

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a készítmény fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek minden feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjáról a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1 A GYÓGYSZER NEVE

Piasky 340 mg oldatos injekció/infúzió

2 MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

340 mg krovalimabot tartalmaz 2 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként.

Az oldatos injekció vagy infúzió 170 mg krovalimabot tartalmaz milliliterenként.

A krovalimab rekombináns DNS-technológiával, kínaihőrcsög-ovarium (CHO) sejtekben előállított, humanizált, monoklonális antitest.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3 GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció/infúzió (injekció/infúzió).

Tiszta vagy erősen opálos, csaknem színtelen vagy barnássárga oldat. Az oldat pH-ja körülbelül 5,8 és ozmolalitása körülbelül 297 mOsm/kg.

4 KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Piasky monoterápiaként felnőttek és 12 éves vagy annál idősebb, legalább 40 kg-os testtömegű, paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriában (PNH) szenvedő gyermekek és serdülők kezelésére javallott:

- Azoknál a haemolysisben szenvedő betegeknél, akiknél a betegség magas aktivitására utaló klinikai tünet(ek) észlelhető(k).
- Az elmúlt 6 hónapban komplement komponens 5- (C5) gátló kezelésben részesülő és ezt követően klinikailag stabil betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a hematológiai betegségek kezelésében jártas orvos felügyelete mellett kell megkezdeni.

Adagolás

Az ajánlott adagolási rend egy intravénás infúzió formájában (az 1. napon) beadott telítő dózisból, majd további négy, hetente (a 2., 8., 15. és 22. napon) subcutan injekció formájában beadott telítő dózisból áll. A fenntartó dózist először a 29. napon, majd ezt követően 4 hetente subcutan injekcióban kell beadni. Az alkalmazandó dózisok a beteg testtömegén alapulnak, amint azt az 1. táblázat mutatja.

Azoknál a betegeknél, akik egy másik komplement-gátlóval végzett kezelésről állnak át, az első intravénásan adott telítő Piasky dózist a következő beütemezett komplement-gátló kezelés idejében

kell alkalmazni (a komplement komponens 5- (C5) gátló kezelések közötti váltásra vonatkozó további információkat lásd a 4.4 pontban). A további subcutan telítő dózisok és a Piasky fenntartó dózisainak beadása az 1. táblázatban feltüntetett ütemezés szerint történik.

1. táblázat: Testtömegén alapuló Piasky adagolási rend

Testtömeg:	≥ 40 kg és < 100 kg között	≥ 100 kg
Telítő dózis		
1. nap	1000 mg (intravénás)	1500 mg (intravénás)
2., 8., 15., 22. nap	340 mg (subcutan)	340 mg (subcutan)
Fenntartó dózis		
29. nap, majd Q4W ^a	680 mg (subcutan)	1020 mg (subcutan)

^aQ4W = 4 hetente

Az adagolás ütemezése esetenként a beadás tervezett napjához viszonyítva maximum 2 napot eltérhet (kivéve az 1. és 2. napot). Ilyen esetekben a következő adagot a szokásos ütemezés szerint kell beadni.

A kezelés időtartama

A Piasky-t hosszú távú kezelésként kell alkalmazni, kivéve, ha az ezzel a gyógyszerkészítménnyel végzett kezelés megszakítása klinikailag javallott (lásd 4.4 pont).

Késleltetett vagy kimaradt adagok

Ha a Piasky egy tervezett dózisa teljes egészében vagy részben kimaradt, a következő tervezett dózis beadása előtt a lehető leghamarabb be kell adni a kimaradt dózist vagy a tervezett dózis fennmaradó részét. A következő dózist a rendes ütemezett adagolási napon kell beadni. A kihagyott dózis pótlására ne alkalmazzon kétszeres dózist vagy a felírt dózisonál nagyobbat ugyanazon a napon.

Dózismódosítások

A fenntartó dózis módosítása szükséges, ha a beteg testtömege a kezelés során legalább 10%-kal megváltozik, tartósan 100 kg-nál nagyobb vagy annál kisebb lesz (az ajánlott dózist lásd az 1. táblázatban). Ennek megfelelően a beteg testtömegét időszakosan és szükség szerint folyamatosan ellenőrizni kell.

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 éves vagy annál idősebb betegeknél nincs szükség dózismódosításra, bár a klinikai vizsgálatokban a krovalimab idős betegeknél történő használatával kapcsolatban korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem javasolt a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem javasolt a dózis módosítása. A krovalimabot közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták, ezért nem adható adagolási javaslat (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A krovalimab adagjának módosítása nem szükséges 12 éves vagy annál idősebb, legalább 40 kg-os testtömegű gyermekeknél és serdülőknél. A krovalimab biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb és 40 kg alatti testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Piasky alkalmazása intravénás infúzióban (első adag) és subcutan injekcióban (további adagok) beadva történik.

Intravénás alkalmazás

A Piasky-t az intravénás alkalmazásra megfelelő aseptikus eljárással kell előkészíteni. A Piasky hígítását és beadását intravénás infúzióban, 60 perc $\pm$ 10 perc (1000 mg) vagy 90 perc $\pm$ 10 perc (1500 mg) alatt egészségügyi szakembernek kell végeznie. A Piasky-t nem szabad intravénás push vagy bolus formájában alkalmazni.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A krovalimab infúzió beadása lelassítható vagy megszakítható, ha a betegnél az infúzióval összefüggő reakciók alakulnak ki. Az infúziót azonnal le kell állítani, ha a betegnél súlyos túlérzékenységi reakció jelentkezik (lásd 4.4 pont).

Subcutan alkalmazás

A Piasky-t hígítás nélkül kell alkalmazni és megfelelő aseptikus technikával kell előkészíteni. A Piasky-t ajánlott a hasba beadni. A has területén belül minden injekciónál váltogatni kell a beadás helyét. Az injekciót soha nem szabad anyajegybe, sebhelyre vagy olyan területre adni, ahol a bőr érzékeny, véraláfutásos, vörös, kemény vagy nem ép.

A beteg és/vagy gondozó általi alkalmazás

A Piasky-t a subcutan injekció technikájára vonatkozó megfelelő oktatást követően a beteg önmagának is beadhatja, illetve a beadást a gondozó egészségügyi szakember felügyelete nélkül is végezheti, ha a kezelőorvos azt megfelelőnek ítéli.

A Piasky alkalmazására vonatkozó átfogó utasítások a betegtájékoztató végén találhatók.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Kezeletlen *Neisseria meningitidis* fertőzésben szenvedő betegek.
- Olyan betegek, akik jelenleg nincsenek beoltva *Neisseria meningitidis* ellen, kivéve, ha a vakcinációt követő 2 hétig megfelelő antibiotikummal végzett profilaktikus kezelés kapnak (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Súlyos meningococcus fertőzés

Hatásmechanizmusának köszönhetően a krovalimab alkalmazása fokozhatja a beteg meningococcus fertőzésekre (septicaemia és/vagy meningitis) való érzékenységet. A terminális komplement-gátlókkal kezelt betegeknél súlyos vagy halálos kimenetelű meningococcus fertőzéseket/sepsist jelentettek, ami ismert csoportthatás.

A meningococcus fertőzés rövid időn belül életveszélyessé vagy halálossá válhat, ha korai felismerése és kezelése nem történik meg. A fertőzés kockázatának csökkentése érdekében minden beteget tetraavalens meningococcus vakcinával kell beoltani legalább 2 héttel a krovalimab első adagjának beadása előtt. Amennyiben a nem vakcinált betegnél azonnali krovalimab-kezelés javallt, a szükséges vakcinát a lehető leghamarabb be kell adni, és a betegeknek profilaktikus antibiotikumokat kell adni a krovalimab-kezelés megkezdésétől a vakcinációt követő 2 hétig. Az A, C, Y, W és B szerocsoportok elleni védőoltás ajánlott, ahol rendelkezésre áll, a gyakran patogén meningococcus szerocsoportok által okozott fertőzések megelőzése érdekében. A betegeknek az aktuális helyi oltási irányelveknek megfelelően kell megkapniuk a naprakész vakcinációt. Ha a beteget más terminális komplement-gátló kezeléssel állítják át, az orvosnak ellenőriznie kell, hogy a meningococcus elleni védőoltás megfelel-e a helyi oltási irányelveknek. A vakcináció további komplementrendszer-aktivációt válthat ki. Ennek eredményeként a komplementer-mediált betegségekből, köztük a PNH-ban szenvedő betegek az alapbetegségük jeleinek és tüneteinek, például a haemolysisnek az átmeneti súlyosbodását tapasztalhatják. Ezért az ajánlott oltást követően a betegeket szorosan monitorozni kell a betegség tüneteinek észlelése érdekében.

A vakcinálás nem feltétlenül elegendő a meningococcus-fertőzés megelőzéséhez. A helyi útmutatások alapján meg kell fontolni az antibakteriális szerek profilaktikus alkalmazását. Minden betegnél figyelni kell a meningococcus-fertőzés korai jeleire, a fertőzés gyanúja esetén azonnal ki kell vizsgálni, és szükség esetén megfelelő antibiotikummal kezelni. A betegeket tájékoztatni kell ezekről a jelekről és tünetekről, valamint azokról a lépésekről, amelyekre szükségük van ahhoz, hogy azonnal orvosi ellátásban részesüljenek. A kezelőorvosoknak meg kell beszélniük a betegekkel a Piasky-kezelés előnyeit és kockázatait, és a betegnek ill. a gondozónak szóló útmutatót és betegkártyát rendelkezésükre kell bocsátaniuk (lásd alább, az „Oktatóanyagok” című részben). Az éves emlékeztetőkben megfogalmazott utasításoknak megfelelően az egészségügyi szakembereknek gondoskodniuk kell arról, hogy a betegek időben megkapják a védőoltásaikat.

Egyéb szisztémás fertőzések

Hatásmechanizmusa miatt a krovalimabot óvatosan kell alkalmazni aktív szisztémás fertőzésekben szenvedő betegeknél. A betegek fogékonyabbak lehetnek fertőzésekre, különösen a *Neisseria* spp. és más tokos baktériumok általi fertőzésekre. A *Streptococcus pneumoniae* és a b-típusú *Haemophilus influenzae* (Hib) fertőzések megelőzésére szolgáló oltásokat a helyi előírások szerint kell beadni.

Amennyiben a helyi előírások kötelezik a vakcinációt a *Streptococcus pneumoniae* és a b-típusú *Haemophilus influenzae* (Hib) fertőzés megelőzésére, akkor azt legalább 2 héttel a krovalimab első adagjának beadása előtt kell elvégezni. Amennyiben nem vakcinált betegnél azonnali krovalimab-kezelés javallt, a szükséges vakcinát a lehető leghamarabb be kell adni, és a betegeknek profilaktikus antibiotikumokat kell kapniuk a krovalimab-kezelés megkezdésétől a vakcinációt követő 2 hétig vagy a helyi kezelési szabványnak megfelelően, attól függően, hogy melyik a hosszabb.

Ha a Piasky-t aktív, szisztémás fertőzésben szenvedő betegeknél alkalmazzák, a betegeknél gondosan figyelni kell a fertőzés súlyosbodásának jeleit és tüneteit. Nem vehettek részt a krovalimab klinikai vizsgálataiban azok a betegek, akiknél aktív, szisztémás baktérium-, vírus- vagy gombafertőzés állt fenn a kezelés megkezdése előtti 14 nap során.

A betegeket el kell látni a beteg tájékoztatóból származó információkkal, hogy jobban tisztában legyenek a lehetséges súlyos fertőzések jeleivel és tüneteivel.

III-as típusú immunkomplex reakciók

Immunkomplex-képződés figyelhető meg olyan betegeknél, akik a különböző epitópokhoz kötődő komplement-gátlók között váltanak (lásd 4.5 pont). Néhány betegben ezeknek a komplexeknek a képződése III-as típusú immunkomplex-mediált reakciókat, más néven III-as típusú immunkomplex reakciókat eredményezhet. Azoknál a betegeknél, akiket korábban soha nem kezeltek C5-gátlóval, vagy akiknél a korábbi C5-gátló-kezelés a szervezetből már kiürült (azaz az előző kezelés felezési idejének legalább 5,5-szöröse eltelt az utolsó adag beadása óta), nem áll fenn a III-as típusú immunkomplex reakciók kockázata. A kroxalimabbal végzett klinikai vizsgálatok a III-as típusú immunkomplex mediált reakciók mellékhatásairól számoltak be (lásd 4.8 pont).

A klinikai vizsgálatok során megfigyelt III-as típusú immunkomplex reakciók jelei és tünetei az arthralgia és más mozgásszervi és kötőszöveti betegségek, kiütés és más bőr és subcutan rendellenességek, láz, asthenia/fáradtság, gastrointestinalis distressz, fejfájás és axonalis neuropathia voltak. III-as típusú immunkomplex reakciók veserendellenességeként is manifesztálódhatnak, ezt azonban a kroxalimabbal végzett klinikai vizsgálatok során nem észlelték.

A klinikai vizsgálatokban megfigyelt III-as típusú immunkomplex reakciók kialakulásáig eltelt idő alapján az ekulizumabról vagy ravulizumabról kroxalimabra (vagy fordítva) történő váltást követő első 30 napban a betegek monitorozása javasolt a III-as típusú immunkomplex reakciók tüneteinek megjelenése szempontjából. Enyhe vagy közepesen súlyos, III-as típusú immunkomplex reakciók esetén megfontolandó a tüneti kezelés (pl. helyi kortikoszteroidok, antihisztaminok, lázcsillapítók és/vagy fájdalomcsillapítók alkalmazása). Súlyos reakciók esetén orális vagy parenterális kortikoszteroid-kezelést lehet elkezdeni, majd fokozatosan csökkenteni, ahogy az klinikailag indokolt.

Az infúzióval és injekcióval kapcsolatos reakciók

A kroxalimab beadása az alkalmazás módjától függően infúzióval összefüggő reakciókat vagy szisztémás, injekcióval összefüggő reakciókat okozhat. Ezek közé tartozhatnak az allergiás vagy túlérzékenységi reakciók (beleértve az anaphylaxiát), de számos egyéb tünet is, mint például a fejfájás vagy az izomfájdalom.

Az intravénás Piasky alkalmazását követően fellépő súlyos, infúzióval összefüggő reakciók esetén a kezelést meg kell szakítani, és a beteget megfelelő orvosi kezelésben kell részesíteni. Subcutan alkalmazást követően kialakuló súlyos, injekcióval összefüggő reakció vagy intravénás vagy subcutan alkalmazást követően kialakuló súlyos allergiás reakció esetén a betegnek/gondozónak azonnal orvoshoz kell fordulnia, és megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni. A betegek számára az egészségügyi szakembernek meg kell erősítenie, hogy a Piasky-kezelés folytatható-e.

Súlyos haemolysis a kezelés abbahagyását követően PNH-ban szenvedő betegeknél

A Piasky-kezelés abbahagyása esetén a más gyógyszerrel történő PNH kezelésre át nem állított betegeket szorosan monitorozni kell a súlyos intravascularis haemolysis jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében. Ilyenek például az emelkedett laktát-dehidrogenáz (LDH-) szint, a PNH klón méretének vagy a haemoglobinszintnek a hirtelen csökkenése, illetve olyan tünetek ismételt megjelenése, mint a fáradtság, haemoglobinuria, hasi fájdalom, légszomj (dyspnoe), jelentős nemkívánatos vascularis esemény (beleértve a trombózist), dysphagia vagy erectilis dysfunctio. Amennyiben a kezelés abbahagyását követően haemolysis jelei és tünetei alakulnak ki – beleértve az emelkedett LDH-szintet –, meg kell fontolni a megfelelő kezelés újraindítását.

Immunogenitás, amely az expozíció és a hatásosság csökkenéséhez vezet

A betegeknél gyógyszerellenes antitestek (ADA-k) alakulhatnak ki, amelyek befolyásolhatják a kroxalimab-expozíciót. Az ADA-k kialakulása a kroxalimab-expozíció csökkenéséhez vezethet, ami a kroxalimab hatásosságának csökkenését eredményezheti. Klinikai vizsgálatokban a kroxalimabbal kezelt betegeknél a hatásosság csökkenését és az expozíció ADA-k kialakulása miatti csökkenését figyelték meg. A betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell az expozíció és a hatásosság elvesztésének

klinikai jeleit, beleértve a súlyos intravascularis haemolysist. Amennyiben a krovalimabbal végzett megfelelő kezelés ellenére a súlyos intravascularis haemolysis tartósan fennáll, a betegeket azonnal ki kell vizsgálni az etiológia értékelése céljából, és mérlegelni kell az expozíció és a hatásosság csökkenéséhez vezető ADA-k kialakulásának lehetőségét. Értékelni kell a krovalimab-kezelés folytatásának előnyeit és kockázatait, és fontolóra kell venni az alternatív terápiára való áttérést. A betegek/gondozók figyelmét fel kell hívni, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a PNH súlyosbodására utaló jeleket észlelnek. Lásd 4.8 és 5.1 pont.

Oktatóanyagok

Fontos, hogy az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatót megkapják és megismerjék mindazok az egészségügyi szakemberek, akik várhatólag foglalkozni fognak a Piasky felírásával, alkalmazásával, illetve beadásának felügyeletével. Az egészségügyi szakemberek éves rendszerességgel emlékeztetőt kapnak, nehogy elfelejtkezzenek a beteg védőoltásainak időben történő beadásáról. A gyógyszer felíró orvosnak meg kell beszélnie betegével és/vagy annak gondozóival a Piasky-kezelés előnyeit és kockázatait, valamint át kell adnia a betegnek ill. a gondozónak szóló útmutatót és betegkártyát.

Az egészségügyi szakember feladata megkérni a beteget és/vagy annak gondozóit arra, hogy mindig legyen náluk a meningococcus-fertőzés és a súlyos allergiás reakciók legfontosabb jeleit és tüneteit bemutató betegkártya, továbbá hogy kérjenek sürgősségi orvosi ellátást, ha meningococcus-fertőzés és/vagy súlyos allergiás reakciók tüneteit észlelik.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

A krovalimab és más C5-gátlók különböző epitópokhoz kötődnek a C5-ön, így a C5 által összekötött antitestekből álló immunkomplexek alakulhatnak ki, amikor mindkettő jelen van a keringésben. Ezek az immunkomplexek, más néven gyógyszer-célpont-gyógyszer komplexek (drug-target-drug complexes, DTDC-k) egy vagy több egységnyi C5-öt tartalmazhatnak, amelyek egyaránt kötődnek a krovalimabhoz valamint egy másik C5-gátlóhoz, és várhatóan körülbelül 8 héten belül kiürülnek (az ekulizumab esetében). Az immunkomplexek hosszabb idő után ürülhetnek ki, ha olyan C5-gátlóról történik az átállás, amelynek felezési ideje hosszabb, mint például a ravulizumabról. Néhány betegnél ezeknek a komplexeknek a képződése III-as típusú immunkomplex reakciókat eredményez (lásd 4.4 és 4.8 pont). Más C5-gátló terápiáról átállított betegek esetében a clearance átmeneti emelkedése figyelhető meg az immunkomplexek kialakulása miatt, ami a krovalimab gyorsabb eliminációját eredményezi. A clearance átmeneti emelkedésének azonban nincs klinikai jelentősége, és nem teszi szükségessé a dózis módosítását a más C5-gátlóról átállított betegek esetében.

Erre vonatkozó interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Nem várható, hogy a krovalimab farmakokinetikai interakciókat mutatna más, a metabolizáló citokróm P450 (CYP) enzimeket befolyásoló gyógyszerekkel, mivel az immunglobulin G-k (IgG-k) clearance útvonalai eltérnek a kis molekulákétól.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A krovalimab terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok.

Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). Ismert, hogy a humán IgG átjut a placentán a terhesség első trimesztere során. Hatásmechanizmusa alapján a krovalimab potenciálisan terminális komplement-gátlást okozhat a magzati keringésben.

Emiatt a Piasky alkalmazása megfontolható terhes nőknél, amennyiben az adott terhes nő klinikai állapota krovalimab-kezelést tesz szükségessé.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a krovalimab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Ismeretes, hogy a humán IgG1 kiválasztódik az anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőt érintő kockázatot nem lehet kizárni.

A Piasky alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg – figyelembe véve a szoptatás előnyét a csecsemő, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A krovalimabnak a humán fertilitásra kifejtett hatására vonatkozóan nem áll rendelkezésre klinikai adat. Állatokon végzett, ismételt dózisu toxicitási vizsgálatok adatai szerint a hím és nőstény szaporítószervekre nincs hatással (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Piasky nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a III. típusú immunkomplex-mediált reakció (18,9% azoknál a betegeknél, akik egy másik C5-gátlóval végzett kezelésről váltottak át krovalimabra), a felső légúti fertőzés (18,6%), a pyrexia (13,5%), a fejfájás (10,9%) és az infúzióval összefüggő reakció (10,2%) voltak. A leggyakrabban megfigyelt súlyos mellékhatások a III. típusú immunkomplex mediált reakció (4,0% azoknál a betegeknél, akik egy másik C5-gátlóval való kezelésről álltak át krovalimabra) és a pneumonia (1,5%) voltak.

A COMPOSER vizsgálatban résztvevő 44 beteg – akiknél a kezelés medián időtartama 4,69 év (tartomány: 0,4–6,3 év) volt – biztonságossági eredményei semmilyen, a krovalimab hosszú távú alkalmazásával kapcsolatos további biztonságossági problémát nem tártak fel.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A krovalimab biztonságosságát PNH-ban szenvedő betegek esetében három III. fázisú, - COMMODE 2 (BO42162), COMMODE 3 (YO42311), Commodore 1, BO42161 - és egy I/II. fázisú (COMPOSER, BP39144) vizsgálatban értékelték.

A 2. táblázat felsorolja azokat a mellékhatásokat, amelyeket a III. fázisú vizsgálatokba bevont 393 beteg összesített elemzésében a krovalimab alkalmazásával kapcsolatban jelentettek, hacsak nincs másként feltüntetve. A krovalimabbal végzett kezelés medián időtartama 393 beteg összesített elemzése alapján 64 hét volt (tartomány: 0,1–136,4 hét).

A mellékhatások a MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. Az egyes mellékhatások gyakorisági kategóriái a következő konvención alapulnak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$). A gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosság szerinti csökkenő sorrendben követik egymást.

2. táblázat: A Piasky-val kezelt betegeknel előforduló mellékhatások összefoglalása

MedDRA szervrendszer	Mellékhatások (MedDRA)	Gyakorisági kategória
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Felső légúti fertőzés	Nagyon gyakori
	Pneumonia	Gyakori
	Légúti fertőzés	
	Húgyúti fertőzés	
	Nasopharyngitis	
	Sepsis	Nem gyakori
	Septicus sokk	
	Bacteriaemia	
	Pyelonephritis	
Immunrendszeri betegségek és tünetek	III-as típusú immunkomplex mediált reakció*	Nagyon gyakori
	Túlérzékenység	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom	Gyakori
	Hasmenés	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia	Nagyon gyakori
	Asthenia	Gyakori
	Kimerültség	
	Az injekció beadási helyén kialakuló reakció	Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúzióval összefüggő reakció	Nagyon gyakori
	Injekcióval összefüggő reakció	Gyakori

* A III-as típusú immunkomplex mediált reakció (más néven III-as típusú immunkomplex reakció) azokra a betegekre korlátozódik, akik egy másik C5-gátlóról krovalimabra vagy krovalimabról egy másik C5-gátlóra lettek áttállítva. A III-as típusú immunkomplex reakciók gyakoriságáról egy más C5-gátlóval végzett kezeléssel krovalimabra áttállított, N = 201 betegből álló alcsoport vizsgálata alapján számoltak be, ahol a gyakorisági arányok kiszámításánál az N = 201 beteg nevezőként szerepelt. Lásd alább.

Kiválasztott mellékhatások leírása

III-as típusú immunkomplex reakciók (lásd 4.4 és 4.5 pont)

A III. fázisú vizsgálatokban az ekulizumab- vagy ravulizumab-kezelésről krovalimab-kezelésre váltó betegek 19,4%-ánál (201 betegből 39-nél) jelentkezett III-as típusú immunkomplex reakció (III. típusú immunkomplex mediált reakció). Ezen 39 beteg közül 2-nél lépett fel egy második, III-as típusú immunkomplex reakció a krovalimab-kezelés felfüggesztése és a ravulizumabra való áttérés után. A leggyakrabban jelentett jelek és tünetek az arthralgia és a bőrkiütés voltak, az egyéb jelentett tünetek között pedig a pyrexia, fejfájás, myalgia, hasi fájdalom, asthenia/fáradtság és axonalis neuropathia szerepelt. Az ekulizumab- vagy ravulizumab-kezelésről krovalimab-kezelésre áttért betegeknel a III-as típusú immunkomplex reakció megjelenéséig eltelt medián idő 1,6 hét volt (tartomány: 0,7–4,4 hét), és a betegek 5,1%-ánál (39-ből 2-nél) a III-as típusú immunkomplex reakció kialakulásáig eltelt idő meghaladta a 4 hetet. A III-as típusú immunkomplex-reakcióval járó esetek többsége átmeneti volt, medián időtartamuk 1,7 hét volt (0,4–34,1 hét). A betegek többségénél 1. vagy 2. fokozatú esemény

jelentkezett (a 39 betegből 23-nál), a 3-as fokozatú események pedig a krovalimabbal kezelt, ekulizumabról vagy ravulizumabról áttért betegek 8%-át (a 39-ből 16-ot) érintették. A legtöbb esemény a krovalimabbal végzett vizsgálati kezelés megváltoztatása nélkül rendeződött.

A COMPOSER vizsgálatban az ekulizumabról krovalimabra átállított 26 beteg közül 2 betegnél jelentettek 1-1, III-as típusú immunkomplex reakcióra utaló nemkívánatos eseményt. Ezek az események enyhék/mérsékelték voltak és nem voltak súlyosak. Egy további betegnél enyhe, III-as típusú immunkomplex reakció alakult ki a krovalimab-kezelés felfüggesztése és egy másik C5-gátlóra való átállítást követően.

Immunogenitás

Az ADA státusz két randomizált, III. fázisú vizsgálatban (COMMODORE 1 és COMMODORE 2) valamint egy egykarú, III. fázisú vizsgálatban (COMMODORE 3), 392 betegen volt értékelhető. A 392 beteg közül 118 (30,1%) volt ADA-pozitív. Az immunogenitással tipikusan összefüggő mellékhatások (mint például infúzióval összefüggő reakciók, beadás helyén fellépő reakciók vagy túlérzékenység) gyakoriságában nem figyeltek meg különbséget ADA-pozitív és ADA-negatív betegek között (lásd 5.1 pont).

Az expozíció és a hatásosság csökkenését okozó immunogenitás

A betegeknél olyan ADA-k alakulhatnak ki, amelyek befolyásolhatják a krovalimab-expozíciót. Az ADA státusz szempontjából értékelt 392 beteg közül 23 betegnél (5,9%) figyelték meg az expozíció részleges vagy teljes megszűnését az ADA megjelenésével összefüggésben; közülük 17 betegnél (4,3%) a farmakológiai aktivitás elvesztését figyelték meg, amely egybeesik az expozíció elvesztésével, beleértve a hatásosság elvesztését jelentő haemolysis kontroll tartós elvesztését 7 betegnél (1,8%).

A hatásosság elvesztésének klinikai jelei esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni (lásd 4.4 pont).

Infúzióval és injekcióval összefüggő reakciók

A III. fázisú vizsgálatokban a krovalimabbal kezelt betegek 10,2%-ánál jelentkezett infúzióval összefüggő reakció. A leggyakrabban jelentett jelek és tünetek a fejfájás (7,1%), kiütés (0,8%), szédülés (0,8%), hasi fájdalom (0,5%), erythema (0,5%), hányinger (0,5%), láz (0,5%) és paraesthesia (0,3%) voltak. Az összes jelentett esemény 1–2. fokozatú volt.

A III. fázisú vizsgálatokban a krovalimabbal kezelt betegek 8,4%-ánál jelentkezett injekcióval összefüggő reakció. A leggyakrabban jelentett jelek és tünetek a fejfájás (2,5%), erythema az injekció helyén (1,0%), fájdalom az injekció helyén (1,0%) és kiütés az injekció helyén (1,0%) voltak. Az események többsége 1–2. fokozatú volt.

Tokos baktériumok általi fertőzések

Hatásmechanizmusa alapján a krovalimab alkalmazása potenciálisan növelheti a fertőzések, különösen a tokos baktériumok, köztük a *Streptococcus pneumoniae*, a *Neisseria meningitidis* A, C, W, Y és B típusa, valamint a *Haemophilus influenzae* (lásd 4.4 pont) általi fertőzések kockázatát.

A III. fázisú vizsgálatokban tokos baktériumokkal kapcsolatban *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (közelebbről nem meghatározott), *Haemophilus influenzae* és *Neisseria subflava* fertőzéseket jelentettek, amelyek közül az utóbbi okozott bacteriaemia mellékhatást egy betegnél.

Gyermekek és serdülők

A COMMODORE 1, COMMODORE 2 és COMMODORE 3 vizsgálatokba bevont, 12, 40 kg-nál nagyobb testtömegű (13–17 éves), PNH-ban szenvedő gyermek és serdülő betegnél a biztonságossági profil hasonlóan bizonyult a felnőtt PNH-ban szenvedő betegeknél megfigyelthez. Gyermekek és

serdülő PNH-ban szenvedő betegeknél a krovalimabbal összefüggő mellékhatások a felső légúti fertőzés, a húgyúti fertőzés (16,7%), a kimerültség (16,7%), a láz (16,7%), a fejfájás (8,3%), az infúzióval összefüggő reakciók (8,3%) és az injekcióval összefüggő reakciók (8,3%) voltak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén a betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani, hogy nem jelentkeznek-e rajtuk mellékhatások jelei vagy tünetei, és megfelelő tüneti kezelést kell kezdeni.

5 FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív szerek, komplement gátlók, ATC-kód: L04AJ07

Hatásmechanizmus

A krovalimab rekombináns humanizált immunglobulin G1 (IgG1)-alapú monoklonális antitest, amely specifikusan kötődik a komplementrendszer 5-ös komponenséhez (C5), gátolva annak C5a-ra és C5b-re történő hasadását, és ezáltal megakadályozva a membrán-támadás komplex (MAC) képződését. A krovalimab a terminális komplement-aktivitás gátlását okozza. A PNH-ban szenvedő betegeknél a krovalimab gátolja a terminális komplement által mediált intravasculáris haemolysist.

Farmakodinámiás hatások

PNH-ban szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatokban a krovalimab-kezelést követően a terminális komplement-aktivitás koncentrációfüggő gátlását figyelték meg. A terminális komplement-aktivitás (CH50, liposzóma immunoassay [LIA] módszerrel mérve) gátlása azonnal kialakult az első krovalimab-infúzió végére, és általában a krovalimab-kezelés időtartama alatt fennmaradt. Hasonlóképpen az átlagos szabad C5-koncentráció a kiindulási értékhez képest alacsony szintre (< 0,0001 g/l) csökkent, és alacsony maradt a kezelés teljes időtartama alatt.

A szabad C5 és CH50 szintek hasonlóak voltak a krovalimabbal kezelt gyermekeknél és serdülőknél, valamint felnőtteknél.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A krovalimab biztonságosságát és hatásosságát PNH-ban szenvedő betegek esetében egy III. fázisú non-inferior vizsgálatban értékelték (COMMODORE 2, BO42162), és két további, III. fázisú vizsgálat (COMMODORE 3, YO42311 és COMMODORE 1, BO42161) klinikai bizonyítékaival támasztották alá.

Valamennyi III. fázisú vizsgálatban a betegeket vagy a kezelés megkezdése előtt 3 éven belül, vagy a krovalimab-kezelés megkezdése után 7 napon belül be kellett oltani *Neisseria meningitidis* ellen. A krovalimab-kezelés megkezdése előtt vagy a vizsgálat megkezdése után 2 héten belül beoltott betegek a Piaskey-kezelés megkezdésétől kezdve megfelelő profilaktikus antibiotikumot kaptak, legalább 2 héttel a vakcináció utánig (a súlyos meningococcus-fertőzéssel kapcsolatos figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket lásd a 4.4 pontban). Azokat a betegeket, akiknek az anamnézisében a szűrést

megelőző 6 hónapban és a vizsgálati készítmény adagolásának kezdetéig *Neisseria meningitidis*-fertőzés szerepelt, kizárták a vizsgálatból.

A betegeket akkor is kizárták a vizsgálatból, ha anamnézisükben allogén csontvelő-átültetés szerepelt.

A krovalimabot III. fázisú vizsgálatokban alkalmazták, a 4.2 pontban javasolt dózisnak megfelelően. A vizsgálok megítélése szerint abban az esetben, ha a betegnél PNH jelei és tünetei jelentkeztek, az intravénásan alkalmazott 340 mg-os krovalimab mentődózis alkalmazása megengedhető volt; ezeket a vizsgálatokat azonban nem úgy tervezték, hogy a mentődózis krovalimab hatásosságára gyakorolt hatásának értékelésére lehetőséget adjanak. Az ekulizumabot a helyi alkalmazási előírás szerint alkalmazták, vagy olyan országban, ahol a kereskedelmi forgalomban nem elérhető az ekulizumab (COMMODORE 2), 600 mg ekulizumabot adtak intravénásan hetente egyszer az első 4 hétben, amit 2 hetente 900 mg követett. Az ekulizumab mentődózis alkalmazása nem volt megengedett a vizsgálatban.

A III. fázisú vizsgálatok egy 24 hetes elsődleges kezelési periódusból álltak, amelyet követően a betegeknek lehetőségük volt folytatni/átterni a krovalimab-kezelésre egy kiterjesztési szakasz erejéig.

Komplement gátlókkal korábban nem kezelt, PNH-s betegeknél végzett vizsgálat

COMMODORE 2 (BO42162 vizsgálat)

A COMMODORE 2 egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív-kontrollos, multicentrikus klinikai vizsgálat volt, melynek célja a krovalimab hatásosságának és biztonságosságának értékelése az ekulizumabbal összehasonlítva PNH-ban szenvedő, komplement-gátlókkal korábban nem kezelt betegeknél. 204 beteg (testtömeg ≥ 40 kg) 2:1 arányú randomizálására került sor krovalimabbal ($n = 135$) vagy ekulizumabbal ($n = 69$) történő kezelésre. A vizsgálatba ezen felül 6 gyermek- és serdülőkorú (< 18 éves és ≥ 40 kg testtömegű) beteget vontak be leíró kezelési karba krovalimab-kezelésre (lásd 5.1 pont). A beválasztott betegeknél a szűréskor a betegség aktivitása nagy volt, amit az LDH-szint normál érték felső határának (ULN) $\geq 2\times$ -ese, valamint az elmúlt 3 hónapban a PNH-val kapcsolatos egy vagy több jel vagy tünet jelenléte mutatott: fáradtság, haemoglobinuria, abdominalis fájdalom, légszomj (dyspnoe) anaemia (haemoglobin < 10 g/dl), jelentős nemkívánatos vascularis esemény (beleértve a thrombosit), dysphagia vagy erectilis dysfunctio az anamnézisben; vagy vörösvértest-koncentráció (pRBC) PNH miatti transzfúziója.

A randomizációt a legfrissebb LDH-érték ($\geq 2 - \leq 4 \times$ ULN, vagy $> 4 \times$ ULN) és a transzfúziós anamnézis (a randomizációt megelőző 6 hónapban beadott $0, > 0 - \leq 6$ vagy > 6 pRBC egység) alapján rétegezték; a megfelelő rétegzési kategóriákat a kezelési karok között kiegyensúlyozták.

A randomizált vizsgálati populáció demográfiai és kiindulási jellemzői általában hasonlóak voltak a kezelési karok között, és ezeket a 3. táblázat mutatja be.

3. táblázat: A COMMODORE 2 vizsgálat (randomizált populáció) demográfiai és kiindulási értékei

Paraméterek	Krovalimab (N = 135)	Ekulizumab (N = 69)
Életkor (év) a PNH diagnózis idején		
Átlag (SD)	35,8 (15,5)	37,4 (16,4)
Medián (Tartomány)	31,0 (11,5 – 74,7)	32,1 (11,2 – 76,8)
Életkor (év) a vizsgálati kezelés első alkalmazásakor*		
Átlag (SD)	40,5 (15,2)	41,9 (16,0)
Medián (Tartomány)	36,0 (18 – 76)	38,0 (17 – 78)
< 18 év (n, %)	0	2 (2,9%)
18 – 64 év (n, %)	122 (90,4%)	58 (84,1%)
≥ 65 év (n, %)	13 (9,6%)	9 (13,0%)

Paraméterek	Krovalimab (N = 135)	Ekulizumab (N = 69)
Testtömeg 40 < 100 kg (n, %) ≥ 100 kg (n, %)	131 (97,0%) 4 (3,0%)	66 (95,7%) 3 (4,3%)
Nem Férfi (n, %) Nő (n, %)	77 (57,0%) 58 (43,0%)	35 (50,7%) 34 (49,3%)
Kiindulási LDH-szint (normál érték felső határa) Medián (Tartomány)	7,0 (2,0 – 16,3)	7,7 (2,0 – 20,3)
A pRBC transzfúzió anamnézise a szűrést megelőző 12 hónapban Igen (n, %)	103 (77,4%)	50 (73,5%)
A szűrést megelőző 12 hónapban transfundált pRBC- egységek Medián (Tartomány)	3,8 (0 – 43,5)	3,0 (0 – 41,0)
Teljes PNH granulocyt klón méret (%) Medián (Tartomány)	91,4 (5,8 – 100)	93,6 (6,8 – 99,9)
Teljes PNH monocyt klón méret (%) Medián (Tartomány)	90,9 (42,5 – 99,9)	95,1 (41,5 – 99,9)
Teljes PNH erythrocyt klón méret (%) Medián (Tartomány)	25,3 (3,5 – 96,0)	44,6 (0,1 – 88,9)
Kiindulási hemoglobinszintek (g/l) Medián (IQR)	85,0 (77,0 – 93,0)	87,0 (81,0 – 97,0)
Az anamnézisben szereplő anaemia aplastica Igen (n, %)	53 (39,3%)	26 (37,7%)
Myelodysplasiás syndroma anamnézise Igen (n, %)	6 (4,4%)	6 (8,7%)
Az anamnézisben szereplő jelentős nemkívánatos vascularis esemény (MAVE) Igen (n, %)	21 (15,6%)	10 (14,5%)
A vizsgálat megkezdésekor alkalmazott gyógyszerek** Véralvadásgátlók (n, %) Szteroidok (n, %) Immunszuppresszív terápia, (n, %)	35 (25,9%) 46 (34,1%) 23 (17,0%)	17 (24,6%) 25 (36,2%) 13 (18,8%)
A PNH-val összefüggő jelek vagy tünetek a szűrés előtti 3 hónap során Hasi fájdalom Anaemia Dysphagia Erectilis dysfunctio Kimerültség Haemoglobinuria MAVE (a thrombosit is beleértve) Légszomj (dyspnoe)	21 (15,6%) 109 (80,7%) 8 (5,9%) 13 (9,6%) 113 (83,7%) 79 (58,5%) 9 (6,7%) 29 (21,5%)	11 (15,9%) 57 (82,6%) 2 (2,9%) 4 (5,8%) 63 (91,3%) 45 (65,2%) 5 (7,2%) 14 (20,3%)

Megjegyzés: IQR = interkvartilis tartomány.

* Két serdülő beteget (mindkettő 17 éves) randomizáltak az ekulizumab karba a különálló, a leíró gyermek- és serdülő kar megnyitása előtt. Mindkét betegnél az elsődleges kezelési periódus befejezése utáni kiterjesztési szakaszban váltottak krovalimabra; az egyik beteg még mindig 18 évnél fiatalabb volt, míg a másik beteg az első krovalimab-kezelés idején lett 18 éves. Lásd alább „Gyermekek és serdülők”

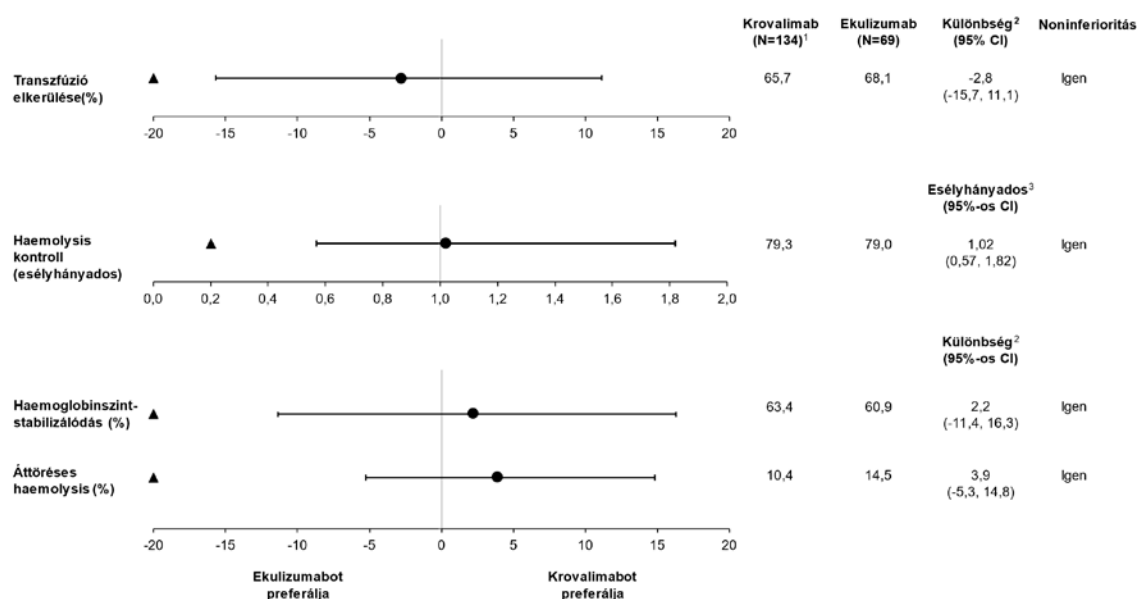
** Azokat a gyógyszereket foglalja magában, amelyeket a vizsgálati kezelés megkezdése előtt kezdtek el alkalmazni, és alkalmazásukat a vizsgálat megkezdése előtt befejezték vagy a vizsgálat megkezdésekor még folyamatban voltak.

A vizsgálat elsődleges célja a krovalimab ekulizumabhoz viszonyított hatásosságának értékelése volt, a következő, együttes elsődleges végpontok non-inferioritási (NI) értékelése alapján: haemolysis kontroll, az 5. héttől a 25. hétig terjedő időszakban a normál érték felső határának legfeljebb 1,5-szörösét elérő LDH-jú betegek átlagos arányával mérve; és azon betegek aránya, akiknél a transzfúzió elkerülése megvalósult – ami a meghatározás szerint a pRBC-transzfúziómentes betegek aránya a

kiindulástól a 25. hétig. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott az áttöréses haemolysisben szenvedő betegek aránya, a stabilizált haemoglobint mutató betegek aránya és a fáradtság változása a kiindulástól a 25. hétig (a krónikus betegség terápiajának funkcionális felmérésére szolgáló FACIT [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy]–Fáradtság skála szerint mérve).

A krovalimabnak az ekulizumabhoz viszonyított non-inferioritását tapasztalták mind a haemolysis-kontroll és transzfúzió-elkerülés együttes elsődleges végpontjai, mind pedig a haemoglobinstabilizáció és az áttöréses haemolysis másodlagos végpontjai tekintetében (1. ábra). A 2. ábra ismerteti azon betegek arányát a kiindulástól a 25. hétig, akiknél az LDH $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ volt.

1. ábra: Együttes elsődleges és másodlagos végpont eredmények (COMMODORE 2 vizsgálat, elsődleges elemzési populáció)



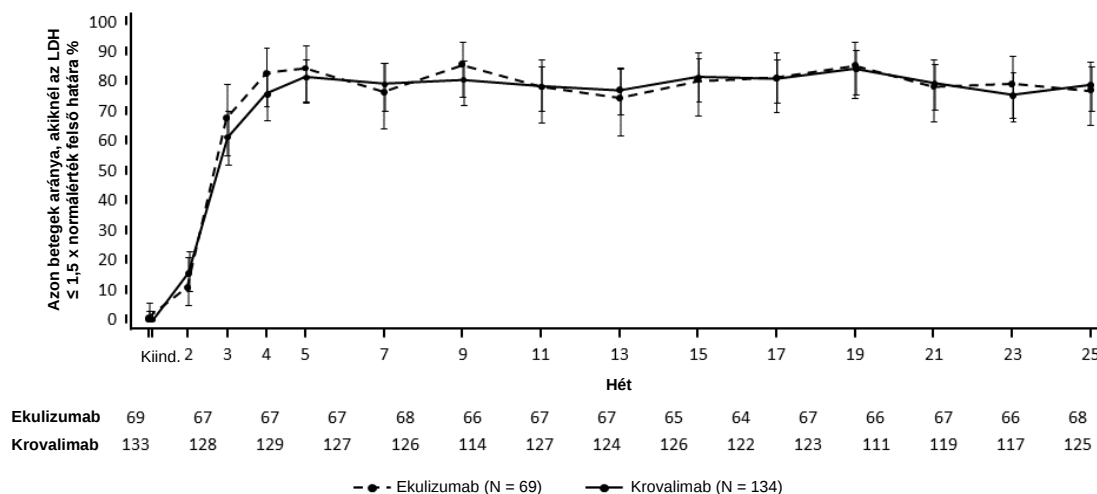
Megjegyzés: A háromszögek a non-inferioritási határértéket, a körök pedig pontbecsléseket jelölnek. CI = konfidenciaintervallum.

¹ Egy krovalimabra randomizált betegnél a kiindulás utáni LDH-érték nem volt jelentve, és így nem került bele az elsődleges hatásossági elemzésbe sem.

² A transzfúzió-elkerülés és a hemoglobinstabilizálás esetében a különbséget a krovalimab ekulizumabbal csökkentett súlyozott különbsége alapján számítják. Az áttöréses hemolízis esetében a különbséget az ekulizumab krovalimabbal csökkentett súlyozott különbsége alapján számítják.

³ Az esélyhányados kiszámítása: krovalimab esetén megfigyelt esély osztva az ekulizumab esetén megfigyelt eséllyel

2. ábra: $A \leq 1,5 \times$ a normál érték alsó határát mutató, LDH-ban szenvedő betegek aránya a kiindulástól a 25. hétig, 95%-os CI-vel (COMMODORE 2, elsődleges elemzési populáció)



Komplement C5-gátló terápiával már kezelt PNH-s betegek vizsgálatai

COMMODORE 1 (BO42161-es vizsgálat) – ekulizumabról áttérő, randomizált betegek

A COMMODORE 1 egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrolllos, multicentrikus klinikai vizsgálat volt, amelyben a krovalimab biztonságosságát, farmakodinámiáját, farmakokinetikáját és feltáró jellegű hatékonyságát értékelték egy másik komplementer C5-gátló terápiáról átállított betegeknek. A vizsgálat elsődleges célja a biztonságosság értékelése volt (lásd 4.8 pont). Nyolcvankilenc beteget randomizáltak 1:1 arányban krovalimabra ($n = 45$) vagy ekulizumabra ($n = 44$). A betegek akkor voltak bevonhatóak a randomizált karokba, ha az ekulizumab jóváhagyott dózisairól álltak át, és a szűréskor volt haemolysis kontrolljuk, amit az LDH-szint $\leq 1,5 \times$ normálérték felső határaként határoztak meg. A betegeket kizárták a vizsgálatból, ha a vizsgálati készítmény első beadását megelőző 6 hónapban jelentős nemkívánatos vascularis esemény (MAVE) következett be náluk. A randomizációt a beteg transzfúziós anamnézise alapján rétegezték (attól függően, hogy a beteg a randomizációt megelőző 12 hónapon belül kapott-e pRBC-transzfúziót).

A randomizált vizsgálati populáció demográfiai és kiindulási jellemzői hasonlóak voltak a kezelési karok között. A krovalimab átlagos LDH-értéke a kiinduláskor $1,01 \times$ normálérték felső határa (tartomány: 0,6–1,7), az ekulizumab átlagos LDH-értéke $0,96 \times$ normálérték felső határa (tartomány: 0,7–1,9) volt. Azon betegek aránya, akiknek az anamnézisében a szűrés megelőző 12 hónapban transzfúzió szerepelt, 22,7% volt a krovalimab karban és 25% az ekulizumab karban, ahol a transzfúziós pRBC átlagos (SD) értéke 1,6 (3,7), illetve 2,3 (5,4) egység volt a krovalimab, illetve az ekulizumab karokban. A vörösvértestek, a monociták és a granulociták teljes PNH-klónméretének kiindulási mediánja (tartomány) a krovalimabot kapó karon és az ekulizumabot kapó karon sorrendben a következők szerint alakult: 44,6% (2,6 – 100) ill. 54,2% (1,3 – 100), 88,6% (13,8 – 100) ill. 96,4% (7,6 – 99,9), valamint 88,1% (5,2 – 100) ill. 95,7% (7,9 – 99,9).

A 89 randomizált beteg közül a hatásosságot feltáró jelleggel 76 olyan beteg esetében értékelték ($n = 39$ krovalimab és $n = 37$ ekulizumab esetében), akiket az elsődleges elemzéshez meghatározott cut-off időpont előtt legalább 24 héttel vontak be a vizsgálatba. Összességében a feltáró hatásossági végpontok eredményei azt mutatták, hogy az ekulizumabról krovalimabra áttérő betegeknek a betegség kontrollja fennmaradt. A kiindulási értéktől a 25. hétig a haemolysis kontrollt fenntartó betegek átlagos aránya 92,9% [95%-os CI: 86,6; 96,4] volt a krovalimabra randomizált betegeknek és 93,7% [95%-os CI: 87,3; 97,0] az ekulizumabra randomizált betegeknek. A transzfúzió elkerülését a krovalimabra randomizált betegek 79,5%-ánál [95%-os CI: 63,1; 90,1], míg az ekulizumabra randomizált betegek 78,4%-ánál (95%-os CI: 61,3; 89,6) figyelték meg.

COMMODORE 1 (BO42161 vizsgálat) és COMMODORE 2 (BO42162 vizsgálat) – kezelést váltó, klinikailag stabil betegek

Klinikailag stabil, ekulizumabról áttérő betegektől származó alátámasztó adatokról a COMMODORE 1 és a COMMODORE 2 vizsgálatban is beszámoltak (25, illetve 29 olyan betegnél, akiket értékelni lehetett a hatásosság vonatkozásában) olyan betegeknél, akiket legalább 24 hétig ekulizumabbal kezeltek az elsődleges kezelési időszak során, és a krovalimabra való áttérés alkalmával az LDH-értékük $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ volt.

A hatásosságot azoknál a betegeknél értékelték, akik legalább 24 héten keresztül kaptak krovalimabot (vagy abbahagyták a kezelést annak 24. hete előtt). A kezelést váltó, klinikailag stabil és a kezelésváltás időpontjától a kezelésváltás utáni 25. hétig a haemolysis kontrollját fenntartó betegek átlagos aránya a COMMODORE 1 vizsgálatban 98,7% [95%-os CI: 96,2; 99,5], a COMMODORE 2 vizsgálatban pedig 95,3% [95%-os CI: 89,5; 97,9] volt. A transzfúziót a kezelést váltó, klinikailag stabil betegek 80,0%-a [95%-os CI: 58,70; 92,39], illetve 86,2%-a [95%-os CI: 67,43; 95,49] kerülte el. Ezek az ekulizumabról áttérő, klinikailag stabil betegeknél meghatározott eredmények összhangban vannak azokkal az eredményekkel, amelyeket a COMMODORE 1 elsődleges kezelési időszakában a randomizált, ekulizumabról áttérő betegeknél értek el.

Továbbá a COMMODORE 1 vizsgálat nem randomizált vizsgálati karján a 19 klinikailag stabil, ravulizumabról áttérő beteg 95,8%-ánál [95%-os CI: 89,11; 98,43] fennmaradt a haemolysis kontrollja, 57,9%-a [95%-os CI: 33,97; 79,88] pedig elkerülte a transzfúziót a kiindulástól a 25. hétig.

Immunogenitás

Mint minden terápiás céllal alkalmazott fehérje esetében, itt is fennáll a krovalimabra adott immunválasz lehetősége.

Az immunogenitási vizsgálatok eredményei nagymértékben függenek számos tényezőtől, beleértve a vizsgálat érzékenységet és specificitását, a vizsgálat módszerét, a minta kezelését, a mintavétel időzítését, az együtt alkalmazott gyógyszereket és az alapbetegséget. Ezen okok miatt félrevezető lehet a krovalimabbal szembeni antitestek előfordulási gyakoriságát más készítményekkel szembeni antitest-gyakoriságokkal összehasonlítani.

A COMMODORE 2 III. fázisú vizsgálatban a krovalimabot kapó, korábban nem kezelt betegek 35,0%-ánál (49/140), illetve a más C5-gátlóról krovalimabra átálló betegek 38,2%-ánál (26/68) figyeltek meg a kezelés ideje alatt kialakuló gyógyszerellenes antitesteket (ADA). A kiindulás utáni első ADA kialakulásáig eltelt medián időtartam 16,1 hét volt (tartomány: 1,1–72,3 hét), illetve 16,6 hét (tartomány: 2,1–36,3 hét) a korábban nem kezelt, illetve a korábban egy másik C5-gátlóval kezelt betegeknél. A III. fázisú vizsgálatokban a kezeléssel összefüggő ADA előfordulása 35,1% (191-ből 67 beteg), illetve 25,4% (201-ből 51 beteg) volt a korábban nem kezelt betegeknél és azoknál a betegeknél, akik egy másik C5-gátlóval történő kezelésről krovalimabra váltottak át.

A III. fázisú vizsgálatokban az ADA-pozitív betegeknél a medián koncentráció időbeli lefolyása kissé alacsonyabb volt az ADA-negatív betegekhez viszonyítva. Ezen hatás ellenére a koncentráció 100 µg/ml (a teljes terminális komplement-gátlás küszöbértéke) felett maradt az ADA-pozitív betegek több mint 80%-ánál. A legtöbb betegnél az ADA jelenléte nem járt klinikailag jelentős hatással a farmakokinetikára, farmakodinámiára és hatásosságra. Az ADA státusz szempontjából értékelt 392 beteg közül azonban 23 betegnél (5,9%) az expozíció részleges vagy teljes megszűnését figyelték meg az ADA megjelenésével összefüggésben; közülük 17 (4,3%) ADA-pozitív betegnél a farmakológiai aktivitás csökkenése (CH50 vagy szabad C5 alapján) egybeesett az expozíció csökkenésével és hatásosságvesztéssel, ami a tartós haemolysis kontroll elvesztésében nyilvánult meg 7 betegnél (1,8%). Nem találtak bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy az ADA státusz klinikai hatással lenne a Piasky biztonságossági profiljára (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

A COMMODORE 2 (n = 7; 13–17 éves) és COMMODORE 3 vizsgálatban (n = 3; 15–17 éves) krovalimabbal kezelt 10 gyermek és serdülő beteg (testtömeg ≥ 40 kg) esetében volt értékelhető a hatásosság.

Kilenc beteg korábban nem részesült kezelésben, és 1 beteget állítottak át ekulizumabról krovalimabra a kiterjesztési szakaszban. A testtömeg alapján minden gyermek és serdülő beteg ugyanazt a dózist kapta, mint a felnőtt betegek. A 4. hétre mind a 9, korábban nem kezelt beteg elérte a haemolysis kontrollját (definíció szerint az $LDH \leq 1,5 \times$ normálérték felső határa), és 7 betegnél ez minden vizitnél fennmaradt a kiindulástól a 25. hétig; az ekulizumabról krovalimabra átállított beteg a kiterjesztési szakasz 24 hete során fenntartotta a haemolysis kontrollját. A 10 gyermek és serdülő beteg közül hét esetében valósult meg a transzfúzió elkerülése és a haemoglobin-szint stabilizálódása, és a 24 hetes kezelési periódus alatt egyetlen betegnél sem fordult elő áttöréses haemolysis.

Összességében a krovalimab-kezelés hatása a PNH-ben szenvedő gyermekeknél hasonló volt ahhoz, mint amit a PNH-ban szenvedő felnőtteknél figyeltek meg.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Piascopy-val a PNH-ban szenvedő betegek gyermekek és serdülők egy vagy több alcsoportjában végzett vizsgálatok eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően. (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A krovalimab farmakokinetikáját egészséges önkénteseknél és PNH-ban szenvedő betegeknek egyaránt jellemezték. A farmakokinetikát nemlineáris, vegyes hatású farmakokinetikai elemzési módszerekkel jellemezték, amelyek egy 9 egészséges önkéntesből álló, összesített adatbázison alapultak, amelyben 210, illetve 211, korábban nem kezelt beteg vett részt, illetve olyan betegek, akik egy másik C5-gátlóval végzett korábbi kezelésről váltottak át a krovalimabra.

A krovalimab koncentráció–idő lefolyása legjobban kétkompartmentes nyitott modell segítségével írható le, elsőrendű eliminációval és elsőrendű subcutan felszívódási állandóval. A más C5-gátlóval végzett kezelésről krovalimab-kezelésre áttért betegeknek megfigyelt, a clearance-nek az immunkomplexek kialakulása miatti átmeneti növekedésének leírásához egy további, idővel változó, az idővel exponenciálisan csökkenő clearance paramétert vezettek be. Egyensúlyi állapotban az expozíció várhatóan hasonló a korábban nem kezelt és a kezelést váltó betegeknek.

Felszívódás

Az abszorpció sebessége állandó a becslések szerint $0,126 \text{ nap}^{-1}$ [CV%: 38,3]. Subcutan adagolást követően a biohasznosulás 83,0% volt [CV%: 116].

Eloszlás

A központi eloszlási térfogatot 3,23 literre [CV%: 22,4], a perifériás eloszlási térfogatot pedig 2,32 literre becsülték [CV%: 70, 6].

A csekély eloszlási térfogat azt jelzi, hogy a krovalimab valószínűleg főleg a szérumban és/vagy az érben gazdag szövetekben oszlik el.

Biotranszformáció:

A krovalimab metabolizmusát közvetlenül nem vizsgálták. Az IgG-antitestek főként lysosomal proteolízissel bontódnak le, majd a szervezetből eliminálódnak vagy újra felhasználódnak.

Elimináció

A clearance-et 0,0791 l/napra becsülték [CV%: 20,6]. A krovalimab terminális felezési idejét 53,1 napra becsülték [CV%: 39,9], amely hosszabb, mint más humanizált IgG-antitesteké. Ez a hosszú felezési idő összhangban van a krovalimab újrahatszorosulási tulajdonságaival.

Különleges betegcsoportok

Speciális populációkban nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat krovalimabbal. A testtömeg szignifikáns kovariánsnak bizonyult, az eloszlási térfogatok és clearance-ek növekedtek, a krovalimab-expozíció pedig a testtömeg növekedésével csökkent. Ezért a krovalimab adagolása a beteg testtömegén alapul (lásd 4.2 pont).

Miután a testtömeget is felvették a modellbe, a PNH-ban szenvedő betegek populációs farmakokinetikai elemzése azt mutatta, hogy az életkor (13–85 év) és a nem jelentősen nem befolyásolta a krovalimab farmakokinetikáját. További dózismódosítás nem szükséges.

Kimutatták, hogy a rassz/etnikum nem befolyásolja a krovalimab farmakokinetikáját; bár fekete bőrű betegek vonatkozásán kevés adat áll rendelkezésre, ezért ebben a populációban nem tekinthetők meggyőzőnek.

Idősek

Nem végeztek célzott vizsgálatokat a krovalimab farmakokinetikájának tanulmányozására 65 éves vagy idősebb betegeknél, azonban 46 (10,9%) idős, PNH-ban szenvedő beteget vontak be klinikai vizsgálatokba, köztük 35 beteg 65–74 éves, 10 beteg 75–84 éves és egy beteg 85 évesnél idősebb volt. A PNH klinikai vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy a 65 éves vagy idősebb betegeknél az expozíció hasonló a más korcsoportba tartozó fiatalabb betegekéhez, azonban a 85 éves vagy idősebb betegek vonatkozó korlátozott adatok miatt a krovalimab farmakokinetikája ezeknél az alanyoknál nem ismert.

Veseelégtelenség

Nem végeztek célzott vizsgálatokat a krovalimab farmakokinetikájának tanulmányozására veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, azonban a PNH klinikai vizsgálataiból származó adatok (62 [14,7%] enyhe fokú veseelégtelenségben, 38 [9%] közepes fokú veseelégtelenségben és 4 [1%] súlyos fokú veseelégtelenségben szenvedő beteg) azt mutatják, hogy az expozíció az enyhe, közepes vagy súlyos fokú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél hasonló a veseelégtelenségben nem szenvedő betegekéhez. A PNH klinikai vizsgálatokból azonban csak kevés adat állt rendelkezésre súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek vonatkozásán.

Májelégtelenség

Májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem végeztek célzott vizsgálatokat, azonban a PNH klinikai vizsgálatokból származó adatok azt mutatják, hogy a glutamát-piruvát-transzamináz szintje alapján enyhe fokú májelégtelenségben (46 [11%]) szenvedő betegek expozíciója hasonló a májelégtelenségben nem szenvedő betegekéhez. Korlátozott mennyiségű farmakokinetikai adat állt rendelkezésre közepes fokú (0 [0%]) vagy súlyos (1 [0,23%]) májelégtelenséggel élő, PNH-ban szenvedő betegek esetén, ezért a közepes vagy súlyos fokú májelégtelenség hatása a krovalimab farmakokinetikájára nem ismert, és adagolási javaslat nem adható (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A PNH klinikai vizsgálatokból származó, 12 gyermek és serdülő betegre (13–17 éves) vonatkozó adatok azt mutatják, hogy a 12 éves vagy annál idősebb, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermek és serdülő beteg esetén az expozíció összevethető a felnőtt betegekével.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – ismételt adagolású dózistoxicitási (beleértve a biztonságossági farmakológiai végpontokat), valamint a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a krovalimab-kezelés során humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Genotoxicitás

A krovalimab genotoxikus potenciáljának megállapítására nem végeztek célzott vizsgálatokat.

A monoklonális antitestek várhatóan nem lépnek közvetlen kölcsönhatásba a DNS-sel vagy más kromoszómaanyagokkal.

Karcinogenitás

A krovalimab karcinogén potenciáljának megállapítására nem végeztek vizsgálatokat. A farmakodinámiás hatásokkal kapcsolatos rendelkezésre álló bizonyítékok és az állatoknál nyert toxikológiai adatok értékelése nem utal arra, hogy a krovalimab karcinogén potenciállal rendelkezne.

Reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitás

A krovalimab ismételt adása vemhes cynomolgus majmoknak a vemhesség ideje alatt nem okozott anyai toxicitást, és nem befolyásolta a terhesség kimenetelét. A 6 hónapos postnatalis periódus alatt nem figyeltek meg a csecsemők életképességére, növekedésére és fejlődésére gyakorolt hatást.

Termékenység

Nem figyeltek meg a női vagy férfi reprodukzív szervekre gyakorolt hatást cynomolgus majmokon a krovalimab legfeljebb 6 hónapon keresztül történő ismételt alkalmazását követően. A krovalimabbal külön, állatokon végzett termékenységi vizsgálatokat nem végeztek.

6 GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

hisztidin
aszparaginsav
arginin-hidroklorid
poloxamer 188
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üvegek

3 év.

Beadás előtt a fel nem bontott Piasky injekciós üvegek szükség esetén szobahőmérsékleten, hűtőszekrényen kívül tárolhatók, majd visszahelyezhetők a hűtőszekrénybe. Ha a hőmérséklet a 2 °C – 8 °C tartományon kívül esik, a bontatlan injekciós üveg a dobozában legfeljebb 30 °C-on, összesen legfeljebb 7 napig tárolható. Meg kell semmisíteni, amennyiben 7 napnál hosszabb ideig szobahőmérsékleten, hűtőszekrényen kívül tárolták.

Hígított oldat intravénás infúzióhoz

Mikrobiológiai szempontból, hacsak a hígításhoz felhasznált módszer ki nem zárja a mikrobiális kontamináció kockázatát, a hígított, intravénás infúzióhoz való oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, az elkészített oldat tárolási idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős.

Ha a hígított oldatot ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között készítik el, a gyógyszer hűtőszekrényben 2 °C és 8 °C között, illetve szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) tárolható. Az elkészített oldatos infúzió részletes tárolási körülményeit, a felhasznált infúziós zsákok típusától függően, a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat: Az aszeptikus körülmények között elkészített oldatos infúzió tárolási feltételei

Infúziós zsákok	Tárolási feltételek
PO/PE/PP	2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten, fénytől védve legfeljebb 30 nap, szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on), környezeti fényviszonyok mellett legfeljebb 24 óra. Közvetlen napfénytől védve tartandó.
PVC	2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten, fénytől védve legfeljebb 12 óra, szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on), környezeti fényviszonyok mellett legfeljebb 12 óra. Közvetlen napfénytől védve tartandó.

poliolefinek (PO), polietilén (PE), polipropilén (PP), polivinil-klorid (PVC)

Hígítatlan oldat subcutan injekcióhoz

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásig az eltartási idő és a tárolási körülmények a felhasználó felelőssége, amely általános esetben 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

Ha a Piasky-t ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között viszik át az injekciós üvegből a fecskendőbe, a védőkupakkal ellátott fecskendőben lévő gyógyszer hűtőszekrényben 2 °C és 8 °C között, fénytől védve 14 napig, szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on), környezeti fényviszonyok mellett legfeljebb 24 órán át tárolható.

A Piasky oldatot a közvetlen napsugárzástól óvni kell.

6.4 Különleges tárolási előírások

Bontatlan injekciós üvegek

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A hígított oldatos intravénás infúzió és a hígítatlan oldatos subcutan injekció tárolási körülményeit lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Oldatos injekció/infúzió 2 ml-es, egyszer használatos (I-es típusú üveg) injekciós üvegben, dugóval (gumi) és kupakkal (alumínium).

Minden doboz egy injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Piasky injekciós üveg kizárólag egyszeri használatra szolgál.

A Piasky hígítva intravénás infúzióhoz, hígítatlanul subcutan injekcióhoz használatos.

Alkalmazás előtt a Piasky-t szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nincsenek-e benne részecskék vagy elszíneződés. A Piasky tiszta vagy erősen opálos, és csaknem színtelen vagy barnássárga színű oldat. A Piasky-t meg kell semmisíteni, ha a gyógyszer zavarosnak, elszíneződöttnek látszik vagy részecskéket tartalmaz.

Intravénás alkalmazás

A Piasky-t egészségügyi szakembernek kell elkészítenie aseptikus eljárással. A Piasky-oldatot beadás előtt 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval kell hígítani. A beadás során 0,2 µm-es belső szűrőt kell használni az infúziós szereléssel együtt.

Intravénás alkalmazás esetén egy erre a célra szolgáló infúziós szerelést kell használni.

Hígítás

1. Szívja fel a szükséges mennyiségű Piasky-t az injekciós üvegből (lásd 5. táblázat) egy steril fecskendő segítségével, és hígítsa az infúziós zsákba. Több injekciós üveget kell használni, hogy a kívánt mennyiségű Piasky-t az infúziós zsákhoz lehessen adni. Az injekciós üvegben maradt, fel nem használt mennyiséget dobja ki.

A Piasky 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúziót tartalmazó infúziós zsákokban történő hígításának a 4–15 mg/ml (hígítás utáni végső koncentráció) tartományban kell lennie.

100 ml vagy 250 ml űrtartalmú intravénás infúziós zsákok használhatók.

5. táblázat: Példa a dózis térfogatának meghatározására

Dózis (mg)	Koncentráció a zsákban (mg/ml)	A Piasky térfogata 0,9%-os nátrium-klorid oldatban* (ml)	Az infúziós zsák mérete (ml)
1000	4	5,9	250
1500	6	8,8	250
1000	10	5,9	100
1500	15	8,8	100

*A 340 mg-os injekciós üveg névleges töltőtérfogata 2,0 ml

2. Lassan felfordítva óvatosan keverje össze az infúziós zsákot. Nem szabad rázni!
3. Vizsgálja meg, hogy az infúziós zsákban vannak-e lebegő részecskék, és ha igen, dobja ki a zsákot.
4. A teljes dózis maradéktalan beadásához át kell öblíteni az infúziós szerelést.

Nem figyeltek meg inkompatibilitást a Piasky és a készítménnyel érintkező, polivinil-kloridból (PVC) vagy poliolefinekből (PO), például polietilénből (PE) és polipropilénből (PP) készült intravénás

infúziós zsákok között. Ezen kívül nem tapasztaltak inkompatibilitást a készítménnyel érintkező PVC-ből, PE-ből, poliuretánból (PU), polibutadiénből (PBD), akrilnitril-butadién-sztirolból (ABS), polikarbonátból (PC) vagy politetrafluoretilénből (PTFE) készült infúziós szerelésekkel vagy infúziós segédanyagokkal.

Az infúziós zsákokra vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

Subcutan alkalmazás

A Piasky-t hígítatlanul kell alkalmazni és aseptikus eljárással kell elkészíteni. A Piasky oldat injekciós üvegből történő felszívásához és subcutan beadásához fecskendőre, transzfertűre és injekciós tűre van szükség.

Minden injekció térfogata 2 ml, ami 340 mg-nak felel meg. Minden injekcióhoz 2 ml-es vagy 3 ml-es fecskendőt kell használni. A 680 mg-os dózist két egymást követő, 340 mg-os subcutan injekció beadásával lehet elérni. Az 1020 mg-os dózist három egymást követő, 340 mg-os subcutan injekció beadásával lehet elérni.

2 ml-es vagy 3 ml-es fecskendő

Kritériumok: steril, egyszer használatos, latexmentes és nem pirogén, átlátszó polipropilén vagy polikarbonát fecskendő Luer-Lock hegygel (ha helyileg nem áll rendelkezésre, Luer Slip hegy használható).

Transzfertű

Kritériumok: rozsdamentes acél, steril, lehetőleg 18 G méretű, egyetlen, körülbelül 45 fokos ferde éllel a tűszúrás által okozott sérülés kockázatának csökkentése érdekében, vagy másik lehetőségként 21G méretű szabványos tű, egyszer használatos, latexmentes és nem pirogén. Javasolt szűrő nélküli transzfertű használata.

Injekciós tű

Kritériumok: hypodermiás tű, rozsdamentes acél, steril, méret: 25 G, 26 G vagy 27 G, hossza 9–13 mm, egyszer használatos, latexmentes és nem pirogén, lehetőleg biztonsági tűvédővel.

Az alkalmazással kapcsolatos további információkat lásd a 4.2 pontban.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

A fecskendők és más éles orvosi eszközök használatát és megsemmisítését illetően szigorúan be kell tartani a következő előírásokat:

- A tűt és fecskendőt soha nem szabad újra használni vagy másokkal megosztani.
- Az összes használt tűt és fecskendőt helyezze éles eszközök tárolására szolgáló (szűrőbiztos, egyszer használatos) tartályba.

7 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

8 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1848/001

**9 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Első engedélyezés dátuma: 2024. augusztus 22.

10 A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának/gyártóinak neve és címe

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Németország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1.
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Kockázatkezelési terv (RMP)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések

A Piasky tagállamonkénti bevezetését megelőzően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási anyagok és az oltási/újraoltási emlékeztető tartalmát és formátumát.

Az oktatóanyagok célja, hogy tájékoztassa az egészségügyi szakembereket a Piasky kockázatairól, valamint arról, hogy megfelelő oltások révén hogyan lehet a biztonsági kockázatokat minimalizálni és kezelni, illetve hogy tájékoztassa a betegeket/gondozókat a kockázatok jeleiről és tüneteiről, a kockázatok jelentkezésekor a legjobb intézkedésekről, és hogy mikor kell sürgősen orvoshoz fordulniuk.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy minden tagállamban, ahol a Piasky-t forgalmazzák, minden egészségügyi szakember és beteg/gondozó, akinek a Piasky-t várhatóan felírják/kiadják és használja, hozzáférjen/megkapja a következő oktatócsomagot:

- Útmutató az egészségügyi szakemberek számára
- Betegeknek/gondozóknak szóló útmutató
- Betegkártya
- Egészségügyi szakembereknek szóló emlékeztető az oltásokról és azok megismétléséről

Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutató információkat tartalmaz a súlyos fertőzésekről, a meningococcus-fertőzésről és a krovalimab PNH-ban szenvedő betegeknél történő alkalmazásának megszakítását követő súlyos haemolysissről, valamint a következőket tartalmazhatja:

- Részletek arról, hogy a megfelelő oltások, megfigyelés és kezelés révén hogyan lehet a biztonságossági kockázatot a lehető legkisebbre csökkenteni
- A betegtanácsadásban közvetítendő legfontosabb üzenetek
- Az esetleges nemkívánatos események kezelésére vonatkozó utasítások
- Megjegyzések a mellékhatások jelentésének fontosságáról

A forgalomba hozatali engedély jogosultja évente figyelmeztetést küld a krovalimabot felíró orvosoknak és/vagy a gyógyszerert kiadó gyógyszerészeknek annak érdekében, hogy a krovalimabot kapó betegek be legyenek oltva (tetra valens vakcina alkalmazásával) *Neisseria meningitidis*-fertőzés ellen.

A betegeknek ill. a gondozóknak szóló útmutató a súlyos fertőzésekről, az infúzióval és injekcióval összefüggő reakciókról, a meningococcus-fertőzésről, valamint a krovalimab PNH-ban szenvedő betegeknél történő alkalmazásának megszakítását követő súlyos haemolysissről közöl információkat, és a következőket tartalmazhatja:

- A kockázatok jeleinek és tüneteinek leírása
- A legjobb eljárás leírása arra az esetre, ha e kockázatok jelei és tünetei jelentkeznek
- Annak leírása, hogy mikor kell egészségügyi szakemberhez fordulni, ha ezen kockázatok jelei és tünetei megjelennek
- Megjegyzések a mellékhatások jelentésének fontosságáról

A betegek kapnak egy kártyát, amelyet mindig magukkal kell hordaniuk, és amely tartalmazza a meningococcus-fertőzések és a súlyos allergiás reakciók fő jeleire és tüneteire vonatkozó információkat, valamint utasításokat a sürgősségi orvosi ellátás igénybevételével kapcsolatban, ha meningococcus-fertőzés tüneteit és/vagy súlyos allergiás reakciókat tapasztalnak.

A betegkártya a beteget kezelő egészségügyi szakembereknek szóló figyelmeztető üzenetet is tartalmaz arra vonatkozóan, hogy a beteg krovalimabot kap.

A betegkártya legfontosabb elemei a következők:

- A meningococcus-fertőzések és a súlyos allergiás reakciók fő jeleinek és tüneteinek leírása
- Annak közlése, hogy a betegkártyát meg kell őrizni a krovalimab utolsó dózisát követően még 11 hónapig

- Annak leírása, hogy mikor kell sürgős orvosi ellátást igénybe venni, amennyiben ezen kockázatok jelei és tünetei megjelennek
- A kezelőorvos elérhetőségei

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
DOBOZ**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Piasky 340 mg oldatos injekció/infúzió
krovalimab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

340 mg krovalimabot tartalmaz 2 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként.
Az oldatos injekció vagy infúzió 170 mg krovalimabot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Hisztidin, aszparaginsav, arginin-hidroklorid, poloxamer 188, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció vagy infúzió
340 mg/2 ml
1 injekciós üveg

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Tilos felrázni!
Intravénás alkalmazásra hígítás után; vagy subcutan alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag egyszer használatos

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Az injekciós üveg a fénytől való védelem érdekében a dobozában tárolandó.

Az eltérő hőmérsékleten történő tárolással kapcsolatos információkat lásd a betegtájékoztatóban.

Hűtőszekrényen kívül történő tárolás esetén minden egyes nap jelöljön be egy négyzetet, és ne haladja meg a 7 napot.

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1848/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

piasky 340 mg/2 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Piasky 340 mg injekció/infúzió
krovalimab
iv. alkalmazás hígítást követően/sc. alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

340 mg/2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Piasky 340 mg oldatos injekció/infúzió krovalimab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztatón kívül orvosa egy **„betegkártyát”** is ad Önnek, amely felsorolja a meningococcus fertőzés és a szepszis tüneteit:

- A kezelés ideje alatt és
- az utolsó Piasky adag beadása után még 11 hónapig mindig tartsa magánál!

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Piasky és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Piasky alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Piasky-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Piasky-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati utasítás

1. Milyen típusú gyógyszer a Piasky és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Piasky?

A Piasky hatóanyaga a krovalimab. A „monoklonális antitesteknek” nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik – ezek olyan fehérjék, amelyeket úgy hoztak létre, hogy a szervezetben egy meghatározott célponthoz kötődjenek. A Piasky-t komplement komponens 5- (C5) gátlónak is nevezik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Piasky?

A Piasky-t a paroxizmális nokturnális hemoglobinúria (PNH) nevű betegség kezelésére használják. A készítményt felnőttek és 12 éves vagy ennél idősebb, 40 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők alkalmazhatják, beleértve azokat a betegeket is, akiknél hemolízis (a vörösvértestek bomlása) és nagy mértékű betegségaktivitásra utaló klinikai tünetek állnak fenn, valamint azokat, akiknek az állapota stabil az elmúlt 6 hónap során végzett C5-gátló kezelést követően.

A PNH hatására az immunrendszer megtámadhatja a szervezet vörösvértesteit, az emiatt fellépő hemolízis pedig a következőkhöz vezethet:

- Vérszegénység (alacsony vörösvértestszám) tünetei, mint fáradtság, alacsony energiaszint és sötét vizelet
- Hasi fájdalom
- Nyelési nehézség
- Erekcio kialakulásának és fenntartásának nehézsége (merevedési zavar)
- A vesék nem működnek megfelelően
- Vértörmépződés olyan tünetekkel, mint az egyik lábszár súlyosbodó duzzanata vagy légszomj még akkor is, amikor a beteg nem végez megerőltető tevékenységet

A PNH-s betegeknek rendszeres vérátömlesztésre lehet szükségük.

Hogyan működik a Piasky

A Piasky hatóanyaga, a krovalimab a szervezet védelmi rendszeréhez, az úgynevezett komplementrendszerhez tartozó komplement 5 (C5) fehérjéhez kötődik. Ennek során gátolja a C5 aktiválódását, ami megakadályozza, hogy az immunrendszer megtámadja és károsítsa a vörösvértesteket, ezzel pedig csökkenti a vörösvértestek lebomlását. Ez segít csökkenteni a PNH tüneteit és a szükséges vérátömlesztések számát.

2. Tudnivalók a Piasky alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Piasky-t

- ha allergiás a krovalimabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha meningococcus-fertőzésben szenved (ez az agyat és a gerincvelőt borító hártyát érintő súlyos fertőzés, amelyet a *Neisseria meningitidis* nevű baktérium okoz és amely a vérárammal terjed);
- ha nem kapott meningococcus elleni védőoltást, kivéve abban az esetben, ha megelőző antibiotikum-kezelésben fog részesülni a védőoltás beadása után még 2 hétig.

Ne alkalmazza a Piasky-t, ha a fentiek közül bármelyik igaz Önre. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a Piasky alkalmazása előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Piasky alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Át fognak adni Önnek és/vagy gondozójának egy, a betegeknek vagy gondozójuknak szóló anyagot, amelyből további információkat lehet megtudni a Piasky-ról.

Súlyos meningococcus-fertőzések

A Piasky fokozhatja a *Neisseria meningitidis* baktérium által okozott meningococcus-fertőzés kockázatát, ugyanis gátolja az immunrendszer egyik alkotóelemét. Ezek súlyos fertőzések lehetnek, például vérmérgezés (szeptikémia) és agyhártyagyulladás (az agyat és a gerincvelőt borító hártya gyulladása).

- Haladéktalanul tájékoztassa orvosát, ha a meningococcus-fertőzés bármely tünete jelentkezik Önnél, amelyek az alábbiak lehetnek:
 - Láz
 - Rosszullét (hányinger)
 - Hányás
 - Fejfájás
 - Zavartság vagy ingerlékenység
 - Merev nyak vagy hát

- Izomfájdalom, influenzaszerű tünetekkel
- A szem fényérzékenysége
- Bőrkiütések vagy foltok a bőrön

Beszéljen orvosával a Piasky-kezelés megkezdése előtt, hogy a meningococcus-fertőzés elleni védőoltása biztosan érvényes legyen – minden oltást meg kell kapnia legalább 2 héttel a Piasky-kezelés megkezdése előtt. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa ismét beoltja Önt annak ellenére, hogy gyermekkorában Ön már kapott védőoltást.

Ha még nem kapott meg minden oltást, viszont azonnal Piasky-ra van szüksége, a lehető leghamarabb kapja meg a vakcinát. Kezelőorvosa a Piasky-kezelés megkezdésétől az oltást követő két hétig antibiotikumot fog felírni Önnek, hogy csökkentse a fertőzésveszélyt.

Az oltás nem mindig előzi meg sikeresen az ilyen típusú fertőzést. Orvosa dönthet úgy, hogy Önnek a fertőzés megelőzése érdekében további óvintézkedésekre van szüksége.

Betegkártya

Kezelőorvosa egy „**betegkártyát**” fog adni Önnek, amely felsorolja a meningococcus-fertőzés és a szepszis tüneteit:

- a Piasky-kezelés alatt és
- az utolsó adag beadása után 11 hónapig mindig tartsa magánál

Egyéb súlyos fertőzések

A Piasky egyéb súlyos fertőzések, például a *Streptococcus pneumoniae* és a *Haemophilus influenzae* által okozott fertőzések kockázatát is növelheti.

- Tájékoztassa gyógyszerészét vagy kezelőorvosát, ha az alábbi, potenciálisan fertőzésre utaló jelek bármelyike észlelhető Önnél:
 - Láz
 - Köhögés
 - Mellkasi fájdalom
 - Fáradékonyság
 - Légszomj
 - Fájdalmas bőrkiütés
 - Torokfájás
 - Égő fájdalom vizeletürítéskor
 - Gyengeség vagy általános rossz közérzet

A Piasky alkalmazásának megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával, hogy a *Streptococcus pneumoniae* és a *Haemophilus influenzae* okozta fertőzések elleni védőoltásai biztosan érvényesek legyenek – minden oltást meg kell kapnia legalább 2 héttel a Piasky-kezelés megkezdése előtt. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa ismét beoltja Önt annak ellenére, hogy gyermekkorában Ön már kapott védőoltást.

Ha még nem kapott meg minden oltást, viszont azonnal Piasky-ra van szüksége, a lehető leghamarabb kapja meg a vakcinát. Kezelőorvosa a Piasky-kezelés megkezdésétől az oltást követő két hétig antibiotikumot fog felírni Önnek, hogy csökkentse a fertőzésveszélyt.

Orvosa javasolhatja, hogy a kezelés előtt más védőoltást is kapjon. Ezt beszélje meg orvosával a kezelés megkezdése előtt.

Másik C5-gátlóról való átállás miatt fellépő reakció

Mielőtt elkezdi szedni a Piasky-t, közölje orvosával, ha valaha kezelték más C5-gátlóval. Erre azért van szükség, mert a másik C5-gátlóról a Piasky-ra történő átállást követő első 30 nap során felléphet

Önnél az átmeneti reakciók egy típusa, amelyet III-as típusú immunkomplex reakció néven ismernek. Ez akkor is megtörténhet, ha abbahagyja a Piasky alkalmazását, és egy másik C5-gátlóra vált.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti reakciókra utaló bármilyen tünetet észlel, mint például
 - ízületi fájdalom vagy az izomzattal, a csontokkal és a szövetekkel összefüggő más probléma,
 - zsibbadás, bizsergés vagy tűszúrásszerű érzés jelentkezése, különösen a kézen és a lábfejen,
 - kiütés vagy egyéb bőrproblémák,
 - láz.

Infúzióval és injekcióval összefüggő reakciók

Ha a Piasky-t intravénás infúzióban (vénába csepegtetve) vagy szubkután (a bőr alá beadott) injekcióban alkalmazzák, jelentkezhetnek Önnél infúzióra vagy injekcióra adott reakciók.

Haladéktalanul közölje kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha az alábbiak bármelyike kialakul Önnél, ezek ugyanis infúzióval vagy az injekcióval összefüggő reakciók jelei lehetnek:

- Fejfájás
- Deréktáji fájdalom
- Fájdalom az infúzió helyén és máshol
- Duzzanat
- Véraláfutás vagy vérzés
- Piros bőr
- Viszketés és bőrkkiütés

Allergiás reakciók is felléphetnek az infúzióval vagy az injekcióval szemben. Haladéktalanul közölje kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha a súlyos allergiás reakciók alábbi jelei észlelhetők Önnél:

- Mellkasi szorítás vagy zihálás
- Légszomj érzése
- Láz vagy hidegrázás
- Súlyos szédülés vagy kábultság
- Az ajkak, nyelv, arc duzzanata
- Bőrvizsketés, csalánkiütés vagy bőrkkiütés

Ha infúzióval vagy injekcióval kapcsolatos reakciója – például allergiás reakciója – volt, kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek meg kell erősítenie, hogy a Piasky-kezelést folytassa-e.

A Piasky-kezelés abbahagyása

Ha abbahagyja a Piasky alkalmazását és nem tér át a PNH elleni egyéb kezelésre, azonnal értesítse kezelőorvosát, ha intravaszkuláris hemolízisre (a vörösvértestek ereken belüli lebomlására) utaló tünetei alakulnak ki, amelyek a következők lehetnek:

- Vérszegénység (alacsony vörösvértestszám) tünetei mint fáradtság, alacsony energiaszint és sötét vizelet
- Hasi fájdalom
- Nyelési nehézség
- Erekcio kialakulásának és fenntartásának nehézsége (merevedési zavar)
- A vesék nem működnek megfelelően
- Vérrögképződés olyan tünetekkel, mint az egyik lábszár súlyosbodó duzzanata vagy légszomj még akkor is, amikor a beteg nem végez megerőltető tevékenységet

Antitestek képződése (immunogenitás)

Előfordulhat, hogy az immunrendszere antitesteket (a szervezet által nem kívánatos anyagok ellen termelődő fehérjét) hoz létre a krovalimab ellen, ami a kezelésre adott válasz csökkenéséhez vagy akár a Piasky alkalmazására adott válaszreakció elvesztéséhez is vezethet. Ha a következő tünetek bármelyikét tapasztalja, haladéktalanul értesítse kezelőorvosát:

- Vérszegénység (alacsony vörösvértestszám) tünetei mint fáradtság, alacsony energiaszint és sötét vizelet
- Hasi fájdalom
- Nyelési nehézség
- Erekcio kialakulásának és fenntartásának nehézsége (merevedési zavar)
- A vesék nem működnek megfelelően
- Vérrögződés olyan tünetekkel, mint az egyik lábszár súlyosbodó duzzanata vagy légszomj még akkor is, amikor a beteg nem végez megerőltető tevékenységet

Gyermekek és serdülők

A Piasky nem adható 12 év alatti gyermekeknek vagy 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek. Ennek oka, hogy a gyógyszert ebben a csoportban még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Piasky

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy elmondja orvosának, ha jelenleg bármilyen egyéb C5-gátló kezelést kap, vagy valaha kezelték C5-gátlóval. Erre azért van szükség, mert felléphet Önnél az átmeneti reakciók egy típusa, amelyet III-as típusú immunkomplex reakció néven ismernek (lásd: „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Piasky terhes nőknél vagy szoptató anyáknál történő alkalmazásáról nincs adat, és a gyógyszer magzatra gyakorolt hatása nem ismert. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a Piasky terhesség alatti alkalmazásának lehetséges kockázatait.

Ha Ön szoptat, nem ismert, hogy a Piasky bejut-e az anyatejbe, viszont a tulajdonságai alapján várhatólag bejut az anyatejbe. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a Piasky szoptatás alatti alkalmazásának lehetséges kockázatait.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Piasky nem, vagy csak csekély mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a Piasky-t?

Ezt a gyógyszert mindig pontosan az Ön kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

A Piasky alkalmazása előtt adott védőoltások

Orvosa a Piasky-kezelés megkezdése előtt legalább 2 héttel meningococcus elleni védőoltást fog Önnek adni, ha korábban nem kapott ilyen, vagy ha az oltása már elavult.

Ha Ön a Piasky-kezelést kevesebb mint 2 héttel az oltás beadása után kezdi el, orvosa antibiotikumokat fog felírni Önnek az oltás beadása után legalább 2 hétig, a fertőzés kockázatának csökkentése érdekében.

Hogyan kell alkalmazni a Piasky-t?

A Piasky intravénás infúzióként (vénába csepegtetve), valamint a bőr alá adott (szubkután) injekcióként adható be.

Csak az első adagot kapja intravénás infúzióként egészségügyi szakember által beadva. A következő adagokat szubkután injekció formájában kell beadni. Oktatást követően Ön vagy gondozója beadhatja Önnek otthon a Piasky szubkután injekciót orvosi felügyelet nélkül is.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember elmagyarázza Önnek vagy gondozójának, hogyan kell a gyógyszert előkészíteni és hogyan kell beadni a szubkután injekciókat. Olvassa el figyelmesen és kövesse a betegtájékoztató végén található „**Használati utasítás**” előírásait.

Mikor kell alkalmazni a Piasky-t?

Az első adagot egészségügyi szakember fogja beadni az 1. napon. Ez az első telítő adag, amely nagyobb azoknál az adagoknál, amelyeket a kezelés során később kapni fog. A további telítő adagokat a 2., 8., 15. és 22. napon kell alkalmazni.

Ezt követően a Piasky-t a 29. napon, majd 4 hetente adják be szubkután injekció formájában. Ezek a fenntartó adagok.

Ha Ön korábban „komplement gátlóként” ismert másik PNH-gyógyszert kapott, a Piasky első telítő adagját akkor kell beadni, amikor a másik gyógyszer következő adagja esedékessé válna Önnek.

Mennyi Piasky-t kell alkalmazni?

Kezelőorvosa az Ön testtömege alapján írja elő az adagot és a kezelési tervet.

Ha testtömege 40 kg vagy ennél több, de kevesebb mint 100 kg:

- Az Ön első telítő adagja az 1. napon 1000 mg, 60 perc alatt beadott intravénás infúzióban
- A következő telítő adagja a 2., 8., 15. és 22. napon 340 mg lesz, melyet egyszeri szubkután injekcióban kell beadni
- Kapni fog egy 680 mg-os fenntartó adagot két egymás utáni szubkután injekció formájában a 29. napon, majd ezt követően 4 hetente.

Ha testtömege 100 kg vagy ennél több:

- Az Ön első telítő adagja az 1. napon 1500 mg, 90 perc alatt beadott intravénás infúzióban
- A következő telítő adagja a 2., 8., 15. és 22. napon 340 mg lesz, melyet 1 szubkután injekcióban kell beadni
- Kapni fog egy 1020 mg-os fenntartó adagot három egymást követő szubkután injekció formájában a 29. napon, majd ezt követően 4 hetente.

Fenntartó adagja változhat, ha a testtömege megváltozik a Piasky-kezelés során. Beszéljen orvosával, ha testtömege meghaladja a 100 kg-ot, vagy ha az alá csökken. Kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek folyamatosan ellenőriznie kell az Ön testtömegét.

Ha az előírtnál több Piasky-t alkalmazott

Ha úgy gondolja, hogy az előírtnál több Piasky-t alkalmazott, forduljon tanácsért kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejtette alkalmazni a Piasky-t

Ahhoz, hogy a kezelés maradéktalanul hatásos legyen, nagyon fontos, hogy a Piasky-t az előírás szerint alkalmazza.

- Ha nem jelenik meg egy olyan időpontra, amikor a kezelőorvos vagy az Ön gondozását végző egészségügyi szakember beadná Önnek az injekciót, azonnal kérjen másikat.
- Ha Ön vagy gondozója elfelejti beadni Önnek otthon a Piasky adagját vagy az adag egy részét, adja be minél előbb a kihagyott adagot vagy részadagot, majd adja be a következő adagot a szokásos tervezett időben. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha idő előtt abbahagyja a Piasky alkalmazását

Ne hagyja abba a Piasky-kezelést, hacsak ezt előzőleg meg nem beszélte kezelőorvosával. Ez azért szükséges, mert a kezelés leállítása esetén a gyógyszer hatása megszűnik. Ez a PNH tüneteinek kiújulását vagy rosszabbodását okozhatja.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Kezelőorvosa a kezelés előtt meg fogja beszélni Önnel a lehetséges mellékhatásokat, és elmagyarázza Önnek a Piasky kockázatait és előnyeit.

A Piasky olyan mellékhatásokat okozhat, amelyeket azonnal el kell mondania kezelőorvosának. A legsúlyosabb mellékhatások a meningococcus-fertőzés és a súlyos allergiás reakció **lehetnek**.

- Ha a meningococcus-fertőzés **bármely alábbi tünetét észleli**, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:
 - Láz
 - Rosszullét (hányinger vagy hányás)
 - Fejfájás
 - Zavartság vagy ingerlékenység
 - Merev nyak vagy hát
 - Izomfájdalom influenzaszerű tünetekkel
 - Szemek fényérzékenysége
 - Bőrkiütések vagy foltok
- Ha Önnél súlyos **allergiás reakció** következő jelei jelentkeznek, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:
 - Mellkasi szorítás vagy zihálás
 - Légszomj
 - Láz vagy hidegrázás
 - Súlyos szédülés
 - Szédülés
 - Az ajkak, nyelv, arc duzzanata
 - Bőrviszketés, csalánkiütés vagy bőrkiütés

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- Láz
- Olyan reakció, amely akkor jelentkezhet, ha Ön egy másik C5-gátlóról vált át (III-as típusú immunkomplex-reakció; tünetei lehetnek a bőrpír, a viszketés vagy a fájdalom)
- Orr- vagy torokfertőzés (felső légúti fertőzés). Tünetei lehetnek az orrfolyás, a tüsszögés, a torokfájás és a köhögés
- Az infúzióra adott reakció
- Fejfájás

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Allergiás reakciók (túlérzékenység)
- Húgyúti fertőzés
- Tüdőfertőzés (pneumónia)
- Az injekcióra adott reakció
- Torokfájás és orrfolyás (nazofaringitisz)
- Ízületi fájdalom (artralgia)
- Hasi fájdalom
- Hasmenés
- Rendkívüli fáradtság/gyengeség (aszténia)
- Kimerültség
- Kiütés
- Légúti fertőzés

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- Bakteriális fertőzés (bakterémia)
- Vesefertőzés (pyelonephritis)
- Fertőzésre adott súlyos reakció (szepszis), amelyet súlyos alacsony vérnyomás kísérhet (szeptikus sokk)
- Helyi reakció az injekció helyén

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a fentiekben felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli. Amennyiben nem biztos abban, hogy mit jelentenek a fenti mellékhatások, kérje meg kezelőorvosát, hogy magyarázza el Önnek.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Piasky-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben tárolandó (2 °C – 8 °C). Nem fagyasztható!

Beadás előtt a fel nem bontott Piasky injekciós üvegek szükség esetén szobahőmérsékleten, hűtőszekrényen kívül tárolhatók, majd visszahelyezhetők a hűtőszekrénybe. Ha a hőmérséklet a 2 °C – 8 °C tartományon kívül esik, a bontatlan injekciós üveg a dobozában legfeljebb 30°C-on, összesen legfeljebb 7 napig tárolható. Jelöljön be egy négyzetet minden olyan napra, amikor a Piasky-t

hűtőszekrényen kívül tárolja. Meg kell semmisíteni, amennyiben 7 napnál hosszabb ideig szobahőmérsékleten, hűtőszekrényen kívül tárolták.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Ne tárolja a gyógyszerrel feltöltött fecskendőket. A Piasky-val feltöltött fecskendőket azonnal fel kell használni.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha az zavaros, elszíneződött vagy részecskéket tartalmaz.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

További részletek a Használati utasításban találhatók. A Piasky injekciós üveg használata előtt kérjük, olvassa el figyelmesen.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Piasky?

- A készítmény hatóanyaga a krovalimab. 340 mg krovalimabot tartalmaz 2 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként. Az oldatos injekció vagy infúzió 170 mg krovalimabot tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők: hisztidin, aszparaginsav, arginin-hidroklorid, poloxamer 188 és injekcióhoz való víz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Piasky tiszta vagy erősen opálos, továbbá csaknem színtelen vagy sárgásbarna színű oldatos injekció/infúzió (injekció/infúzió).

Egy csomag Piasky 1 db 2 ml-es injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Česká republika

Roche s. r. O.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található:
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Használati utasítás

Tudnivalók az injekciós üveg használata előtt

Mielőtt Ön vagy gondozója használni kezdi a Piasky injekciós üveget, illetve minden új vény kiváltása után **olvassák el a teljes Használati utasítást**. Új információk is lehetnek. Ez az információ nem helyettesíti azt, hogy kezelőorvosával megbeszélje az állapotát és kezelését.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy Ön vagy gondozója beadhatja a Piasky injekciót.

- Ebben az esetben kezelőorvosa vagy ápolója megmutatja Önnek vagy gondozójának, hogyan kell megfelelően beadni a Piasky adagját.
- **Ne** használja a Piasky injekciós üveget, amíg kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől Ön vagy gondozója megfelelő képzést nem kapott az injekció beadásának helyes módját illetően.
- **Ne** vénába adja be az injekciót (intravénás injekció).

Tárolás és kezelés

- A Piasky injekciós üveget felhasználásig tárolja az eredeti dobozában, 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten, hűtőszekrényben.
- A hűtőszekrényből való kivételt követően a bontatlan injekciós üvegek az eredeti dobozukban szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) legfeljebb 7 napig tárolhatók.
- A 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleti tartományon kívül eső, szobahőmérsékleten történő tárolás esetén az injekciós üveg dobozában belsején jelöljön be egy négyzetet minden olyan nap, amikor a Piasky-t hűtőszekrényen kívül tárolja. Meg kell semmisíteni, amennyiben 7 napnál hosszabb ideig tárolták hűtőszekrényen kívül, szobahőmérsékleten.
- A Piasky injekciós üveg a fénytől való védelem érdekében a dobozában tárolandó.
- **Miután kivette a Piasky injekciós üveget a dobozból, tartsa közvetlen napfénytől távol a Piasky-t.**
- A Piasky-t tartalmazó injekciós üvegeket, fecskendőket és tűket tartsa gyermekek elől elzárva.
- Minden egyes Piasky injekciós üveg, fecskendő és tű csak egyszer használható.
- A használat és a megsemmisítés során tartsa távol a kezét a tű végétől.
- **Ne** fagyassza le az injekciós üveget. **Ne** használja fel az injekciós üveget, ha le volt fagyasztva. Biztonságos körülmények között dobja el az injekciós üveget egy hegyes eszközök tárolására szolgáló tartályba (lásd 43. lépés), és forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- **Ne** használja fel az injekciós üveget, ha szobahőmérsékleten, legfeljebb 30 °C-on 7 napnál tovább tárolta. Biztonságos körülmények között dobja el az injekciós üveget egy hegyes eszközök tárolására szolgáló tartályba (lásd 43. lépés), és forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- **Ne** tárolja a Piasky-val töltött fecskendőt. A gyógyszerrel feltöltött fecskendőt azonnal fel kell használni.
- **Ne** rázza fel az injekciós üveget.
- **Ne** használja fel újra az injekciós üveget, a fecskendőt vagy a tűt egy újabb injekció beadásához.
- **Ne** ossza meg a fecskendőt és a tűt másokkal.

Teljes adag és az injekciók száma

Az Ön Piasky adagjához **legfeljebb 3, egymást követő injekcióra lehet szükség.**A teljes adagjához **legfeljebb 3 Piasky injekciós üvegre lehet szükség.**

- Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze közli Önnel vagy gondozójával, hogy hány injekcióra van szüksége, és milyen gyakran kell beadnia a gyógyszert.
- **Ha az Ön által előírt Piasky adag 680 mg, 2 külön injekciót kell beadnia egymás után.**
- **Ha az Ön által előírt Piasky adag 1020 mg, 3 külön injekciót kell beadnia egymás után.**
- Minden injekcióhoz használjon új Piasky injekciós üveget. Amennyiben nem biztos az adagolásban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
- **Ne** ossza fel a teljes adagot, ha nem rendelkezik az összes szükséges Piasky injekciós üveggel. Forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

1 injekcióhoz szükséges készlet

A listán szereplő tételek egyetlen injekcióhoz elegendőek. A készletek számát a szükséges injekciók számának megfelelően kell megváltoztatni (lásd a „Teljes adag és az injekciók száma” pontot fent).

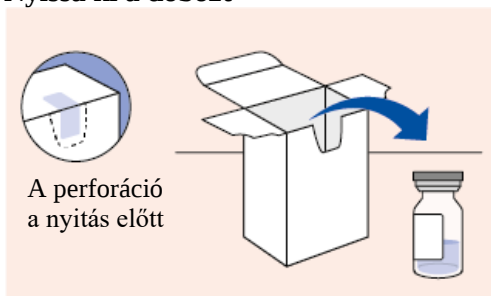
A dobozban található:

- 1 Piasky-üveg

A doboz nem tartalmazza:

- 18 G méretű, egyszeres ferde élű transzfertű vagy 21 G méretű, standard tű
- 25, 26 vagy 27 G méretű, biztonsági burokkal ellátott injekciós tű. A tű hossza 13 mm ($\frac{3}{8}$ ") és 9 mm ($\frac{1}{2}$ ") között legyen.
- 2 ml-es vagy 3 ml-es fecskendő
- 2 alkoholos törülköző (1 a bőrhöz és 1 az injekciós üveghez)
- 1 steril pamut vattapamacs vagy géz
- 1 kis tapasz
- 1 éles tárgyak tárolására szolgáló vagy szúrásálló tartály (lásd 43. lépés)

Nyissa ki a dobozt



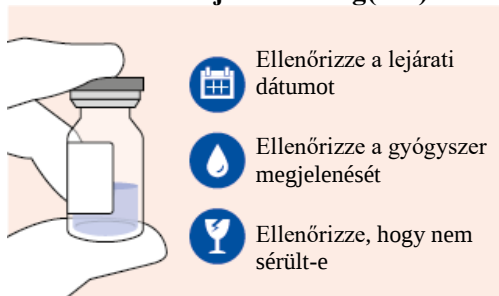
- 1 Vegye ki a hűtőszekrényből a szükséges Piasky injekciós üvege(ke)t.
Nyissa fel a kartondoboz(oka)t és vegye ki az injekciós üveg(eke)t.

Ellenőrizze az orvos által előírt adagot. A teljes adaghoz egymás után legfeljebb 3 injekcióra lehet szükség. Akár 3 injekciós üvegre is szüksége lehet a teljes adag beadásához. Gyűjtse össze a szükséges injekciós üvegeket.

- 2 Helyezze az injekciós üvege(ke)t tiszta, sima felületre.

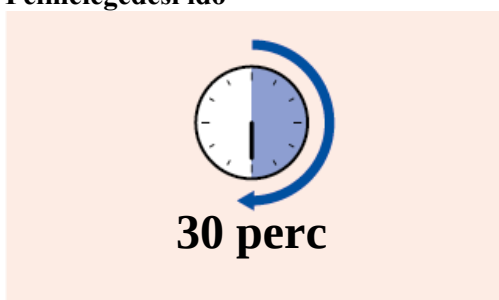
- **Ne** használja az injekciós üveget, ha a doboz sérült, vagy ha a nyílás perforációja sérült. Biztonságos körülmények között dobja el az injekciós üveget egy hegyes eszközök tárolására szolgáló tartályba (lásd 43. lépés), és forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ellenőrizze az injekciós üveg(eke)t



- 3 Ellenőrizze az injekciós üveg(ek) lejárati idejét (EXP).
- 4 Ellenőrizze a gyógyszer küllemét.
A gyógyszernek tisztának vagy erősen opálosnak és majdnem színtelen vagy sárgásbarna színűnek kell lennie.
- 5 Ellenőrizze az injekciós üveg(ek)et, nincs-e rajtuk sérülés, például repedések vagy karcok.
- **Ne** használja a lejárati idő (EXP) után.
 - **Ne** használja, ha a gyógyszer zavarosnak, elszíneződöttnek látszik, vagy részecskéket tartalmaz.
 - **Ne** használja, ha az injekciós üveg törött vagy repedt.
Ha a fentiek közül bármelyiket észleli, biztonságosan dobja ki az injekciós üveget egy éles tárgyak tárolására szolgáló tartályba (lásd 43. lépés), és forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Felmelegedési idő



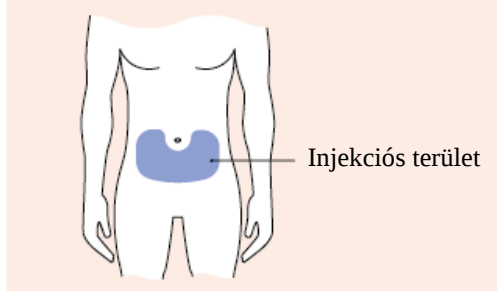
- 6 Helyezze az injekciós üvege(ke)t tiszta, sima felületre 30 percre, **közvetlen napfénytől** védve. Ez lehetővé teszi, hogy a gyógyszer szobahőmérsékletűre melegedjen.
Ha az injekciós üveg hőmérséklete nem éri el a szobahőmérsékletet, a hideg gyógyszer megnehezítheti a felszívást és az injekció beadását. Kellemetlenséget is okozhat.
- **Ne** gyorsítsa fel a felmelegedési folyamatot például mikrohullámú sütő, meleg víz vagy közvetlen napfény segítségével.
 - **Ne** vegye le az injekciós üveg kupakját, miközben az szobahőmérsékletre melegszik.

Gyűjtse össze a többi kelléket



- 7 Gyűjtse össze a többi kelléket, amíg az injekciós üveg szobahőmérsékletre melegszik.
A listán szereplő tételek egyetlen injekcióhoz elegendőek. Igazítsa a készletek számát az Ön számára szükséges injekciók számának megfelelően.
Megjegyzés: a készletek színe eltérhet az illusztrációkétól.
- 1 transzfertű
 - 1 injekciós tű biztonsági burokkal
 - 1 fecskendő
 - 2 alkoholos törlőkendő (1 a bőrhöz és 1 az injekciós üveghez)
 - 1 steril pamut vattapamacs vagy géz
 - 1 kis tapasz
 - 1 éles eszközök elhelyezésére szolgáló tartály

Válassza ki az injekció beadásának helyét

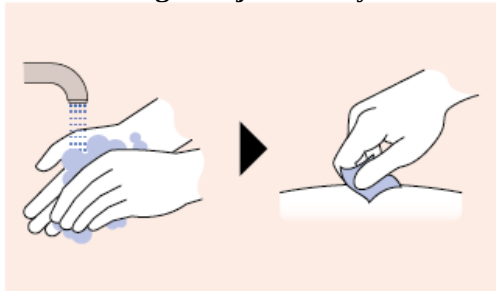


8 A Piasky-t csak a has területére szabad beadni.

Ügyeljen arra, hogy ne adja be az injekciót egymás után többször ugyanarra a helyre.
Minden injekciónak legalább 5 cm-re kell lennie az előzőtől.

- **Ne** adja be az injekciót a karba vagy a combba.
- **Ne** adja be az injekciót a köldök körüli 5 cm-es területre.
- **Ne** adja be az injekciót anyajegybe, hegbe vagy más olyan területre, ahol a bőr érzékeny, sebes, vörös, kemény vagy nem ép.

Tisztítsa meg az injekció helyét

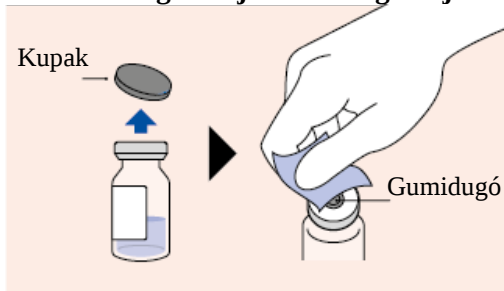


9 Szappannal és vízzel mosson kezet.

10 Alkoholos törlőkendővel törölje át az injekciós helyet, és hagyja levegőn megszáradni.

- **Ne** érintse meg, legyezze vagy fújja meg a megtisztított területet.

Tisztítsa meg az injekciós üveg tetejét

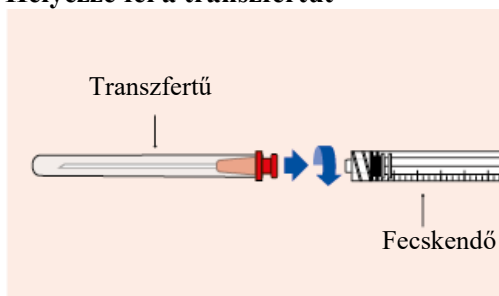


11 Távolítsa el a színes védőkupakot az injekciós üvegről. Dobja el a színes védőkupakot az éles tárgyak tárolására szolgáló tartályába (lásd 43. lépés).

12 Törölje le a gumidugót a másik alkoholos törlőkendővel.

- **Ne** érintse meg a gumidugót a tisztítás után.

Helyezze fel a transzfertűt

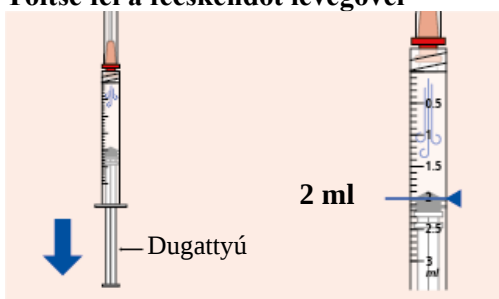


13 Vegye ki a fecskendőt és a transzfertűt a csomagolásból.

14 Nyomja le és csavarja a transzfertűt addig, amíg teljesen fel nem csatlakozik a fecskendőre. Tartsa a kupakot a tűn.

- **Ne** használja (a biztonsági burokkal ellátott) injekciós tűt a gyógyszer felszívására.

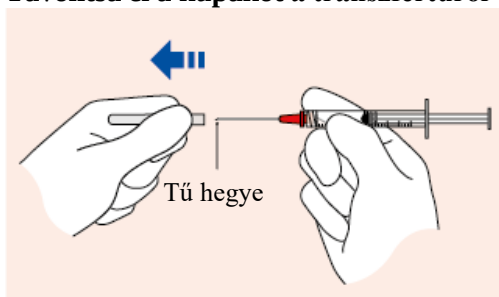
Töltse fel a fecskendőt levegővel



15 Továbbra is a tűn tartva a tűvédő kupakot, lassan húzza vissza a dugattyút, és szívjon levegőt a fecskendőbe, **a 2 ml-es vonalig.**

Megjegyzés: az injekciós üveg nem tartalmaz levegőt. Az injekciós üvegbe befecskendezett levegő megkönnyíti a gyógyszer felszívását, és megakadályozza a dugattyú elmozdulását.

Távolítsa el a kupakot a transzfertűről



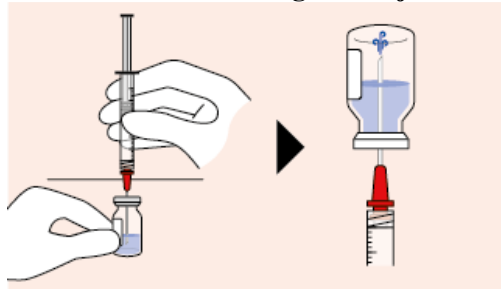
16 Fogja meg a fecskendőt a közepén, és óvatosan húzza le a tűvédő kupakot a fecskendőről.

17 A kupakot tartsa a sima felületen.

A gyógyszer átvitele után vissza kell helyeznie a tűre.

- **Ne** dobja el a kupakot.
- **Ne** érintse meg a tűt, és ne hagyja, hogy a tű bármely felülethez hozzáérjen a kupak eltávolítása után.

Fecskendezze be a levegőt az injekciós üvegbe



18 Fogja meg az injekciós üveget a sima felületen, és szúrja be a tűt egyenesen a gumidugó közepébe.

19 Tartsa a tűt az injekciós üvegben, és fordítsa az injekciós üveget fejjel lefelé.

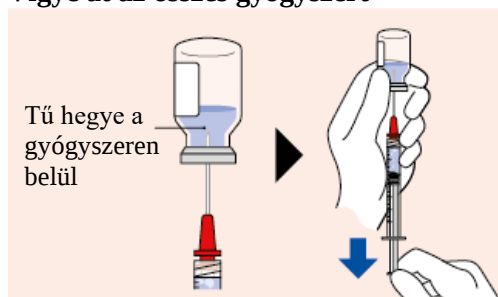
20 Győződjön meg arról, hogy a tű hegye a gyógyszer felett van.

21 Míg az injekciós üveg fejjel lefelé áll, a dugattyút megnyomva fecskendezze be a levegőt az injekciós üvegbe.

22 Tartsa lenyomva az ujjait a dugattyún, hogy megakadályozza annak mozgását.

- **Ne** fecskendezze be a levegőt a gyógyszerbe, mert az légbuborékokat hozna létre a gyógyszerben.

Vigye át az összes gyógyszert



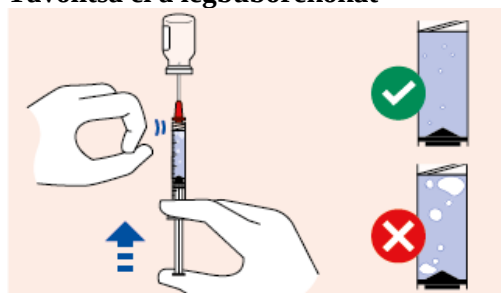
23 Csúsztassa lefelé a tű hegyét, hogy az a gyógyszerbe érjen.

24 Lassan húzza vissza a dugattyút az összes gyógyszer fecskendőbe történő **átviteléhez**.

Gondoskodjon arról, **hogy a tű hegyét mindvégig a gyógyszerben tartsa**, miközben a gyógyszert átviszi a fecskendőbe. **Lehet, hogy lefelé kell csúsztatnia a tűt**, különben levegőt juttat a fecskendőbe.

- **Ne** húzza ki a tűt teljesen az injekciós üvegből.
- **Ne** húzza ki a dugattyút a fecskendőből.

Távolítsa el a légbuborékokat

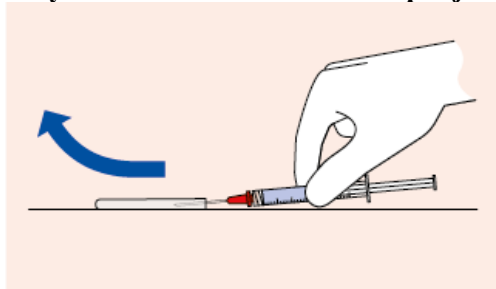


25 Ha légbuborékok vagy levegős tér van a fecskendőben, az ujjával finoman ütögesse meg a fecskendő oldalát, amíg a légbuborékok fel nem emelkednek a fecskendő tetejéig.

26 Lassan nyomja felfelé a dugattyút, hogy a légbuborékok visszakerüljenek az injekciós üvegbe.

Ha a gyógyszer egy részét belenyomja az injekciós üvegbe, lassan húzza vissza a dugattyút (ezúttal lassabban), hogy az összes gyógyszert átvigye az injekciós üvegből (lásd 23. és 24. lépés).

Helyezze vissza a transzfertű kupakját



27 Vegye ki a fecskendőt az injekciós üvegből.

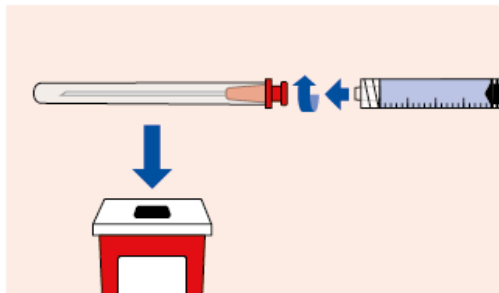
28 Csak az egyik kezét használva csúsztassa a tűt a sík felületre helyezett kupakba.

29 Amikor a kupak már lefedi a tűt, emelje fel a fecskendőt, és nyomja le a kupakot, hogy az teljesen rácsatlódjon a tűre.

- **Ne** tartsa a kupakot az ujjával, miközben a tűt belecsúsztatja.

Figyelmeztetés: ne használja a transzfertűt a gyógyszer beadásához. A transzfertű túl nagy a gyógyszer beadásához.

Távolítsa el a transzfertűt

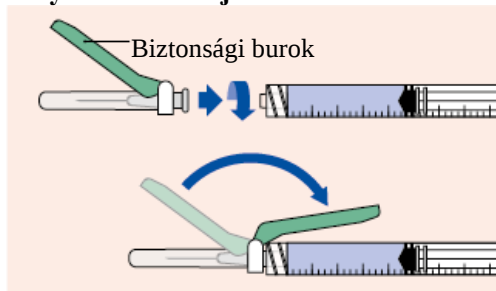


30 Fogja meg a fecskendőt, és csavarja el a transzfertűt az eltávolításához.

31 A transzfertűt dobja egy hegyes eszközök ártalmatlanítására szolgáló tartályba (lásd 43. lépés).

- **Ne** érintse meg a fecskendő végét, miután a transzfertűt eltávolította.

Helyezze fel az injekciós tűt

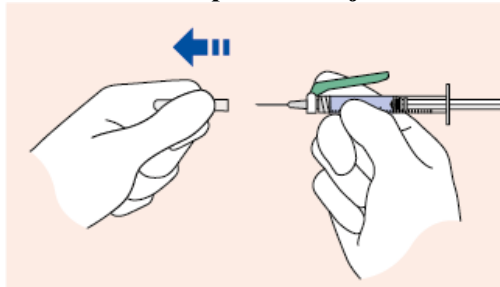


32 Vegye ki az injekciós tűt a csomagolásából.

33 Nyomja és csavarja az injekciós tűt addig, amíg teljesen fel nem csatlakozik a fecskendőre.

34 Hajtsa a biztonsági burkot vissza a fecskendő felé, amint az a fenti ábrán látható.

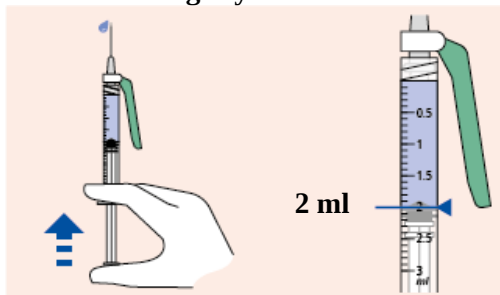
Távolítsa el a kupakot az injekciós tűről



35 Fogja meg a fecskendőt a közepén, és óvatosan húzza le a tűvédő kupakot a fecskendőről.

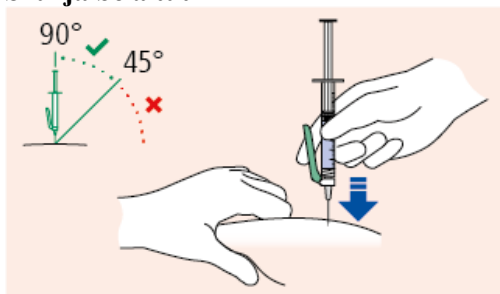
- **Ne** csavarja vagy hajlítsa a kupakot húzás közben.
- **Ne** érintse meg a tűt és ne hagyja, hogy bármely felülethez hozzáérjen, miután levette a tű kupakját.
- **Ne** tegye vissza a kupakot, miután levette, mert ez károsíthatja a tűt.
- **Ne** használja a fecskendőt, ha leesett vagy megsérült.

Állítsa be a dugattyút



36 Lassan tolja a dugattyút a 2 ml-es vonalig.

Szúrja be a tűt



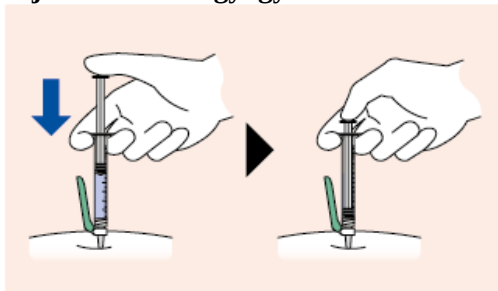
37 Egyik kezével csípje össze a megtisztított bőrfelületet.

38 A másik kezével tartsa a fecskendőt közepén, a bőrhöz képest 45°–90° fokos szögben.

39 Gyors mozdulattal szúrja be a tűt az összecsípett bőrbe.

- **Ne** tartsa lenyomva és ne nyomja be a dugattyút, miközben behelyezi a tűt.

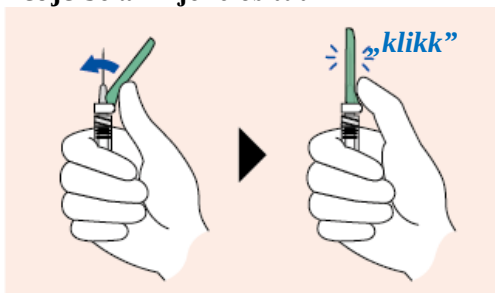
Injekciózza be a gyógyszert



40 Lassan és teljesen nyomja be a dugattyút, hogy beadja az összes gyógyszert.

41 Engedje el az összecsípett bőrt, és húzza ki a tűt.

Fedje be az injekciós tűt



42 Az injekció beadása után nyomja a biztonsági burkot a tűre a hüvelykujjával, amíg kattantást nem hall vagy érez. Ha nem hall kattantást, nézze meg, hogy a biztonsági burok teljesen lefedi-e a tűt.

- **Ne** tegye vissza a tűre az eredeti védőkupakot.
- **Ne** használja mindkét kezét a tű lefedéséhez.
- **Ne** húzza ki a tűt a fecskendőből.

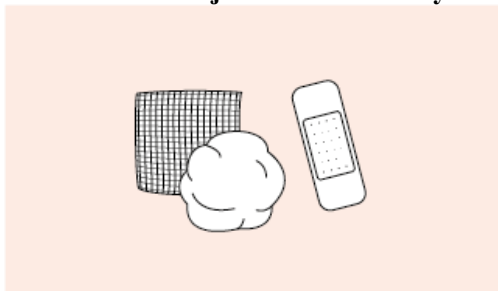
Dobja ki a fecskendőt és az injekciós üveget



43 Használat után azonnal tegye a használt Piasky injekciós üveget, fecskendőket, tűket és a maradék anyagokat egy éles tárgyak ártalmatlanítására szolgáló tartályba.

- **Ne** dobja el a használt tűket, fecskendőket és injekciós üveget a háztartási hulladékba.
- **Ne** próbálja meg szétszedni a fecskendőt.

Ellenőrizze az injekció beadási helyét



44 Előfordulhat, hogy az injekció beadásának helyén kevés vér szivárog vagy gyógyszer marad.

Nyomjon a sebre vattacsomót vagy gézlapot, amíg a vérzés el nem áll. Ha szükséges, fedje le egy kis ragtapasszal az injekció helyét. Ha a vérzés nem szűnik meg, keresse fel kezelőorvosát.

Az injekció beadását elvégezte.

- **Ne** dörzsölje vagy masszírozza az injekció beadásának helyét.

Második vagy harmadik injekció

Ha az előírt adag 2 vagy 3 injekció egymás után, kezdje újra a 8. lépéstől egy másik Piasky injekciós üveggel és új készlettel. Akár 3 injekciós üvegre is szüksége lehet a teljes adaghoz. Ügyeljen arra, hogy a következő injekciót ne ugyanarra a helyre adja be, mint az előzőt.

A fecskendők és injekciós üvegek megsemmisítése



Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba.

Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

Ha a tartály megtelt, feltétlenül ártalmatlanítsa kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész utasításai szerint.