joiden paino oli ≥ 40 kg), jotka saivat krovalimabia tutkimuksissa COMMODORE 2 (n = 7; 13–17 vuotta) ja COMMODORE 3 (n = 3; 15–17 vuotta), pystyttiin arvioimaan tehon suhteen.

Yhdeksän potilasta ei ollut saanut aiemmin hoitoa ja yksi potilas vaihtoi jatkovaiheessa ekulitsumabihoidosta krovalimabiin. Kaikki pediatriset potilaat saivat painon perusteella saman annostuksen kuin aikuispotilaat. Kaikki 9 potilasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, saivat hemolyysin hallintaan (määritelty LDH-pitoisuudeksi $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) viikkoon 4 mennessä, ja tämä vaikutus säilyi 7 potilaalla jokaisella käynnillä lähtötilanteesta viikkoon 25. Potilas, joka vaihtoi ekulitsumabihoidosta krovalimabihoitoon, säilytti hemolyysin hallinnan 24 viikon pituisen hoidon ajan jatkovaiheessa. Seitsemällä 10:stä pediatriasta potilaasta vältettiin verensiirto ja saavutettiin hemoglobiinin stabiiloituminen, eikä yhdelläkään potilaalla ollut läpilyöntihemolyysitapahtumaa 24 viikon hoitajakson aikana.

Yleisesti ottaen krovalimabin hoitoteho pediatriisilla PNH-potilailla oli samankaltainen kuin aikuisilla PNH-potilailla.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Piasky-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatriisen PNH-potilasryhmän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Krovalimabin farmakokinetiikkaa on karakterisoitu sekä terveillä vapaaehtoisilla että PNH-potilailla. Farmakokinetiikka karakterisoi käyttämällä epälineaarisia sekatyypisiä farmakokineettisiä analyysimenetelmiä, jotka perustuivat yhdistettyyn tietokantaan. Tämä tietokanta koostui 9 terveestä vapaaehtoisesta, 210 potilaasta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa, ja 211 potilaasta, jotka vaihtoivat aiemmasta C5-estäjähoidosta toisella krovalimabiin.

Krovalimabin pitoisuus-aikakäyrä kuvataan parhaiten käyttämällä kaksitilaista avointa mallia, jossa eliminaatio tapahtuu ensimmäisen asteen kinetiikassa ja imeytyminen ihon alle on ensimmäisen asteen vakio. Jotta voitiin kuvata puhdistuman ohimenevää lisääntymistä, joka johtui immuunikompleksien muodostumisesta niillä potilailla, jotka vaihtoivat hoidon toisesta C5-estäjästä krovalimabiin, malliin lisättiin toinen ajan suhteen vaihteleva puhdistuman parametri, joka pienenee eksponentiaalisesti ajan myötä. Vakaassa tilassa altistuksen odotetaan olevan samanlainen aiemmin hoitamattomilla ja hoitoa vaihtaneilla potilailla.

Imeytyminen

Imeytymisnopeuden vakion arvioitiin olevan $0,126 \text{ vrk}^{-1}$ [CV %: 38,3]. Ihonalaisen annon jälkeen biologisen hyötyosuuden arvioitiin olevan 83,0 % [CV %: 116].

Jakautuminen

Sentraalisen jakautumistilavuuden arvioitiin olevan 3,23 l [CV %: 22,4] ja perifeerisen jakautumistilavuuden arvioitiin olevan 2,32 l [CV %: 70,6].

Pieni jakautumistilavuus osoittaa, että krovalimabi jakautuu todennäköisesti pääasiassa seerumiin ja/tai runsaasti verisuonia sisältäviin kudoksiin.

Biotransformaatio

Krovalimabin metaboliaa ei ole tutkittu suoraan. IgG-vasta-aineet kataboloituvat pääasiassa lysosomaalisen proteolyysin kautta ja sen jälkeen eliminoituvat tai palautuvat elimistön käyttöön.

Eliminaatio

Puhdistuman arvioitiin olevan $0,0791 \text{ l/vrk}$ [CV %: 20,6]. Krovalimabin terminaalisen puoliintumisajan arvioitiin olevan 53,1 vuorokautta [CV %: 39,9], mikä on pidempi verrattuna muihin humanisoituihin IgG-vasta-aineisiin. Tämä pitkä puoliintumisaika on yhdenmukainen krovalimabin kierrätysominaisuuksien kanssa.

Erityiset potilasryhmät

Erityisillä potilasryhmillä ei ole tehty krovalimabin farmakokineettisiä tutkimuksia. Painon osoitettiin olevan merkittävä kovariaatti, sillä puhdistumat ja jakautumistilavuudet suurenivat ja altistus krovalimabille pieneni painon noustessa. Siksi krovalimabin annostus perustuu potilaan painoon (ks. kohta 4.2).

Kun paino oli sisällytetty malliin, PNH-potilailla tehdyt populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, että ikä (13–85 vuotta) ja sukupuoli eivät vaikuttaneet merkittävästi krovalimabin farmakokinetiikkaan. Annosta ei tarvitse muuttaa lisää.

Rodulla / etnisellä taustalla ei myöskään osoitettu olevan vaikutusta krovalimabin farmakokinetiikkaan. Mustaihoisista potilaista on kuitenkin vain vähän tietoja eikä niitä siksi pidetä ratkaisevina tässä populaatiossa.

Iäkkäät potilaat

Krovalimabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisesti ≥ 65 -vuotiailla potilailla, mutta kliinisiin tutkimuksiin osallistui 46 (10,9 %) iäkästä PNH-potilasta, joista 35 potilasta oli 65–74-vuotiaita, 10 potilasta oli 75–84-vuotiaita ja 1 potilas oli ≥ 85 -vuotias. Kliinisistä PNH-tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että altistus ≥ 65 -vuotiailla potilailla on verrattavissa nuorempiin potilaisiin muissa ikäryhmissä, mutta koska tietoja ≥ 85 -vuotiaista potilaista on vähän, krovalimabin farmakokinetiikkaa näillä henkilöillä ei tunneta.

Munuaisten vajaatoiminta

Krovalimabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erikseen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, mutta kliinisistä PNH-tutkimuksista saadut tiedot (62 [14,7 %] potilasta, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, 38 [9 %] potilasta, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, ja 4 [1 %] potilasta, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta) osoittavat, että lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistus on verrattavissa potilaisiin, joilla ei ole munuaisten vajaatoimintaa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista saatiin kuitenkin vain vähän tietoja PNH:ta koskevasta kliinisistä tutkimuksista.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty erikseen tutkimuksia, mutta kliinisistä PNH-tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (46 [11 %] alaniiniaminotransferaasipitoisuuksien perusteella) altistus on verrattavissa sellaisten potilaiden altistukseen, joilla ei ole maksan vajaatoimintaa. Kohtalaista (0 [0 %]) tai vaikeaa (1 [0,23 %]) maksan vajaatoimintaa sairastavista PNH-potilaista oli saatavilla vain vähän farmakokineettistä tietoa, joten keskivaikean tai vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta krovalimabin farmakokinetiikkaan ei tunneta eikä annossuosituksia voida antaa (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Kliinisistä PNH-tutkimuksista saadut tiedot 12 pediatrisesta potilaasta (ikä 13–17 vuotta) osoittavat, että vähintään 12-vuotiaiden, vähintään 40 kg painavien pediatristen potilaiden altistus oli verrattavissa aikuisten altistukseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta (mukaan lukien farmakologista turvallisuutta koskevat päätapahtumat) ja lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan, joka liittyy krovalimabihoitoon ihmisillä.

Genotoksisuus

Erityisiä tutkimuksia krovalimabin genotoksisuuden selvittämiseksi ei ole tehty. Monoklonaaliset vasta-aineet eivät oletettavasti vaikuta suoraan DNA:han tai muuhun kromosomiaineeseen.

Karsinogeenisuus

Krovalimabin karsinogeenisuuden määrittämiseksi ei ole tehty tutkimuksia. Farmakodynaamisia vaikutuksia koskevan saatavilla olevan näytön arviointi ja eläinkokeista saadut toksikologiset tiedot eivät viittaa siihen, että krovalimabi olisi karsinogeeninen.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Krovalimabin toistuva antaminen tiineille cynomolgus-apinoille ei aiheuttanut emoon kohdistuvaa toksisuutta tiineyden aikana eikä vaikuttanut tiineyden lopputulokseen. Vaikutuksia imeväisten elinkykyyn, kasvuun ja kehitykseen ei havaittu 6 kuukauden postnataalivaiheen aikana.

Hedelmällisyys

Cynomolgus-apinoilla ei havaittu naaraiden tai urosten lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia, kun krovalimabia annettiin toistuvasti enintään 6 kuukauden ajan. Krovalimabilla ei ole tehty erillisiä hedelmällisyyttä koskevia eläinkokeita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini
Asparagiinihappo
Arginiinihydrokloridi
Poloksameeri 188
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

Ennen antoa avaamattomat Piasky-injektiopullot voidaan tarvittaessa säilyttää poissa jääkaapista huoneenlämmössä ja palauttaa jääkaappiin. Jos lämpötila poikkeaa alueesta 2 °C – 8 °C, avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) ulkopakkauksessa enintään 7 vuorokauden kumulatiivisen jakson ajan. Hävitä valmiste, jos sitä on säilytetty jääkaapin ulkopuolella huoneenlämmössä yli 7 vuorokautta.

Laimennettu laskimoon annettava infuusioliuos

Laimennettu laskimoon annettava infuusioliuos on mikrobiologiselta kannalta käytettävä heti, ellei laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Mikäli valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Jos laimennettu liuos valmistetaan kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa, lääkevalmistetta voidaan säilyttää jääkaapissa 2–8 °C:ssa ja huoneenlämmössä (enintään 30 °C). Käyttökuntoon saatetun infuusioliuoksen yksityiskohtaiset säilytysolosuhteet on esitetty taulukossa 4 infuusiopussien tyyppin mukaan.

Taulukko 4: Aseptisissä olosuhteissa valmistetun infuusioliuoksen säilytysolosuhteet

Infuusiopussit	Säilytys
PO/PE/PP	Enintään 30 vuorokautta 2–8 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna ja enintään 24 tuntia huoneenlämmössä (enintään 30 °C:n lämpötilassa) normaalissa huonevalaistuksessa. Suojaa valmiste suoralta auringonvalolta.
PVC	Enintään 12 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa valolta suojattuna ja enintään 12 tuntia huoneenlämmössä (enintään 30 °C) normaalissa huonevalaistuksessa. Suojaa valmiste suoralta auringonvalolta.

polyolefiinit (PO), polyeteeni (PE), polypropeeni (PP), polyvinyylidikloridi (PVC)

Laimentamaton liuos ihonalaiseen injektioon

Valmiste on mikrobiologiselta kannalta käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa tavallisesti ylittää 24:ää tuntia 2–8 °C:ssa, ellei valmistelua ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Jos Piasky siirretään injektiopullosta ruiskuun kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa, korkillisessa ruiskussa olevaa lääkevalmistetta voidaan säilyttää jääkaapissa 2–8 °C:ssa enintään 14 vuorokautta valolta suojattuna ja huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) enintään 24 tuntia normaalissa huonevalaistuksessa.

Piasky-liuos on suojattava suoralta auringonvalolta.

6.4 Säilytys

Avaamaton injektiopullo

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun infuusioliuoksen ja laimentamattoman injektionesteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektiooliuos/infuusioneste 2 ml:n kertakäyttöisessä injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (kumia) ja sinetti (alumiinia).

Yksi pahvipakkaus sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Piasky-injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Piasky-valmiste annetaan laimennettuna laskimoinfuusiota varten tai laimentamattomana ihonalaista injektiota varten.

Ennen antoa Piasky on tarkistettava silmämääräisesti, jotta voidaan varmistua, ettei siinä ole hiukkasia eikä värimuutoksia. Piasky on kirkas tai hyvin opaalinhohtoinen ja lähes väritön tai ruskeankeltainen liuos. Piasky on hävitettävä, jos lääkevalmiste näyttää samealta tai värjäytyneeltä tai siinä on hiukkasia.

Anto laskimoon

Piaskyn saa valmistella käyttökuntoon vain terveydenhuollon ammattilainen aseptisella tekniikalla. Piasky-liuos on laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusioliuoksella ennen antoa. Infuusio on annettava 0,2 µm:n suuruisen suodattimen läpi.

Laskimoon annon aikana on käytettävä erillistä infuusioletkua.

Laimennus

1. Vedä injektiopullosta tarvittava määrä Piaskya (ks. taulukko 5) steriilillä ruiskulla ja laimenna se infusiopussiin. Infusiopussiin lisättävän Piasky-tilavuuden saavuttamiseksi on käytettävä useita injektiopulloja. Hävitä injektiopulloon mahdollisesti käyttämättä jäänyt lääke.

Kun Piasky laimennetaan infusiopusseissa, joissa on 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia infuusionesteessä, Piasky-valmisteen pitoisuuden on oltava 4–15 mg/ml (lopullinen pitoisuus laimentamisen jälkeen).

Infuusioon voidaan käyttää laskimoinfuusioon tarkoitettuja infusiopusseja, joiden tilavuus on 100 ml tai 250 ml.

Taulukko 5: Esimerkkejä annoksista ja tilavuuden määrittämisestä

Annos (mg)	Pitoisuus pussissa (mg/ml)	Piaskyn tilavuus 0,9 % natriumkloridiliuoksessa* (ml)	Infusiopussien koko (ml)
1 000	4	5,9	250
1 500	6	8,8	250
1 000	10	5,9	100
1 500	15	8,8	100

*Yhden 340 mg:n injektiopullon nimellinen täyttötilavuus on 2,0 ml

2. Sekoita infusiopussia kääntelemällä pussia varovasti ylösalaisin. Ei saa ravistaa.
3. Tarkista, ettei infusiopussissa ole hiukkasia. Hävitä infusiopussi, jos siinä on hiukkasia.
4. Infuusioletku on huuhdeltava, jotta koko annos tulee varmasti annetuksi.

Piaskyn ja sellaisten infusiopussien välillä, joissa valmisteeseen kosketuksissa oleva materiaali on polyvinyylikloridia (PVC) tai polyolefiineja (PO), kuten polyeteeniä (PE) tai polypropeenä (PP), ei ole havaittu yhteensopimattomuutta. Yhteensopimattomuutta ei ole havaittu myöskään käytettäessä infuusiiovälineitä tai infuusion apuvälineitä, jotka ovat kosketuksissa PVC:stä, PE:stä, polyuretaanista (PU), polybutadieenista (PBD), akryylinitriilibutadieenistyyreenistä (ABS), polykarbonaatista (PC) tai polytetrafluorieteenistä (PTFE) valmistettuihin materiaaleihin.

Infusiopussien säilytys, ks. kohta 6.3.

Anto ihon alle

Piasky on käytettävä laimentamattomana ja valmisteltava aseptisella tekniikalla. Piasky-liuoksen vetämiseen injektiopullosta ja pistämiseen ihon alle tarvitaan ruisku, siirtoneula ja injektioneula.

Yhden injektion tilavuus on 2 ml, mikä vastaa 340 mg:aa. Kuhunkin injektioon on käytettävä 2 ml:n tai 3 ml:n kokoista ruiskua. 680 mg:n annos saadaan antamalla kaksi peräkkäistä 340 mg:n injektiota ihon alle. 1 020 mg:n annos saadaan antamalla kolme peräkkäistä 340 mg:n injektiota ihon alle.

2 ml:n tai 3 ml:n ruisku

Kriteerit: Läpinäkyvä polypropeeni- tai polykarbonaattiruisku, jossa on Luer-Lock-kärki (ellei sellaista ole paikallisesti saatavilla, voidaan käyttää ruiskua, jossa on Luer Slip -kärki), steriili, kertakäyttöinen, lateksiton ja pyrogeeniton.

Siirtoneula

Kriteerit: Ruostumaton teräs, steriili, mieluiten 18 G, jossa yksi viiste noin 45 asteessa neulanpistovamman riskin pienentämiseksi, tai vaihtoehtona tavallinen 21 G:n neula, kertakäyttöinen, lateksiton ja pyrogeeniton. On suositeltavaa käyttää siirtoneulaa, jossa ei ole suodatinta.

Injektioneula

Kriteerit: Hypoderminen neula, ruostumaton teräs, steriili, koko 25 G, 26 G tai 27 G, pituus 9–13 mm, kertakäyttöinen, lateksiton ja pyrogeeniton, mieluiten varustettu turvamekanismilla.

Kohdassa 4.2 on lisätietoja annostelusta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ruiskujen ja muiden lääkinnällisiin tarkoituksiin käytettävien terävien esineiden käytössä ja hävittämisessä on noudatettava tarkoin seuraavia ohjeita:

- Neuloja ja ruiskuja ei saa koskaan käyttää uudelleen tai jakaa muiden kanssa.
- Hävitä kaikki käytetyt neulat ja ruiskut pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan (pistonkestävään jäteastiaan).

7. MYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1848/001

9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. elokuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN
(VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA
(VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA
VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Saksa

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Roche Pharma
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach Wyhlen
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen kuin Piasky tuodaan kussakin jäsenvaltiossa markkinoille, myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalin sisällöstä ja muodosta sekä rokotusta/uudelleenrokotusta koskevasta muistutuksesta.

Koulutusmateriaalien tarkoituksena on tiedottaa terveydenhuollon ammattilaisille Piaskyn riskeistä ja siitä, miten turvallisuusriskejä minimoidaan ja hallitaan asianmukaisen rokotuksen avulla, ja potilaille/potilasta hoitaville henkilöille riskien merkeistä ja oireista, parhaasta toimintatavasta niiden ilmaantuessa, ja siitä, milloin on hakeuduttava kiireellisesti terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Piasky on markkinoilla, kaikki Piasky-valmistetta oletettavasti määräävät tai toimittavat terveydenhuollon ammattilaiset sekä kaikki valmistetta käyttävät potilaat/potilasta hoitavat henkilöt saavat käyttöönsä seuraavan koulutuspaketin:

- Opas terveydenhuollon ammattilaisille
- Potilaan/potilasta hoitavan henkilön opas
- Potilaskortti
- Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu rokotusta/uudelleenrokotusta koskeva muistutus

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu opas sisältää tietoa vakavista infektiosta, meningokokki-infektiosta, vakavasta hemolyysistä krovalimabihoidon lopettamisen jälkeen PNH-potilailla, ja se voi sisältää:

- tietoa siitä, miten turvallisuusriski voidaan minimoida asianmukaisella rokotuksella, seurannalla ja hoidolla
- tietoa keskeisistä seikoista, jotka on saatettava potilaan tietoon
- ohjeet mahdollisten haittatapahtumien käsittelyyn
- huomautuksia haittavaikutuksista ilmoittamisen tärkeydestä.

Myyntiluvan haltijan on lähetettävä krovalimabia määrääville/antaville lääkäreille ja/tai apteekkihenkilökunnalle vuosittain muistutus, jonka tarkoituksena on varmistaa, että krovalimabia saavat potilaat on rokotettu (tetraivalenttia rokotetta käyttäen) *Neisseria meningitidis* -infektioita vastaan.

Potilaille/potilaista hoitaville henkilöille tarkoitettu opas sisältää tietoa vakavista infektiosta, infuusioon ja injektioon liittyvistä reaktioista, meningokokki-infektiosta, vakavasta hemolyysistä krovalimabihoidon lopettamisen jälkeen PNH-potilailla, ja siihen voi sisältyä:

- riskien merkkien ja oireiden kuvaus
- kuvaus parhaasta toimintatavasta, jos näiden riskien merkkejä ja oireita ilmenee
- kuvaus siitä, milloin on hakeuduttava välittömästi terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon, jos näiden riskien merkkejä ja oireita ilmenee
- huomautuksia haittavaikutuksista ilmoittamisen tärkeydestä.

Potilaille annetaan kortti, joka heidän on pidettävä aina mukanaan. Siinä on tiedot meningokokki-infektioiden ja vaikeiden allergisten reaktioiden tärkeimmistä merkeistä ja oireista sekä ohjeet hakeutua ensiapuun, jos meningokokki-infektioiden ja/tai vaikeiden allergisten reaktioiden oireita ilmaantuu.

Potilaskortissa on myös potilasta hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu varoitus siitä, että potilas saa krovalimabia.

Potilaskortin tärkeimmät osat ovat:

- meningokokki-infektioiden ja vaikeiden allergisten reaktioiden tärkeimpien merkkien ja oireiden kuvaus
- maininta, että potilaskortti pitää säilyttää 11 kuukauden ajan viimeisen krovalimabiannoksen jälkeen

- kuvaus siitä, milloin on hakeuduttava kiireelliseen hoitoon, jos näiden riskien merkkejä ja oireita ilmenee
- hoitavan lääkärin yhteystiedot.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Piasky 340 mg injektio-/infuusioneste, liuos
krovalimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 2 ml:n injektiopullo sisältää 340 mg krovalimabia.
Yksi millilitra injektio-/infuusionestettä, liuosta, sisältää 170 mg krovalimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Histidiini, asparagiinihappo, arginiinihydrokloridi, poloksameeri 188, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos
340 mg/2 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa ravistaa.
Laskimoon laimennuksen jälkeen tai ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Katso pakkausselosteesta tiedot lämpötilapoikkeamista.

Rastita yksi ruutu kunkin vuorokauden osalta, jona valmistetta säilytetään jääkaapin ulkopuolella, enintään 7 vuorokautta.

Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach Wyhlen

Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1848/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

piasky 340 mg/2 ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Piasky 340 mg injektio/infuusio
krovalimabi
i.v. laimennuksen jälkeen / s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

340 mg/2 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Piasky 340 mg injektio-/infuusioneste, liuos krovalimabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tämän pakkausselosteen lisäksi lääkäri antaa sinulle **potilaskortin**, jossa luetellaan meningokokki-infektion ja sepsiksen oireet:

- Pidä se aina mukana hoidon aikana ja
- 11 kuukauden ajan viimeisen Piasky-annoksen jälkeen.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Piasky on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Piaskya
3. Miten Piaskya käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Piaskyn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Käyttöohjeet

1. Mitä Piasky on ja mihin sitä käytetään

Mitä Piasky on

Piasky sisältää vaikuttavana aineena krovalimabia. Se kuuluu monoklonaaliseksi vasta-aineiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. Nämä ovat proteiineja, jotka on suunniteltu kiinnittymään elimistössä tiettyyn kohteeseen.

Piaskya kutsutaan myös komplementin komponentti 5:n (C5) estäjäksi.

Mihin Piaskya käytetään

Piaskya käytetään kohtauksittaisen yöllisen hemoglobiinivirtsaisuuden eli paroksysmaalisen nokturnaalisen hemoglobininurian (PNH) hoitoon. Sitä käytetään aikuisilla sekä vähintään 12-vuotiailla lapsilla, jotka painavat vähintään 40 kg, mukaan lukien potilaat, joilla on hemolyysi (punasolujen hajoaminen), ja potilaat, joiden sairaus on vakaa sen jälkeen, kun he ovat saaneet C5-estäjähoitoa vähintään viimeisten 6 kuukauden ajan.

PNH voi saada immuunijärjestelmän hyökkäämään elimistön punasoluja vastaan aiheuttaen hemolyysin, joka voi johtaa seuraaviin:

- anemian (punasolujen vähyys) oireet, kuten väsymys tai voimattomuus, ja virtsan tummuus
- vatsakipu
- nielemisvaikeus
- erektion saamisen tai ylläpitämisen vaikeus (erektiohäiriö)
- munuaisten toiminnan heikkeneminen
- verihyytymät, joiden oireita voivat olla toisen jalan etenevä turvotus tai hengenahdistus ilman rasitusta.

PNH-potilaat saattavat tarvita säännöllisiä verensiirtoja.

Miten Piasky toimii

Piaskyn vaikuttava aine krovalimabi kiinnittyy komplementti 5 (C5) -proteiiniin, joka on osa komplementtijärjestelmäksi kutsuttua kehon puolustusjärjestelmää. Tällä tavoin se vähentää veren punasolujen hajoamista estämällä C5:n aktivoitumisen. Kun C5 ei aktivoidu, immuunijärjestelmä ei hyökkää punasoluja vastaan ja vahingoita niitä. Tämä auttaa vähentämään PNH:n oireita ja verensiirtojen tarvetta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Piaskya

Älä käytä Piaskya

- jos olet allerginen krovalimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on meningokokki-infektio (*Neisseria meningitidis* -bakteerin aiheuttama vakava infektio, joka voi kohdistua aivo- ja selkäydinkalvoon ja levitä kaikkialle vereen).
- jos sinua ei ole rokotettu meningokokki-infektiota vastaan, ellet saa ennaltaehkäisevää antibioottihoitoa hoidon aloittamisesta 2 viikon ajaksi rokotuksen jälkeen.

Älä käytä Piaskya, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Piaskya.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Piaskya. Sinulle ja/tai sinua hoitavalle henkilölle annetaan lisäksi potilaalle / potilasta hoitavalle henkilölle tarkoitettu opas, jossa on lisätietoja Piasky-valmisteesta.

Vakavat meningokokki-infektiot

Piasky voi lisätä *Neisseria meningitidis* -bakteerin aiheuttamien meningokokki-infektioiden riskiä, sillä se estää osaa immuunijärjestelmästä. Näihin kuuluvat vakavat infektiot, kuten verenmyrkytys (septikemia) ja aivokalvontulehdus (aivoja ja selkäydintä ympäröivien kalvojen tulehdus).

- Kerro heti lääkärille, jos sinulla on jokin seuraavista, joka saattaa olla meningokokki-infektion merkki:
 - kuume
 - huonovointisuus (pahoinvointi)
 - oksentelu
 - päänsärky
 - sekavuus tai ärtyneisyys
 - jäykkä kaula tai selkä
 - lihassärky, johon liittyy flunssan kaltaisia oireita
 - silmien valoherkkyys
 - ihottumat tai täplät ihollla.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat Piaskyn käyttämisen varmistaaksesi, että rokotuksesi meningokokki-infektioita vastaan on voimassa – sinun on oltava täysin rokotettu vähintään 2 viikkoa ennen kuin aloitat Piaskyn käytön. Vaikka sinut olisi rokotettu lapsena, lääkäri saattaa päättää, että sinut on rokotettava uudelleen.

Jos et ole täysin rokotettu, mutta tarvitset Piaskya välittömästi, ota rokote mahdollisimman pian. Lääkäri määrää sinulle antibiootteja Piasky-hoidon aloittamisesta 2 viikon ajaksi rokotuksen jälkeen infektioriskin pienentämiseksi.

Rokotus ei välttämättä aina estä tämäntyyppisiä infektioita. Lääkäri saattaa päättää, että infektion estämiseksi tarvitaan lisätoimenpiteitä.

Potilaskortti

Lääkäri antaa sinulle **potilaskortin**, jossa luetellaan meningokokki-infektion ja sepsiksen oireet:

- pidä se aina mukana Piasky-hoidon aikana ja
- 11 kuukauden ajan viimeisen Piasky-annoksen jälkeen.

Muut vakavat infektiot

Piasky voi myös lisätä muiden vakavien infektioiden, kuten *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* aiheuttamien infektioiden riskiä.

- Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulla on mitä tahansa seuraavista, joka voi olla infektion merkki:
 - kuume
 - yskä
 - rintakipu
 - väsymys
 - hengästyminen
 - kivulias ihottuma
 - kurkkukipu
 - polttava kipu virtsatessa
 - heikko olo tai yleinen huonovointisuus.

Keskustele lääkärin kanssa ennen Piaskyn käytön aloittamista varmistaaksesi, että rokotuksesi *Streptococcus pneumoniae*- ja *Haemophilus influenzae* -infektioita vastaan ovat voimassa – sinun on oltava täysin rokotettu vähintään 2 viikkoa ennen kuin aloitat Piaskyn käytön. Vaikka sinut olisi rokotettu lapsena, lääkäri saattaa päättää, että sinut on rokotettava uudelleen.

Jos et ole täysin rokotettu, mutta tarvitset Piaskya välittömästi, ota rokote mahdollisimman pian. Lääkäri määrää sinulle antibiootteja Piasky-hoidon aloittamisesta 2 viikon ajaksi rokotuksen jälkeen infektioriskin pienentämiseksi.

Lääkäri voi suositella, että sinun tulee ottaa muita rokotuksia ennen hoitoa. Keskustele lääkärisi kanssa ennen hoidon aloittamista.

Reaktio vaihdettaessa toisesta C5-estäjästä

Ennen kuin otat Piaskya, kerro lääkärille, jos olet joskus saanut hoitoa jollakin muulla C5-estäjällä. Tämä on tärkeää siksi, että sinulla voi olla tilapäinen reaktio, joka tunnetaan nimellä tyyppi III immuunikompleksireaktio, ensimmäisten 30 päivän aikana sen jälkeen, kun olet vaihtanut toisen C5-estäjän Piaskyyn. Näin voi käydä myös, jos lopetat Piaskyn käytön ja vaihdat toiseen C5-estäjään.

- Kerro lääkärille, jos sinulla on tämäntyyppisen reaktion oireita, kuten
 - nivelkipua tai muita lihaksiin, luihin ja kudoksiin liittyviä ongelmia

- puutumista ja kihelmöintiä tai pistelyn tunnetta etenkin käsissä ja jalkaterissä
- kutinaa tai muita iho-ongelmia
- kuumetta.

Infuusio- ja injektioreaktiot

Kun Piasky annetaan infuusiona (tiputuksena) laskimoon tai injektiona (pistoksena) ihon alle, sinulla saattaa ilmetä infuusioon tai injektioon liittyviä reaktioita. Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista, joka voi olla infuusio- tai injektioreaktion merkki:

- päänsärky
- alaselkäkipu
- kipu infuusiokohdassa ja muualla
- turvotus
- mustelmat tai verenvuoto
- punainen iho
- kutina ja ihottuma.

Sinulla saattaa esiintyä myös infuusioon tai injektioon liittyvä allerginen reaktio. Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on jokin seuraavista vaikean allergisen reaktion oireista:

- ahtauden tunne rintakehässä tai hengityksen vinkuminen
- hengästyminen
- kuume tai vilunväreet
- voimakas huimaus tai pyöräytys
- huulten, kielen, kasvojen turvotus
- ihon kutina, nokkosihottuma tai ihottuma.

Jos sinulla on ollut infuusio- tai injektioreaktio, mukaan lukien allerginen reaktio, varmista lääkäriltä tai sairaanhoitajalta, jatketaanko Piasky-hoitoa vai ei.

Piasky-hoidon lopettaminen

Jos lopetat Piaskyn käytön etkä vaihda toiseen PNH:n hoitoon, kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle ilmaantuu oireita, jotka ovat merkkejä verisuonensisäisestä hemolyyysistä (punasolujen hajoaminen verisuonissa), mukaan lukien:

- anemian (punasolujen vähyys) oireet, kuten väsymys tai voimattomuus, ja virtsan tummuus
- vatsakipu
- nielemisvaikeus
- erektion saamisen tai ylläpitämisen vaikeus (erektiohäiriö)
- munuaisten toiminnan heikkeneminen
- verihyytymät, joiden oireita voivat olla toisen jalan etenevä turvotus tai hengenahdistus ilman räsitusta.

Vasta-aineiden muodostuminen (immunogeenisuus)

Immuunijärjestelmäsi saattaa muodostaa vasta-aineita (elimistön ei-toivottua ainetta vastaan tuottamia proteiineja) krovalimabia vastaan, mikä saattaa johtaa Piasky-vasteen heikkenemiseen tai häviämiseen. Jos sinulla ilmenee jokin seuraavista oireista, sinun on kerrottava siitä välittömästi lääkärille:

- anemian (punasolujen vähyys) oireet, kuten väsymys tai voimattomuus, ja virtsan tummuus
- vatsakipu
- nielemisvaikeus
- erektion saamisen tai ylläpitämisen vaikeus (erektiohäiriö)
- munuaisten toiminnan heikkeneminen
- verihyytymät, joiden oireita voivat olla toisen jalan etenevä turvotus tai hengenahdistus ilman räsitusta.

Lapset ja nuoret

Älä anna Piaskya alle 12-vuotiaille lapsille tai alle 40 kg painaville lapsille, koska sitä ei ole vielä tutkittu tässä ryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Piasky

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille erityisesti, jos sinua hoidetaan parhaillaan tai on aiemmin hoidettu jollakin toisella C5-estäjällä, koska sinulla voi ilmaantua tilapäinen reaktio, jota kutsutaan tyypin III immuunikompleksireaktioksi (ks. ”Varoitukset ja varotoimet”).

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei ole tietoa Piaskyn käytöstä raskaana oleville naisille, eikä sen vaikutuksista syntymättömään lapseen ole tietoa. Lääkäri keskustelee kanssasi Piaskyn käytön mahdollisista riskeistä raskauden aikana.

Jos imetät, ei tiedetä, erittyykö Piasky ihmisen rintamaitoon, mutta ominaisuuksiensa vuoksi sen odotetaan erittyvän maitoon. Lääkäri keskustelee kanssasi Piaskyn käytön mahdollisista riskeistä imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Piasky-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

3. Miten Piaskya käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Ennen Piaskyn käyttöä annettavat rokotteet

Vähintään 2 viikkoa ennen Piasky-hoidon aloittamista lääkäri antaa sinulle rokotteen meningokokki-infektioita vastaan, jos et ole saanut sitä aiemmin tai jos rokotuksesi on vanhentunut.

Jos aloitat Piasky-hoidon alle 2 viikon kuluessa tämän rokotteen saamisesta, lääkäri määrää antibiootteja vähintään 2 viikon ajaksi rokotuksen jälkeen infektioriskin pienentämiseksi.

Miten Piaskya käytetään

Piasky annetaan infuusiona (tiputuksena) laskimoon sekä pistoksena ihon alle.

Vain ensimmäinen annos annetaan laskimonsisäisenä infuusiona terveydenhuollon ammattilaisen toimesta. Seuraavat annokset annetaan injektiona (pistoksena) ihon alle. Opastuksen jälkeen sinä voit tai sinua hoitava henkilö voi antaa Piasky-pistoksen ihon alle, sen voi tehdä ilman lääkärin valvontaa.

Lääkäri tai sairaanhoitaja opastaa sinua tai hoidostasi vastaavaa henkilöä tämän lääkkeen valmistelussa ja ihon alle annettavien injektoiden antamisessa. Lue huolellisesti tämän pakkausselosteen lopussa olevat **käyttöohjeet** ja noudata niitä.

Milloin Piaskya käytetään

Terveysthuollon ammattilainen antaa sinulle ensimmäisen annoksen päivänä 1. Tämä on ensimmäinen latausannos, joka on suurempi kuin hoidon myöhemmässä vaiheessa annettavat annokset. Seuraavat latausannokset annetaan päivinä 2, 8, 15 ja 22.

Tämän jälkeen Piasky pistetään ihon alle päivänä 29 ja sen jälkeen 4 viikon välein. Nämä ovat ylläpitoannoksia.

Jos olet aiemmin saanut PNH:n hoitoon toista komplementin estäjäksi kutsuttua lääkettä, ensimmäinen Piasky-latausannos annetaan, kun sinun on määrä saada tämän lääkkeen seuraava annos.

Kuinka paljon Piaskya käytetään

Lääkäri määrää annoksen ja hoitosuunnitelman painosi perusteella.

Jos painat vähintään 40 kg mutta alle 100 kg:

- Ensimmäinen latausannos päivänä 1 on 1 000 mg, ja se annetaan 60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.
- Seuraavat latausannokset annetaan päivinä 2, 8, 15 ja 22. Annos on 340 mg, ja se annetaan yhtenä pistoksena ihon alle.
- Sinulle annetaan 680 mg:n ylläpitoannos kahtena pistoksena ihon alle päivänä 29 ja sen jälkeen 4 viikon välein.

Jos painat vähintään 100 kg:

- Ensimmäinen latausannos päivänä 1 on 1 500 mg, ja se annetaan 90 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.
- Seuraavat latausannokset annetaan päivinä 2, 8, 15 ja 22. Annos on 340 mg, ja se annetaan yhtenä pistoksena ihon alle.
- Sinulle annetaan 1 020 mg:n ylläpitoannos kahtena pistoksena ihon alle päivänä 29 ja sen jälkeen 4 viikon välein.

Ylläpitoannosta voidaan muuttaa, jos painosi muuttuu Piasky-hoidon aikana. Keskustele lääkärin kanssa, jos painosi nousee yli 100 kg:n tai laskee sen alle. Lääkärin tai sairaanhoitajan tulee seurata painoasi jatkuvasti.

Jos käytät enemmän Piaskya kuin sinun pitäisi

Jos epäilet käyttäneesi enemmän Piaskya kuin sinulle on määrätty, ota yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan.

Jos unohdat käyttää Piaskya

On hyvin tärkeää ottaa Piasky lääkemääräyksen mukaisesti, jotta hoito tehoaa täysin.

- Jos et pääse vastaanottokäynnille lääkärin tai sairaanhoitajan antamaa pistosta varten, varaa heti uusi vastaanottoaika.
- Jos sinä tai sinusta huolehtiva henkilö unohtaa pistää Piaskyn kokonaan tai osittain, ota unohtunut annos tai annoksen unohtunut osa mahdollisimman pian ja ota seuraava annos normaaliin aikaan. Älä pistä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Jos lopetat Piaskyn käytön

Älä lopeta Piasky-hoitoa, ellet ole keskustellut asiasta ensin lääkärin kanssa. Tämä sen vuoksi, että hoidon lopettaminen lopettaa lääkkeen vaikutuksen. Se voi aiheuttaa PNH-oireiden palaamisen tai pahenemisen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lääkäri keskustelee kanssasi mahdollisista haittavaikutuksista ja selittää sinulle Piaskyn riskit ja hyödyt ennen hoitoa.

Piasky voi aiheuttaa joitakin haittavaikutuksia, joista sinun pitää kertoa heti lääkärille.

Vakavimmat haittavaikutukset ovat **meningokokki-infektio ja vakava allerginen reaktio**.

- Jos sinulla on mitä tahansa seuraavista **meningokokki-infektion** merkeistä, kerro niistä välittömästi lääkärille:
 - kuume
 - huonovointisuus (pahoinvointi tai oksentelu)
 - päänsärky
 - sekavuus tai ärtyneisyys
 - jäykkä kaula tai selkä
 - lihassärky, joihin liittyy flunssan kaltaisia oireita
 - silmien valoherkkyys
 - ihottumat tai täplät iholla.
- Jos sinulla on mitä tahansa seuraavista **vaikean allergisen reaktion** merkeistä, kerro niistä välittömästi lääkärille:
 - ahtauden tunne rintakehässä tai hengityksen vinkuminen
 - hengästyminen
 - kuume tai vilunväreet
 - voimakas huimaus
 - pyörrytys
 - huulten, kielen, kasvojen turvotus
 - ihon kutina, nokkosihottuma tai ihottuma.

Hyvin yleiset (näitä voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä):

- kuume
- reaktio, joka johtuu vaihtamisesta toisesta C5-estäjästä (tyypin III immuunikompleksireaktio; oireita voivat olla ihon punoitus, kutina tai kipu)
- nenän ja nielun (ylähengitysteiden) infektio; oireita voivat olla nenän vuotaminen, aivastelu, kurkkukipu ja yskä
- infuusioon liittyvät reaktiot
- päänsärky.

Yleiset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 10:stä):

- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- virtsatieinfektio
- kurkkukipu ja vuotava nenä
- keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- pistoksen aiheuttama reaktio
- kurkkukipu ja nenän vuotaminen (nenänielun tulehdus)
- nivelkipu (artralgia)
- vatsakipu
- ripuli
- äärimmäinen väsymys/voimattomuus (astenia)
- väsymys
- ihottuma
- hengitystieinfektio.

Melko harvinaiset (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):

- bakteeri-infektio (bakteremia)
- munuaisten infektio (pyelonefriitti)
- vaikea-asteinen infektio (sepsis), johon voi liittyä vaikea-asteinen verenpaineen lasku (septinen sokki)
- injektiokohdan paikallinen reaktio.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin edellä mainituista haittavaikutuksista. Jos et ole varma, mitä edellä mainitut haittavaikutukset ovat, pyydä lääkärää selittämään ne sinulle.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.* Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Piaskyn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Ennen antoa avaamattomat Piasky-injektiopullot voidaan tarvittaessa säilyttää poissa jääkaapista huoneenlämmössä ja palauttaa jääkaappiin. Jos lämpötila poikkeaa alueesta 2 °C – 8 °C, avaamatonta injektiopulloa voidaan säilyttää alkuperäispakkauksessa huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) yhteensä enintään 7 vuorokauden ajan. Voit rastittaa yhden ruudun injektiopullon kotelon sisäpuolelta jokaisen vuorokauden osalta, jona Piasky-valmistetta säilytetään jääkaapin ulkopuolella. Hävitä valmiste, jos sitä on säilytetty jääkaapin ulkopuolella huoneenlämmössä yli 7 vuorokautta.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä säilytä ruiskuja, jotka on täytetty tällä lääkkeellä. Piasky-valmisteella täytetty ruisku on käytettävä heti.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että se on sameaa, värjäytynyttä tai sisältää hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

Tarkempia tietoja on käyttöohjeissa. Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin käytät Piasky-injektiopulloa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Piasky sisältää

- Vaikuttava aine on krovalimabi. Yksi lasinen injektiopullo sisältää 340 mg krovalimabia 2 ml:ssa liuosta. Yksi millilitra injektio-/infuusionestettä, liuosta, sisältää 170 mg krovalimabia.

- Muut aineet ovat histidiini, asparagiinihappo, arginiinihydrokloridi, poloksameeri 188 ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Piasky on kirkas tai voimakkaasti opalisoiva ja melkein väritön tai ruskeankeltainen injektio-/infuusioneste, liuos (injektio/infuusio).

Yksi Piasky-pakkaus sisältää yhden lasisen 2 ml:n injektiopullon.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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
Tlf: +45 - 36 39 99 99

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

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

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

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

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

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

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

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

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

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa>.

7. Käyttöohjeet

Ennen kuin käytät injektiopulloa

Lue nämä käyttöohjeet kokonaan ennen kuin aloitat tai sinusta huolehtiva henkilö aloittaa Piasky-injektiopullon käytön ja aina kun saat uuden lääkemääräyksen. Käyttöohjeissa saattaa olla uutta tietoa. Tämä tieto ei välttämättä tule ilmi keskustellessasi lääkärin kanssa sairaudestasi tai hoidostasi.

Lääkäri voi päättää, että sinä voit tai sinua hoitava henkilö voi ottaa tai antaa Piasky-pistokset.

- Tässä tapauksessa lääkäri tai sairaanhoitaja näyttää sinulle tai sinua hoitavalle henkilölle, miten Piasky-annos pistetään oikein.
- **Älä** käytä Piasky-injektiopulloa, ennen kuin lääkäri tai sairaanhoitaja on opettanut sinulle tai sinua hoitavalle henkilölle oikean tavan pistää.
- **Älä** pistä lääkettä laskimoon.

Säilytys ja käsittely

- Säilytä Piasky-injektiopullo alkuperäispakkauksessa jääkaapissa (2 °C – 8 °C) käyttöhetkeen saakka.
- Kun avaamattomat injektiopullot on otettu jääkaapista, niitä voidaan säilyttää alkuperäispakkauksessa huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) yhteensä enintään 7 vuorokauden ajan.
- Jos injektiopulloja säilytetään jääkaappilämpötilan (2 °C – 8 °C) ulkopuolella huoneenlämmössä, voit rastittaa yhden ruudun injektiopullon kotelon sisäpuolelta jokaisen vuorokauden osalta, jona Piasky-valmistetta säilytetään jääkaapin ulkopuolella. Hävitä valmiste, jos sitä on säilytetty jääkaapin ulkopuolella huoneenlämmössä yli 7 vuorokautta.
- Pidä Piasky-injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- **Kun olet ottanut Piasky-injektiopullon pois pakkauksesta, pidä Piasky poissa suorasta auringonvalosta.**
- Pidä Piasky-injektiopullot, ruiskut ja neulat poissa lasten ulottuvilta.
- Kutakin Piasky-injektiopulloa, ruiskua ja neulaa saa käyttää vain yhden kerran.
- Pidä kädet loitolla neulan kärjestä käytön ja hävittämisen aikana.
- **Älä** anna injektiopullon jäätyä. **Älä** käytä injektiopulloa, jos se on jäänyt. Hävitä injektiopullo turvallisesti teräville esineille tarkoitettuun jäteastiaan (ks. vaihe 43) ja ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin.
- **Älä** käytä injektiopulloa, jos sitä on säilytetty huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) yli 7 vuorokautta. Hävitä injektiopullo turvallisesti teräville esineille tarkoitettuun jäteastiaan (ks. vaihe 43) ja ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin.
- **Älä** säilytä Piasky-valmisteella täytettyjä ruiskuja. Lääkkeellä täytetty ruisku on käytettävä heti.
- **Älä** ravista injektiopulloa.
- **Älä** käytä injektiopulloa, ruiskua tai neuloja toiseen pistokseen.
- **Älä** anna muiden käyttää ruiskua ja neuloja.

Koko annos ja pistosten määrä

Piasky-annoksesi voi **vaatia jopa 3 peräkkäistä pistosta. Saatat tarvita jopa 3 Piasky-injektiopulloa saadaksesi täyden annoksen.**

- Lääkäri tai apteekkihenkilökunta kertoo sinulle tai sinua hoitavalle henkilölle, kuinka monta pistosta tarvitset ja kuinka usein sinun on pistettävä lääkettä.
- **Jos sinulle määrätty Piasky-annos on 680 mg, ota 2 erillistä pistosta peräkkäin.**
- **Jos sinulle määrätty Piasky-annos on 1 020 mg, ota 3 erillistä pistosta peräkkäin.**
- Käytä aina uutta Piasky-injektiopulloa kutakin pistosta varten.
- Jos et ole varma annoksesta, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.
- **Älä** jaa koko annosta osiin, jos sinulla ei ole kaikkia tarvitsemiasi Piasky-injektiopulloja. Ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Tarvikkeet yhtä pistosta varten

Tämä luettelo on tarkoitettu vain yhtä pistosta varten. Muuta tarvikkeiden määrää tarvittavien pistosten mukaan (ks. aiemmin tässä käyttöoppaassa oleva kohta ”Koko annos ja pistosten määrä”).

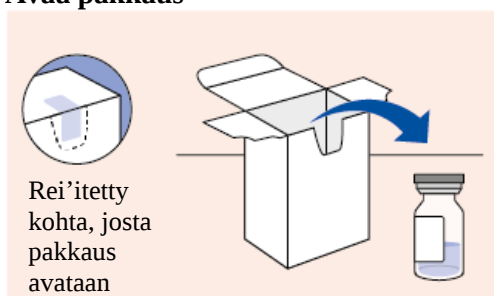
Pakkaus sisältää seuraavat:

- 1 Piasky-injektiopullo

Tarvikkeet, joita ei toimiteta pakkauksen mukana:

- 18 G:n siirtoneula, jossa on viistetty siirtoneula, tai 21 G:n vakioneula
- 25, 26 tai 27 G:n injektioneula, jossa on neulanpistosuoja. Neulan pituuden tulee olla 9 mm ($\frac{3}{8}$ ") – 13 mm ($\frac{1}{2}$ ").
- 2 ml:n tai 3 ml:n ruisku
- 2 alkoholipitoista puhdistuslappua (1 ihoa ja 1 injektiopulloa varten)
- 1 steriili vanutuppo tai sideharso
- 1 pieni laastari
- 1 teräville esineille tarkoitettu tai pistonkestävä jätteastia (ks. vaihe 43)

Avaa pakkaus



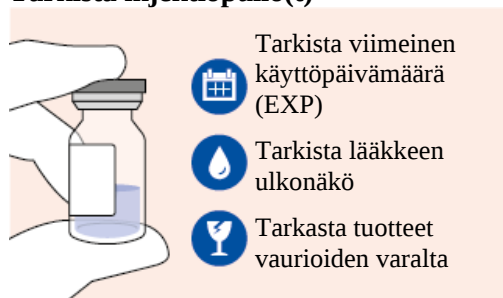
- 1 Ota tarvitsemasi Piasky-injektiopullon pakkaus/pakkaukset jääkaapista. Avaa pakkaus/pakkaukset ja ota injektiopullo(t) esiin.

Tarkista lääkärin määräämä annos. Koko annos voi vaatia jopa 3 peräkkäistä pistosta. Saatat tarvita jopa 3 injektiopulloa saadaksesi täyden annoksen. Ota esille kaikki tarvitsemasi injektiopullot.

- 2 Aseta injektiopullo(t) puhtaalle, tasaiselle alustalle.

- **Älä** käytä injektiopulloa, jos pakkaus on vaurioitunut tai avauskohdan rei'itys on rikkoutunut. Hävitä injektiopullo turvallisesti teräville esineille tarkoitettuun jätteastiaan (ks. vaihe 43) ja ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin.

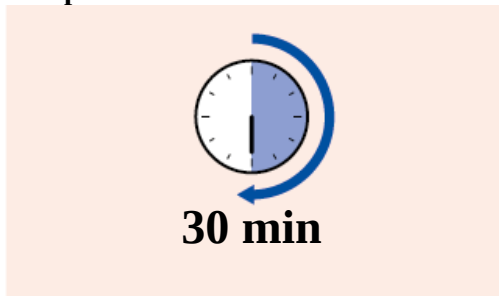
Tarkista injektiopullo(t)



- 3 Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) injektiopullo(i)sta.

- 4 Tarkista lääkkeen ulkonäkö.
Lääkkeen on oltava kirkasta tai hyvin opaalinhohtoista ja lähes väritöntä tai ruskeankeltaista.
- 5 Tarkista injektio­pullo(t) vaurioiden, kuten halkeamien tai naarmujen, varalta.
- **Älä** käytä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) on ohitettu.
 - **Älä** käytä lääkettä, jos se näyttää samealta tai värjäytyneeltä tai siinä on hiukkasia.
 - **Älä** käytä injektio­pulloa, jos se on murtunut tai rikki.
- Jos havaitset jonkin edellä mainituista, hävitä injektio­pullo turvallisesti teräville esineille tarkoitettuun jäteastiaan (ks. vaihe 43).

Lämpenemisaika



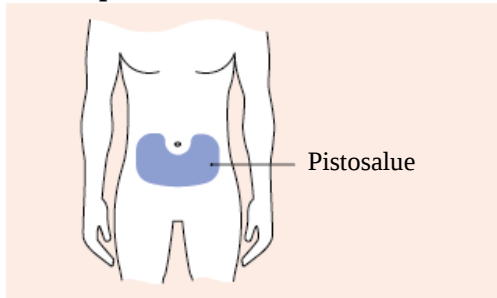
- 6 Aseta injektio­pullo(t) puhtaalle, tasaiselle alustalle 30 minuutiksi suojaan **suoralta auringonvalolta**. Näin lääke lämpenee huoneenlämpöiseksi.
Jos injektio­pullo ei ole huoneenlämpöinen, kylmä lääke voi vaikeuttaa lääkkeen vetämistä ruiskuun ja pistämistä. Se voi myös aiheuttaa epämukavuutta.
- **Älä** nopeuta lämmitys­prosessia millään tavalla, kuten lämmittämällä lääkettä mikroaaltouunissa, lämpimässä vedessä tai suorassa auringonvalossa.
 - **Älä** poista injektio­pullon suojakorkkia sillä aikaa, kun injektio­pullo lämpenee huoneenlämpöiseksi.

Kokoa muut tarvikkeet



- 7 Ota muut tarvikkeet esille sillä aikaa, kun injektio­pullo lämpenee huoneenlämpöön.
Lista on tarkoitettu vain yhtä pistosta varten. Muuta tarvikkeiden määrää sen mukaan, kuinka monta pistosta tarvitaan.
Huomaa: tarvikkepakkausten väri saattaa poiketa kuvista.
- 1 siirtoneula
 - 1 injektioneula, jossa on neulanpistosuoja
 - 1 ruisku
 - 2 alkoholipitoista puhdistuslappua – 1 ihoa ja 1 injektio­pulloa varten
 - 1 steriili vanutuppo tai sideharso
 - 1 pieni laastari
 - 1 terävien esineiden jäteastia.

Valitse pistoskohta

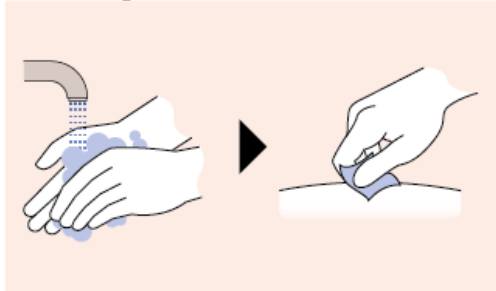


8 Piaskyn saa pistää vain vatsan alueelle.

Varmista, ettet pistä samaan kohtaan useita kertoja peräkkäin. Kunkin pistoksen on oltava vähintään 5 cm:n etäisyydellä edellisestä pistoksesta.

- **Älä** pistä olkavarteen äläkä reiteen.
- **Älä** pistä napaa ympäröivälle 5 cm:n alueelle.
- **Älä** pistä luomiin, arpiin tai alueille, joilla iho on arka, mustelmainen, punoittava, kovettunut tai vaurioitunut.

Puhdista pistoskohta

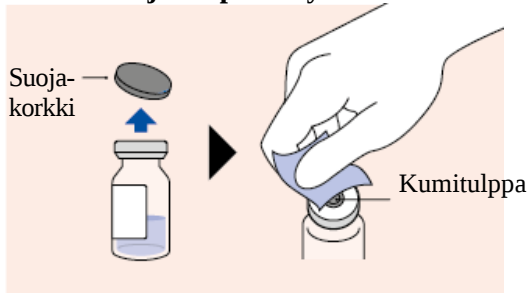


9 Pese kädet vedellä ja saippualla.

10 Pyyhi pistoskohta desinfiointipyyhkeellä ja anna sen kuivua.

- **Älä** kosketa, tuuleta tai puhalla puhdistamaasi aluetta.

Puhdista injektiopullon yläosa

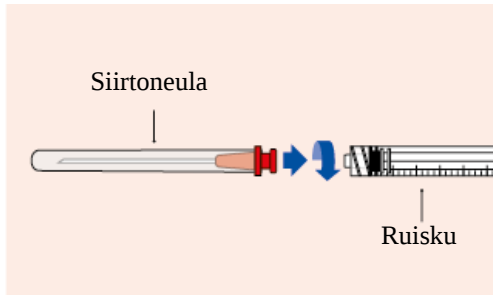


11 Poista värillinen suojakorkki injektiopullosta. Hävitä värillinen suojakorkki teräville esineille tarkoitettuun jättestiaan (ks. vaihe 43).

12 Pyyhi kumitulppa toisella desinfiointipyyhkeellä.

- **Älä** koske puhdistettuun kumitulppaan.

Kiinnitä siirtoneula

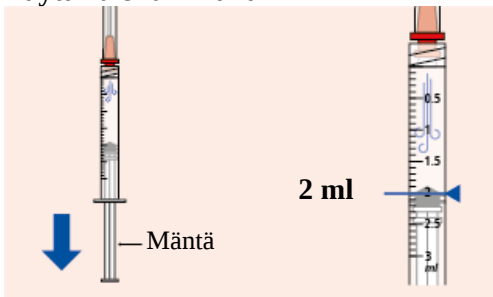


13 Poista ruisku ja siirtoneula pakkauksesta.

14 Paina ja kierrä siirtoneulaa, kunnes se on täysin kiinnittynyt ruiskuun.
Älä irrota siirtoneulan suojakorkkia.

- **Älä** käytä injektioneulaa (jossa on neulanpistosuoja) lääkkeen vetämiseen ruiskuun.

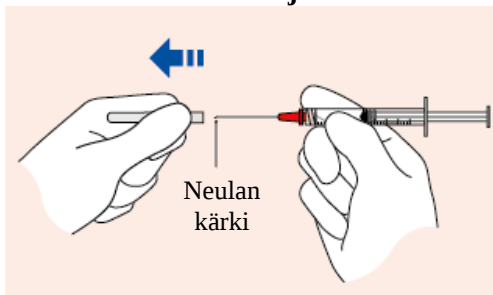
Täytä ruisku ilmalla



15 Kun siirtoneulan suojakorkki on yhä paikoillaan, vedä mäntää hitaasti ulospäin ja vedä ruiskuun ilmaa **2 ml:n viivan kohdalle**.

Huomaa: Injektiopullo ei sisällä ilmaa. Injektiopulloon ruiskutettu ilma helpottaa lääkkeen vetämistä ruiskuun ja estää männän liikkumisen.

Poista siirtoneulan suojakorkki

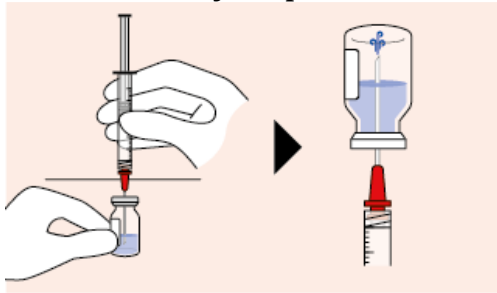


16 Pidä ruiskua keskeltä ja vedä siirtoneulan suojakorkki varovasti irti ruiskusta.

17 Aseta suojakorkki tasaiselle alustalle.
Sinun täytyy laittaa se takaisin neulan päälle lääkkeen siirtämisen jälkeen.

- **Älä** heitä suojakorkkia pois.
- **Älä** kosketa neulaa äläkä anna neulan koskettaa mitään pintaa sen jälkeen, kun suojakorkki on poistettu.

Ruiskuta ilma injektiopulloon



18 Pidä injektiopulloa tasaisella alustalla ja työnnä ruiskuun kiinnitetty siirtoneula suoraan alaspäin injektiopullon kumitulpan keskikohtaan.

19 Pidä neula injektiopullossa ja käännä injektiopullo ylösalaisin.

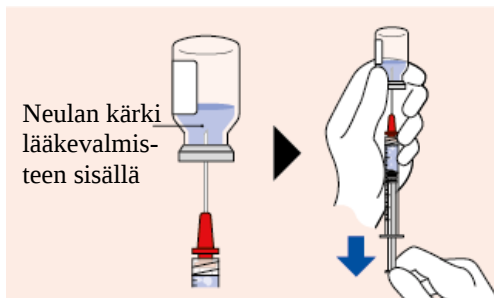
20 Varmista, että neulan kärki on lääkkeen yläpuolella.

21 Kun injektiopullo on neulan yläpuolella, työnnä mäntää niin, että ilma siirtyy injektiopulloon lääkkeen yläpuolelle.

22 Pidä mäntää painettuna, jotta se ei liiku.

- **Älä** ruiskuta ilmaa lääkkeeseen, koska se voi aiheuttaa kuplia lääkkeeseen.

Siirrä kaikki lääke



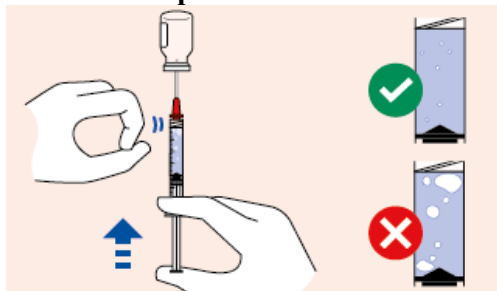
23 Liu'uta neulan kärkeä alas niin, että se on lääkeluoksessa.

24 Vedä mäntää hitaasti ulospäin, jotta **kaikki lääke siirtyy** ruiskuun.

Varmista, että **neulan kärki pysyy lääkkeessä** koko ajan, kun lääke siirtyy ruiskuun. **Sinun täytyy ehkä liu'uttaa neulaa alaspäin** tai voit siirtää hieman ilmaa ruiskuun.

- **Älä** vedä neulaa pullosta kokonaan.
- **Älä** vedä mäntää kokonaan ulos ruiskusta.

Poista ilmakuplat

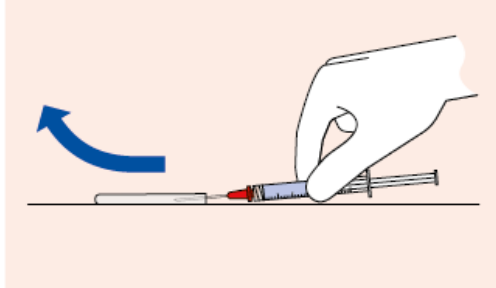


25 Jos ruiskussa on ilmakuplia tai ilmaa, naputtele ruiskun kylkeä varovasti sormella, kunnes ilmakuplat nousevat ruiskun yläosaan.

26 Työnnä mäntää hitaasti ylöspäin, jotta ilmakuplat siirtyvät takaisin injektiopulloon.

Jos työnnät lääkettä injektiopulloon, vedä mäntää hitaasti ulospäin (hitaammin tällä kertaa), jotta saat siirrettyä kaiken lääkkeen koko injektiopullosta (ks. vaiheet 23 ja 24).

Kiinnitä siirtoneulan suojakorkki takaisin paikalleen



27 Poista ruisku injektiopullosta.

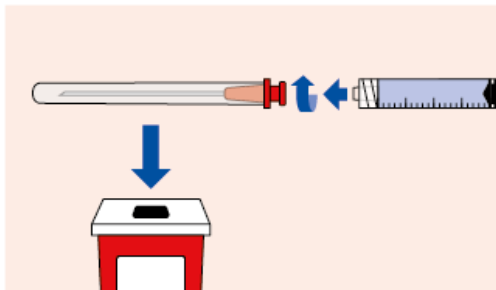
28 Työnnä siirtoneula toisella kädellä tasaisella alustalla olevaan suojakorkkiin.

29 Kun neula on korkin sisällä, nosta ruisku ylös ja paina suojakorkkia, jotta se kiinnittyy kokonaan neulan päälle.

- **Älä** pitele suojakorkkia sormilla, kun työnnät neulaa siihen.

Varoitus: Älä käytä siirtoneulaa lääkkeen pistämiseen. Siirtoneula on liian suuri lääkkeen pistämiseen.

Irrota siirtoneula

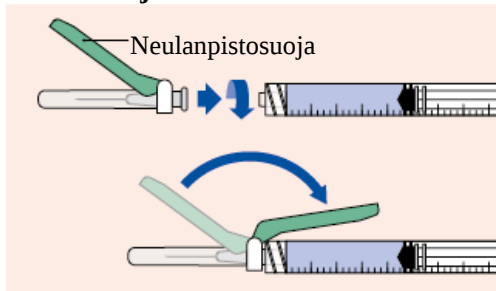


30 Pidä kiinni ruiskusta ja kierrä siirtoneula irti.

31 Hävitä siirtoneula teräville esineille tarkoitettuun jäteastiaan (ks. vaihe 43).

- **Älä** kosketa ruiskun kärkeä sen jälkeen, kun siirtoneula on poistettu.

Kiinnitä injektioneula

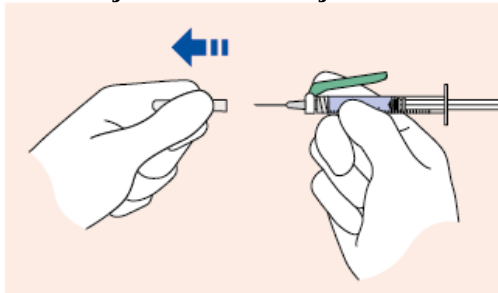


32 Poista injektioneula pakkauksesta.

33 Paina ja kierrä injektioneulaa, kunnes se on täysin kiinnittynyt ruiskuun.

34 Käännä neulanpistosuojaa taaksepäin kohti ruiskua edellä olevan kuvan mukaisesti.

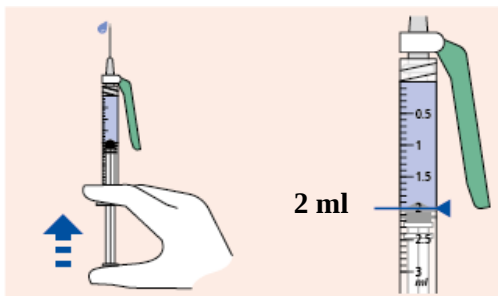
Poista injektioneulan suojakorkki



35 Pidä ruiskua keskeltä ja vedä injektioneulan suojakorkki varovasti irti ruiskusta.

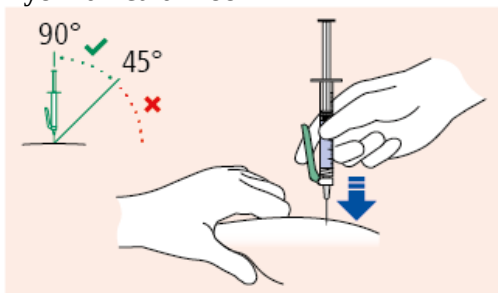
- **Älä** väännä tai taivuta suojakorkkia vetäessäsi sitä.
- **Kun injektioneulan suojakorkki on poistettu, älä** kosketa neulaa äläkä anna sen koskettaa mihinkään pintaan.
- **Älä** laita suojakorkkia enää takaisin paikoilleen sen jälkeen, kun olet poistanut sen, sillä neula saattaa vahingoittua.
- **Älä** käytä ruiskua, jos se on pudonnut tai vahingoittunut.

Säädä mäntää



36 Paina mäntä hitaasti **2 ml:n merkkiviivan** kohdalle.

Työnnä neula ihoon



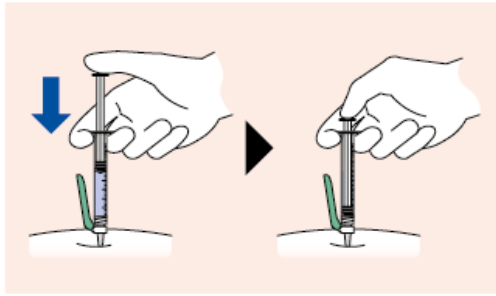
37 Purista puhdistettu ihoalue toisella kädellä poimulle.

38 Pitele toisella kädellä ruiskua keskeltä 45–90 asteen kulmassa ihoon nähden.

39 Työnnä neula nopealla liikkeellä kokonaan ihopoimuun.

- **Älä** pidä kiinni männästä äläkä paina mäntää, kun työnnät neulan ihoon.

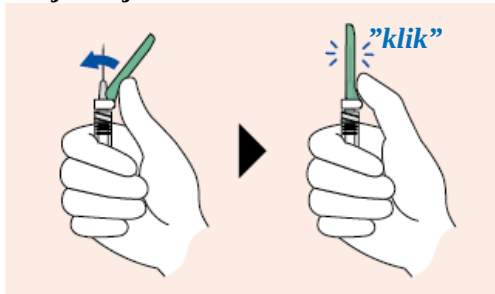
Ruiskuta lääke



40 Pistä koko annos painamalla mäntä hitaasti kokonaan alas.

41 Irrota ote ihopoimusta ja poista neula.

Suojaa injektioneula



42 Kun pistos on tehty, paina neulanpistosuojaa peukalolla neulan päälle, **kunnes kuulet tai tunnet naksahduksen**. Jos et kuule naksahdusta ("klik"), tarkista, että neula on kokonaan neulanpistosuojan sisällä.

- **Älä** käytä neulan alkuperäistä suojakorkkia.
- **Älä** käytä neulan suojaamiseen kahta kättä.
- **Älä** poista neulaa ruiskusta.

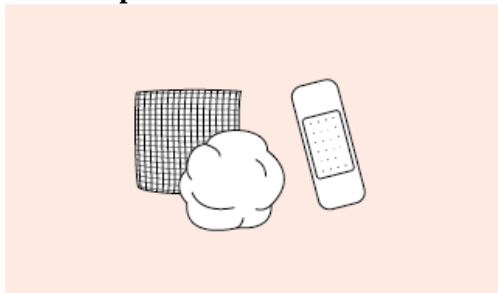
Hävitä ruisku ja injektiopullo



43 Hävitä käytetty Piasky-injektiopullo, ruisku, neulat ja muut tarvikkeet teräville esineille tarkoitettuun jäteastiaan heti käytön jälkeen.

- **Älä** hävitä irtoneaisia neuloja, ruiskua ja injektiopulloa talousjätteiden mukana.
- **Älä** yritä purkaa ruiskua osiin.

Tarkista pistoskohta



44 Pistoskohdassa saattaa näkyä pieni määrä verta tai lääkettä.

Voit painaa sitä vanutupolla tai sideharsolla, kunnes verenvuoto tyrehtyy. Laita pistoskohtaan tarvittaessa pieni laastari. Jos verenvuoto ei lopu, ota yhteys lääkäriin.

Pistos on nyt annettu.

- **Älä** hankaa tai hiero pistoskohtaa.

Toinen tai kolmas pistos

Jos määrätty annos vaatii 2 tai 3 peräkkäistä pistosta, aloita uudelleen vaiheesta 8 toisella Piasky-injektiopullolla ja uusilla tarvikkeilla. Voit tarvita jopa 3 injektiopulloa saadaksesi täyden annoksen. Varmista, että seuraava pistos ei tule samaan kohtaan, jota käytit jo aiemmin.

Ruiskujen ja injektiopullojen hävittäminen



Lääkkeitä **ei pidä** heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

Kun astia on täynnä, varmista, että se hävitetään lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekkihenkilökunnalta saatujen ohjeiden mukaisesti.