

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Piasky 340 mg stungulyf/innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert 2 ml hettuglas inniheldur 340 mg af crovalimabi.

Hver ml af stungulyfi/innrennslislyfi, lausn inniheldur 170 mg af crovalimabi.

Crovalimab er mannaaðlagð einstofna mótefni framleitt í eggjastokkafrumum úr kínverskum hömstrum með raðbrigðærfðatækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf/innrennslislyf, lausn (stungulyf/innrennslislyf).

Tær eða mjög ópallýsandi og næstum litlaus eða brúngul lausn. Sýrustig lausnarinnar er um það bil 5,8 og osmólalstyrkur um það bil 297 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Piasky sem einlyfjameðferð er ætlað fullorðnum sjúklingum og börnum 12 ára eða eldri sem eru 40 kg eða meira við næturblóðrauðamigu sem kemur í köstum (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH)):

- Hjá sjúklingum með blóðrof ásamt klínískum einkennum sem benda til mikillar sjúkdómsvirkni.
- Hjá sjúklingum sem eru klínískt stöðugir eftir að hafa fengið meðferð með komplementþáttar 5 (C5) hemli að minnsta kosti síðastliðna 6 mánuði.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð blóðsjúkdóma skal að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlögð skammtaáætlun samanstendur af hleðsluskammti sem er gefinn með innrennsli í bláæð (á degi 1), fylgt eftir með fjórum vikulegum hleðsluskömmum sem eru gefnir með inndælingu undir húð (á dögum 2, 8, 15 og 22). Gjöf viðhaldsskammts hefst á degi 29 og er síðan gefinn á 4 vikna fresti með inndælingu undir húð. Skammtar sem gefnir eru byggjast á líkamsþyngd sjúklings eins og sýnt er í töflu 1.

Þegar skipt er um meðferð úr öðrum komplementhemli á að gefa fyrsta hleðsluskammt af Piasky í bláæð þegar komið er að næstu áætluðu gjöf komplementhemils (sjá kafla 4.4 fyrir

viðbótarupplýsingar í tengslum við skipti milli meðferða með komplementþáttar 5 [C5] hemli). Gjöf viðbótarhleðsluskammts undir húð og viðhaldsskammta Piasky eru samkvæmt áætluninni í töflu 1.

Tafla 1: Skammtaáætlun Piasky miðað við líkamsþyngd

Líkamsþyngd	≥ 40 kg til < 100 kg	≥ 100 kg
Hleðsluskammtur		
Dagur 1	1.000 mg (í bláæð)	1.500 mg (í bláæð)
Dagur 2, 8, 15, 22	340 mg (undir húð)	340 mg (undir húð)
Viðhaldsskammtur		
Dagur 29 og síðan Q4W ^a	680 mg (undir húð)	1.020 mg (undir húð)

^a Q4W = á 4 vikna fresti

Skammtaáætlunin má vera breytileg einstaka sinnum, innan tveggja daga fyrir eða eftir lyfjagjafardag samkvæmt skammtaáætluninni (fyrir utan dag 1 og dag 2). Ef það gerist á að gefa næsta skammt samkvæmt venjulegri áætlun.

Meðferðarlengd

Piasky er ætlað sem langtímameðferð nema ef klínískar ástæður verða til þess að notkun lyfsins skuli hætt (sjá kafla 4.4).

Seinkun skammts eða skammtur gleymist

Ef allur fyrirhugaður skammtur eða hluti af fyrirhuguðum skammti af Piasky gleymist á að gefa skammtinn sem gleymdist eða það sem eftir er af fyrirhuguðum skammti eins fljótt og mögulegt er áður en að næsta áætlaða skammti kemur. Næsta skammt á að gefa samkvæmt venjulegri áætlun. Ekki á að gefa tvo skammta eða stærri skammt en ávísaðan skammt sama dag til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Skammtabreytingar

Ef þyngd sjúklings breytist um 10% eða meira þarf að breyta viðhaldsskammtinum, til samræmis við þyngd sem er meiri eða minni en 100 kg meðan á meðferðinni stendur (sjá töflu 1 fyrir ráðlagðan skammt). Þess vegna á að fylgjast með líkamsþyngd sjúklings reglulega eftir því sem við á.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum ≥ 65 ára þótt reynsla af crovalimabi hjá öldruðum sjúklingum í klínískum rannsóknum sé takmörkuð (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi. Crovalimab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrastarfsemi og ekki er hægt að ráðleggja skammta. (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki þarf að aðlaga skammta crovalimabs hjá börnum 12 ára eða eldri sem vega ≥ 40 kg. Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun crovalimabs hjá börnum yngri en 12 ára og börnum sem vega < 40 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Piasky er gefið með innrennsli í bláæð (fyrsti skammtur) og með inndælingu undir húð (næstu skammtar).

Gjöf í bláæð

Gjöf Piasky í bláæð á að undirbúa að viðhafðri smitgát. Piasky á að þynna og heilbrigðisstarfsmaður á að gefa lyfið með innrennsli í bláæð á 60 mínútum ± 10 mínútur (1.000 mg) eða 90 mínútum ± 10 (1.500 mg). Piasky á hvorki að gefa með hröðum skammti (push) né stökum skammti í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Hægja má á innrennsli crovalimabs eða gera hlé á því ef sjúklingurinn fær innrennslistengd viðbrögð. Innrennslið á að stöðva tafarlaust ef sjúklingurinn fær alvarleg ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.4).

Gjöf undir húð

Piasky á að nota óþynnt og viðhafa á smitgát við undirbúning lyfjagjafarinnar. Ráðlagt er að gefa Piasky með inndælingu á kvið. Við hverja inndælingu á að skipta um inndælingarstaði á kvið. Inndælingu á aldrei að gefa í fæðingarblett, ör eða svæði þar sem húðin er viðkvæm, marín, rauð, hörð eða sködduð.

Lyfjagjöf í höndum sjúklings og/eða umönnunaraðila

Eftir viðeigandi þjálfun í gjöf með inndælingu undir húð getur sjúklingurinn séð sjálfur um gjöf Piasky eða umönnunaraðili getur gefið Piasky án eftirlits heilbrigðisstarfsmanns ef lækurinn telur það eiga við.

Ítarlegar upplýsingar um gjöf Piasky eru aftast í fylgiseðlinum.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar með *Neisseria meningitidis* sýkingu sem hefur ekki gengið til baka.
- Sjúklingar sem hafa ekki verið bólusetttir gegn *Neisseria meningitidis* nema þeir fái viðeigandi sýklalyf fyrirbyggjandi þangað til tveimur vikum eftir bólusetningu (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Alvarleg meningókokkasýking

Vegna verkunarháttar crovalimabs getur notkun þess aukið næmi sjúklinga fyrir meningókokkasýkingum (blóðeitrun og/eða heilahimnubólga). Greint hefur verið frá alvarlegum eða banvænum tilvikum meningókokkasýkingar/sýklasóttar hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með endakomplementhemlum (terminal complement inhibitors), sem eru þekkt áhrif af lyfjaflokknum.

Meningókokkasýking getur fljótt orðið lífshættuleg eða banvæn ef hún er ekki greind og meðhöndluð snemma. Til að draga úr hættu á sýkingu á að bólusetja alla sjúklinga með fjörgildu meningókokkabóluefni minnst tveimur vikum fyrir fyrsta skammt af crovalimabi. Ef tafarlaus meðferð með crovalimabi er nauðsynleg hjá óbólusettum sjúklingi á að gefa nauðsynlegt bóluefni eins fljótt og mögulegt er og sjúklingar eiga að fá fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum um leið og meðferð með crovalimabi hefst þangað til 2 vikum eftir bólusetningu. Bóluefni gegn sermisgerðum A, C, Y, W og B eru ráðlögð ef þau eru fáanleg til að koma í veg fyrir smit frá þessum sermisgerðum meningókokka sem algengt er að séu sjúkdómsvaldandi. Sjúklingar verða að fá bólusetningar á réttum tíma í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um notkun bóluefna. Ef sjúklingurinn hefur skipt úr meðferð með öðrum endakomplementhemli á lækningu að staðfesta að bólusetning við meningókokkum sé enn í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar fyrir bólusetningar. Bólusetning getur virkjað komplementkerfið frekar. Hjá sjúklingum með komplementmiðlaða sjúkdóma m.a. PNH geta teikn og einkenni undirliggjandi sjúkdóms versnað tímabundið, t.d. blóðrof. Þess vegna á að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til sjúkdómseinkenna eftir ráðlagða bólusetningu.

Ekki er víst að bólusetning sé nægileg vörn til að koma í veg fyrir meningókokkasýkingu. Íhuga á notkun fyrirbyggjandi sýklalyfja samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til snemmkominna teikna meningókokkasýkingar, meta tafarlaust hvort grunur leiki á sýkingu og meðhöndla með viðeigandi sýklalyfjum ef þörf krefur. Upplýsa á sjúklinga um þessi teikn og einkenni og skref sem þarf að taka til að fá tafarlaus læknishjálp. Læknar skulu ræða við sjúklinga um ávinning og áhættu af meðferð með Piasky og afhenda þeim leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila og öryggiskort (sjá „Fræðsluefni“ hér fyrir neðan). Samkvæmt árlegum áminningum ber heilbrigðisstarfsfólki að tryggja að bólusetningar sjúklinga fylgi áætlun.

Altækar sýkingar

Vegna verkunarháttar crovalimabs þarf að gæta varúðar við gjöf þess hjá sjúklingum með virkar altækar sýkingar. Sjúklingar geta verið með aukið næmi fyrir sýkingum, einkum af völdum *Neisseria* spp. og annarra hjúpaðra baktería. Bólusetningar til að koma í veg fyrir *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* tegund b (Hib) sýkingar eiga að vera í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar.

Ef staðbundnar leiðbeiningar fyrirskipa bólusetningar til að koma í veg fyrir *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* tegund b (Hib) sýkingar á að bólusetja minnst tveimur vikum fyrir fyrsta skammt af crovalimabi. Ef tafarlaus meðferð með crovalimabi er nauðsynleg hjá óbólusettum sjúklingi á að gefa nauðsynlegt bóluefni eins fljótt og mögulegt er og sjúklingar eiga að fá fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum um leið og meðferð með crovalimabi hefst þangað til 2 vikum eftir bólusetningu eða samkvæmt staðbundinni hefðbundinni meðferð, hvort sem er lengur.

Ef Piasky er gefið sjúklingum með virkar altækar sýkingar á að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna versnandi sýkingar. Sjúklingar voru útilokaðir úr klínískum rannsóknum með crovalimab ef þeir voru með virka, altæka bakteríu-, veiru- eða sveppasýkingu innan 14 daga fyrir upphaf meðferðar.

Sjúklingum á að sjá fyrir upplýsingum úr fylgiseðlinum til að auka vitund þeirra um teikn og einkenni hugsanlegra alvarlegra sýkinga.

Mótefnafléttuviðbrögð af gerð III

Mótefnafléttumyndun kemur fram hjá sjúklingum sem skipta á milli komplementhemla sem binda mismunandi mótefnavísa (sjá kafla 4.5). Hjá sumum sjúklingum getur myndun þessara flétta leitt til viðbragða sem miðlað er af mótefnafléttum af gerð III, einnig kölluð mótefnafléttuviðbrögð af gerð III. Sjúklingar sem hafa aldrei áður fengið C5-hemil og sjúklingar þar sem C5-hemill hefur hreinsast úr líkamanum eftir meðferð (þ.e. minnst 5,5 helmingunartímar fyrri meðferðar hafa liðið frá síðasta skammti) eru ekki í hættu á mótefnafléttuviðbrögðum af gerð III. Í klínískum rannsóknum með crovalimabi er greint frá aukaverkuninni mótefnafléttumiðluð viðbrögð af gerð III (sjá kafla 4.8).

Teikn og einkenni mótefnafléttuviðbragða af gerð III sem hafa komið fram í klínískum rannsóknum voru liðverkur og aðrar stoðkerfis- og bandvefsraskanir, útbrot og aðrar raskanir í húð og undirhúð, hiti, þróttleysi/þreyta, óþægindi frá meltingarfærum, höfuðverkur og taugasímakvilli (axonal neuropathy). Mótefnafléttuviðbrögð af gerð III geta einnig einkennst af frábrigðum í nýrum en þetta kom þó ekki fram í klínískum rannsóknum með crovalimabi.

Byggt á tímanum þar til mótefnafléttuviðbrögð af gerð III komu fram í klínískum rannsóknum, er ráðlagt að fylgjast með sjúklingum fyrstu 30 dagana eftir að skipt hefur verið úr ecilizumabi eða ravulizumabi í crovalimab (eða öfugt) með tilliti til einkenna mótefnafléttuviðbragða af gerð III. Fyrir væg eða meðalmikil mótefnafléttuviðbrögð af gerð III má íhuga meðferð samkvæmt einkennum (t.d. staðbundna barkstera, andhistamín, hitalækkandi og/eða verkjastillandi lyf). Fyrir veruleg viðbrögð má hefja meðferð með barksterum til inntöku eða inndælingar og minnka skammta eftir því sem við á klínískt.

Viðbrögð tengd innrennsli og inndælingu

Gjöf crovalimabs getur valdið innrennslistengdum viðbrögðum eða altækum inndælingartengdum viðbrögðum, háð aðferð við lyfjagjöf. Þetta getur m.a. verið ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð (m.a. bráðaofnæmi) en einnig nokkur önnur einkenni eins og höfuðverkur eða vöðvaverkur.

Ef veruleg innrennslistengd viðbrögð koma fram eftir gjöf Piasky í bláæð á að gera hlé á meðferð og grípa til viðeigandi læknismeðferðar. Ef veruleg inndælingartengd viðbrögð koma fram eftir gjöf undir húð eða ef einhver alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fram eftir gjöf í bláæð eða undir húð á sjúklingur/umönnunaraðili tafarlaust að leita læknishjálp og veita á viðeigandi meðferð. Sjúklingar eiga að fá staðfestingu hjá heilbrigðisstarfsmanni hvort hægt sé að halda meðferð með Piasky áfram.

Alvarlegt blóðrof eftir að meðferð er hætt hjá sjúklingum með PNH

Ef meðferð með Piasky er hætt hjá sjúklingum sem hafa ekki skipt í aðra meðferð vegna PNH verður að hafa náið eftirlit með tilliti til teikna og einkenna alvarlegs blóðrofs í æðum, sem greint er samkvæmt hækkuðu gildi LDH (lactate dehydrogenase) ásamt skyndilegri minnkun á PNH klónstærð eða blóðrauða, eða endurkomu einkenna eins og þreytu, blóðrauðamigu, kviðverk, mæði, alvarlegum aukaverkunum á æðar (m.a. segamyndun), kyngingartregðu, eða getuleysi. Ef fram koma teikn og einkenni um blóðrof eftir að notkun lyfsins er hætt, þ.m.t. hækkuð gildi LDH, skal íhuga að hefja á ný viðeigandi meðferð.

Ónæmissvörun sem veldur minnkun á útsetningu og verkunarleysi

Sjúklingar geta myndað mótefni gegn lyfinu (ADA) sem getur truflað útsetningu fyrir crovalimabi. Myndun ADA getur minnkað útsetningu fyrir crovalimabi sem aftur leiðir til verkunarleysis crovalimabs. Verkunarleysi og minnkuð útsetning vegna ADA hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu crovalimab í klínískum rannsóknum. Fylgjast á reglulega með sjúklingum með tilliti til klínískra teikna um tap á útsetningu og verkunarleysi, m.a. alvarlegt blóðrof í æðum. Ef um viðvarandi alvarlegt blóðrof í æðum er að ræða þrátt fyrir meðferðarhaldni í meðferð með crovalimabi á strax að leggja mat á sjúklinga til að komast að ástæðu og möguleika á myndun ADA, sem veldur tapi á útsetningu og verkunarleysi. Leggja á mat á ávinning og áhættu af áframhaldandi notkun crovalimabs og íhuga á að skipta yfir í aðra meðferð. Sjúklingum/umönnunaraðilum á að ráðleggja að leita tafarlaust til læknis ef sjúklingurinn sýnir merki um versnandi PNH. Sjá kafla 4.8 og 5.1.

Fræðsluefni

Allt heilbrigðisstarfsfólk sem búast má við að ávísi, noti eða hafi umsjón með notkun Piasky verður að tryggja að það hafi móttekið og kynnt sér leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk. Heilbrigðisstarfsfólk mun fá árlegar áminningar til að tryggja að bólusetningar sjúklinga fylgi áætlun. Læknar sem ávísa lyfinu verða að útskýra og ræða ávinning og áhættu við meðferð með Piasky við sjúklinga og/eða

umönnunaraðila þeirra og tryggja að þeir fái afhentar leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila ásamt sjúklingakorti.

Heilbrigðisstarfsfólk á að gefa sjúklingum og/eða umönnunaraðilum þeirra fyrirmæli um að bera sjúklingakortið alltaf á sér, á því eru upplýsingar um helstu teikn og einkenni meningókokkasýkingar og alvarlegra ofnæmisviðbragða, og að leita bráðalæknisaðstoðar ef fram koma einkenni meningókokkasýkingar og/eða alvarlegra ofnæmisviðbragða.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Crovalimab og aðrir C5-hemlar binda mismunandi mótefnavísu á C5 þannig að mótefnafléttur, sem samanstanda af mótefnum tengdum við C5, geta myndast þegar hvort tveggja er til staðar í blóðrás. Þessar mótefnafléttur, einnig kallaðar DTDC (drug-target-drug complexes), geta samanstðið af einni eða fleiri einingum af C5 bundið bæði við crovalimab og við annan C5-hemil og gert er ráð fyrir úthreinsun þeirra á innan við um það bil 8 vikum (ef um er að ræða eculizumab). Úthreinsun mótefnafléttanna getur tekið lengri tíma ef um er að ræða skipti úr C5-hemlum með langan helmingunartíma, eins og ravulizumab. Hjá sumum sjúklingum leiðir myndun þessara flétta til mótefnafléttuviðbragða af gerð III (sjá kafla 4.4 og 4.8). Hjá sjúklingum sem skipta úr meðferð með öðrum C5-hemlum getur tímabundin aukning úthreinsunar orðið vegna myndunar mótefnafléttanna, sem hraða brotthvarfi crovalimabs. Þessi tímabundna aukna úthreinsun skiptir þó ekki máli klínískt og ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum sem skipta úr öðrum C5-hemli.

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á milliverkunum.

Ekki er gert ráð fyrir milliverkunum crovalimabs við lyfjahvörf annarra lyfja, sem trufla cýtókróm P450-umbrotsensímín (CYP) þar sem úthreinsunarferli ónæmisglóbúlíns G (IgGs) er frábrugðið úthreinsunarferli lítilla sameinda.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun crovalimabs á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Vitað er að manna-IgG fari yfir fylgju eftir fyrsta þriðjung meðgöngu. Samkvæmt verkunarhætti lyfsins getur crovalimab hugsanlega valdið endakomplementhömlun í blóðrás fósturs.

Þess vegna má íhuga notkun crovalimabs hjá þunguðum konum ef klínískt ástand konunnar krefst meðferðar með crovalimabi.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort crovalimab skiljist út í brjóstamjólk. Vitað er að manna-IgG1 skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferð móðurinnar með Piasky.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif crovalimabs á frjósemi hjá mönnum. Upplýsingar úr dýrarannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sýndu engin áhrif á æxlunarfæri hjá karl- eða kvendýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Piasky hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram voru mótefnafléttumiðluð viðbrögð af gerð III (18,9% hjá sjúklingum sem skiptu úr meðferð með öðrum C5-hemli í crovalimab), sýking ofarlega í öndunarvegi (18,6%), hiti (13,5%), höfuðverkur (10,9%) og innrennslistengd viðbrögð (10,2%). Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem komu fram voru mótefnafléttumiðluð viðbrögð af gerð III (4,0% hjá sjúklingum sem skiptu úr meðferð með öðrum C5-hemli í crovalimab) og lungnabólga (1,5%).

Niðurstöður varðandi öryggi frá 44 sjúklingum í COMPOSER rannsókninni þar sem miðgildi meðferðarlengdar var 4,69 ár (á bilinu 0,4 - 6,3 ár) leiddi ekki í ljós nýja öryggisþætti í tengslum við langtímanotkun crovalimabs.

Tafla yfir aukaverkanir

Mat var lagt á öryggi crovalimabs hjá sjúklingum með PNH í þremur 3. stigs rannsóknum, COMMODEORE 2 (BO42162), COMMODEORE 3 (YO42311) og COMMODEORE 1 (BO42161) og einni 1./2. stigs rannsókn (COMPOSER, BP39144).

Í töflu 2 er upptalning aukaverkana sem greint var frá í tengslum við notkun crovalimabs í sameinaðri greiningu á 393 sjúklingum í 3. stigs rannsóknum, nema annað komi fram. Miðgildi lengdar meðferðar með crovalimab samkvæmt sameinuðu greiningunni á 393 sjúklingum var 64 vikur (á bilinu 0,1 - 136,4 vikur).

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA líffæraflokkum. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp í röð minnkandi alvarleika.

Tafla 2: Samantekt á aukaverkunum sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Piasky

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir (MedDRA)	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Sýking í efri hluta öndunarfæra	Mjög algengar
	Lungnabólga	Algengar
	Sýking í öndunarfærum	
	Þvagfærasýking	
	Nefkoksbólga	
	Sýklasótt	Sjaldgæfar
	Sýklasóttarlost	
	Bakteríudreyri	
	Nýra- og skjóðubólga	
Ónæmiskerfi	Mótefnafléttumiðluð viðbrögð af gerð III*	Mjög algengar
	Ofnæmi	Algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar
Meltingarfæri	Kviðverkur	Algengar
	Niðurgangur	
Húð og undirhúð	Útbrot	Algengar

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir (MedDRA)	Tíðni
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkur	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti	Mjög algengar
	Þróttleysi	Algengar
	Þreyta	
	Viðbrögð á stungustað	Sjaldgæfar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengd viðbrögð	Mjög algengar
	Inndælingartengd viðbrögð	Algengar

* Mótefnafléttumiðluð viðbrögð af gerð III (einnig kallað mótefnafléttuviðbrögð af gerð III) takmarkast við sjúklinga sem skipta úr öðrum C5-hemli í crovalimab eða úr crovalimabi í annan C5-hemil. Greint var frá tíðni mótefnafléttuviðbragða af gerð III hjá undirhóp 201 sjúklings sem skipti úr meðferð með öðrum C5-hemli í meðferð með crovalimabi, þar sem nýgengi var reiknað út með því að nota þennan 201 sjúkling sem nefnara. Sjá hér á eftir.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Mótefnafléttuviðbrögð af gerð III (sjá kafla 4.4 og 4.5)

Í 3. stigs rannsóknum fengu 19,4% sjúklinga (39 af 201) sem skiptu úr meðferð með eculizumabi eða ravulizumabi í meðferð með crovalimabi mótefnafléttuviðbrögð af gerð III (greint frá sem mótefnafléttumiðluð viðbrögð af gerð III). Af þessum 39 sjúklingum fengu 2 sjúklingar aftur mótefnafléttuviðbrögð af gerð III eftir að notkun crovalimabs var hætt og skipt var í meðferð með ravulizumabi. Algengustu teikn og einkenni voru liðverkur og útbrot og önnur einkenni voru m.a. hiti, höfuðverkur, vöðvaverkur, kviðverkur, þróttleysi/þreyta og taugasímakvilli (axonal neuropathy). Miðgildi tíma þar til mótefnafléttuviðbrögð af gerð III komu fram hjá sjúklingum sem skiptu úr meðferð með eculizumabi eða ravulizumabi í meðferð með crovalimabi var 1,6 vika (á bilinu: 0,7 – 4,4 vikur) þar sem 5,1% sjúklinga (2 af 39) fengu mótefnafléttuviðbrögð af gerð III þar sem lengri tími en 4 vikur leið þar til viðbrögðin komu fram. Flest tilfelli mótefnafléttuviðbragða af gerð III voru tímabundin og miðgildi lengdar þeirra var 1,7 vika (á bilinu 0,4 – 34,1 vika). Meirihluti sjúklinga fékk 1. eða 2. stigs tilvik (23 af 39 sjúklingum), 8% (16 af 39) sjúklinga sem fengu meðferð með crovalimab, sem skiptu úr meðferð með eculizumabi eða ravulizumabi, voru með 3. stigs tilvik. Flest tilvikin gengu til baka án breytinga á meðferð með crovalimabi.

Hjá 26 sjúklingum sem skiptu úr eculizumabi í crovalimab í COMPOSER rannsókninni greindu 2 sjúklingar hvor um sig frá 1 tilfelli mótefnafléttuviðbragða af gerð III. Tilfellin voru væg/meðalmikil og ekki alvarleg. Einn sjúklingur til viðbótar fékk væg mótefnafléttuviðbrögð af gerð III eftir að hafa hætt notkun crovalimabs og skipt í annan C5-hemil.

Ónæmissvörun

Í tveimur 3. stigs rannsóknum (COMMODORE 1 og COMMODORE 2) og einni stakarma 3. stigs rannsókn (COMMODORE 3) var hægt að meta ADA stöðu hjá 392 sjúklingum. Af þessum 392 sjúklingum voru 118 (30,1%) ADA jákvæðir. Enginn munur var á tíðni aukaverkana sem dæmigert var að tengdust ónæmissvörun (eins og innrennslistengd viðbrögð, viðbrögð á inndælingarstað eða ofnæmi) hjá ADA jákvæðum og ADA neikvæðum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Ónæmissvörun sem veldur minnkun á útsetningu og verkunarleysi

Sjúklingar geta myndað ADA sem getur truflað útsetningu fyrir crovalimabi. Af 392 sjúklingum þar sem lagt var mat á ADA stöðu var algjört tap á útsetningu eða að hluta til í tengslum við ADA hjá 23 sjúklingum (5,9%); af þeim var tap á lyfjafræðilegri virkni hjá 17 (4,3%) sem samsvarar tapi á útsetningu og með verkunarleysi sem einkennist af viðvarandi tapi á stjórn á blóðrofi hjá 7 sjúklingum (1,8%).

Við klínísk merki um verkunarleysi á að strax að fá mat hjá heilbrigðisstarfsmanni (sjá kafla 4.4).

Viðbrögð tengd innrennsli og inndælingu

Í 3. stigs rannsóknum fengu 10,2% sjúklinga sem fengu meðferð með crovalimabi innrennslistengd viðbrögð. Algengustu teikn og einkenni voru höfuðverkur (7,1%), útbrot (0,8%) sundl (0,8%), kviðverkur (0,5%), roði (0,5%), ógleði (0,5%), hiti (0,5%) og náladofi (0,3%). Öll tilvikin voru 1. - 2. stigs.

Í 3. stigs rannsóknum fengu 8,4% sjúklinga sem fengu meðferð með crovalimabi inndælingartengd viðbrögð. Algengustu teikn og einkenni sem tilkynnt var um voru höfuðverkur (2,5%), roði á stungustað (1,0%), verkur á stungustað (1,0%) og útbrot á stungustað (1,0%). Meirihluti tilvikanna var 1. - 2. stigs.

Sýkingar vegna hjúpaðra baktería

Samkvæmt verkunarhætti crovalimabs getur notkun þess hugsanlega aukið hættu á sýkingum, einkum sýkingum af völdum hjúpaðra baktería m.a *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* gerð A, C, W, Y og B og *Haemophilus influenzae* (sjá kafla 4.4).

Í 3. stigs rannsóknum voru sýkingarnar sem greint var frá með hjúpuðum bakteríum *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (ekki skilgreint frekar), *Haemophilus influenzae* og *Neisseria subflava*, sú síðastnefnda olli aukaverkuninni bakteríudreyra hjá sjúklingi.

Börn

Hjá 12 börnum með PNH sem voru ≥ 40 kg (aldur 13 – 17 ára) í COMMODE 1, COMMODE 2 og COMMODE 3 rannsóknunum virtist öryggi svipað og kom fram hjá fullorðnum sjúklingum með PNH. Aukaverkanir tengdar crovalimab sem greint var frá hjá sjúklingum með PNH eru sýking ofarlega í öndunarvegi (16,7%), þvagfærasýking (16,7%), þreyta (16,7%), hiti (16,7%), höfuðverkur (8,3%), innrennslistengd viðbrögð (8,3%) og inndælingartengd viðbrögð (8,3%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Við ofskömmtnun á að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna aukaverkana og grípa til viðeigandi meðferðar samkvæmt einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, kompliment-tálmar, ATC-flokkur: L04AJ07

Verkunarháttur

Crovalimab er raðbrigða mannaaðlagad einstofna mótefni sem byggist á ónæmisglóbúlín G1 (IgG1) sem binst sértækt með mikilli sækni við þátt 5 í komplementkerfinu (C5) og hindrar klofning í C5a og C5b og kemur þannig í veg fyrir myndun MAC (membrane attack complex). Crovalimab hamlar virkni endakomplementa. Hjá sjúklingum með PNH hamlar crovalimab endakomplementmiðluðu blóðrofi í æðum.

Lyfhrif

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með PNH kom þéttiháð hömlun á virkni endakomplementa fram eftir meðferð með crovalimabi. Hömlun á virkni endakomplementa (CH50 samkvæmt LIA greiningu (Liposome Immunoassay) náðist strax í lok upphafsinnrennslis crovalimabs og var yfirleitt viðvarandi alla meðferðina með crovalimabi. Sömuleiðis minnkaði meðalþéttni óbundins C5 í lágt gildi ($< 0,0001$ g/l) samanborið við upphafsgildi og hélst lágt allt meðferðartímabilið.

Gildi óbundins C5 og CH50 var svipað hjá börnum og fullorðnum sjúklingum sem fengu meðferð með crovalimabi.

Verkun og öryggi

Mat var lagt á öryggi og verkun crovalimabs hjá sjúklingum með PNH í 3. stigs rannsókn sem var gerð til að sýna að verkun væri ekki lakari (COMMODORE 2, BO42162) og stutt með klínískum vísbendingum úr tveimur 3. stigs rannsóknum til viðbótar (COMMODORE 3, YO42311 og COMMODORE 1, BO42161).

Í öllum 3. stigs rannsóknunum þurftu sjúklingarnir að vera bólusettir gegn *Neisseria meningitidis*, annaðhvort innan 3 ára áður en rannsóknin hófst eða innan 7 daga eftir upphaf meðferðar með crovalimabi. Sjúklingar sem voru bólusettir innan 2 vikna fyrir meðferð með crovalimabi eða eftir að meðferð með rannsóknarlyfinu hófst fengu viðeigandi fyrirbyggjandi sýklalyf frá því notkun Plasky hófst þangað til minnst 2 vikum eftir bólusetninguna (sjá varnaðarorð og varúðarreglur varðandi alvarlega meningókokkasýkingu í kafla 4.4). Sjúklingar með sögu um *Neisseria meningitidis* sýkingu 6 mánuðum fyrir skimun og fram að fyrstu gjöf rannsóknarlyfsins voru útilokaðir.

Sjúklingar með sögu um ósamgena beinmergsígræðslu voru einnig útilokaðir.

Crovalimab var gefið í 3. stigs rannsóknunum í samræmi við ráðlagðan skammt sem er lýst í kafla 4.2. Björgunarskammtar 340 mg af crovalimabi gefið í bláæð voru leyfðir samkvæmt mati rannsakanda ef sjúklingur upplifði teikn og einkenni PNH. Rannsóknirnar voru hins vegar ekki gerðar til að meta áhrif björgunarskammts á verkun crovalimabs. Eculizumab var gefið samkvæmt gildandi upplýsingum um ávísun en í löndum þar sem eculizumab var ekki á markaði (COMMODORE 2) var eculizumab 600 mg gefið í bláæð einu sinni í viku fyrstu 4 vikunnar, fylgt eftir með 900 mg á 2 vikna fresti. Björgunarskammtar eculizumabs voru ekki leyfðir í rannsókninni.

3. stigs rannsóknirnar samanstóðu af 24 vikna aðalmeðferðartímabili, að því loknu höfðu sjúklingar möguleika á að halda áfram/skipta í crovalimab á framhaldstímabilinu.

Rannsókn á sjúklingum með PNH sem ekki hafa áður fengið meðferð með komplementhemli

COMMODORE 2 (rannsókn BO42162)

COMMODORE 2 var 3. stigs slembuð, opin, fjölsetra klínísk rannsókn með samanburði við virkt lyf, þar sem lagt var mat á verkun og öryggi crovalimabs samanborið við eculizumab hjá sjúklingum með PNH sem höfðu ekki fengið meðferð með komplementhemli áður. 204 sjúklingum (líkamsþyngd ≥ 40 kg) var slembiraðað 2:1 til að fá annað hvort crovalimab ($n = 135$) eða eculizumab ($n = 69$). Í rannsókninni voru að auki 6 sjúklingar á barnsaldri (< 18 ára og sem voru ≥ 40 kg) í lýsandi hópi, sem fengu crovalimab (sjá kafla 5.1). Gjaldgengir sjúklingar voru með mikla sjúkdómsvirkni við skimun samkvæmt LDH gildi $\geq 2 \times$ efri mörk eðlilega gilda (ULN) og eitt eða fleiri teikn eða einkenni tengd PNH síðustu 3 mánuðina: þreytu, blóðrauðamigu, kviðverk, mæði, blóðleysi (blóðrauði < 10 g/dl), sögu um alvarleg æðatilvik (m.a. segamyndun), kyngingartregðu, getuleysi; eða sögu um pRBC (*packed red blood cell*) blóðgjöf vegna PNH.

Slembiröðun var lagskipt samkvæmt nýjasta LDH-gildi (≥ 2 til $\leq 4 \times$ ULN, eða $> 4 \times$ ULN) og blóðgjafasögu (0, > 0 til ≤ 6 eða > 6 pRBC einingar gefnar innan 6 mánaða fyrir slembiröðun); jafnvægi var hjá meðferðarhópnum með tilliti til viðeigandi lagskiptingaflokka.

Yfirleitt var jafnvægi hjá slembiraðaða rannsóknarþýðinu með tilliti til lýðfræðilega þátta og upphafseiginleika hjá meðferðarhópunum og kemur fram í töflu 3.

Tafla 3: Lýðfræðilegir þættir og eiginleikar við upphaf COMMODORE 2 rannsóknarinnar (slembiraðað þýði)

Breytur	Crovalimab (N = 135)	Eculizumab (N = 69)
Aldur (ár) við greiningu á PNH Meðalgildi (SD) Miðgildi (bil)	35,8 (15,5) 31,0 (11,5 – 74,7)	37,4 (16,4) 32,1 (11,2 - 76,8)
Aldur (ár) við fyrstu gjöf rannsóknarlyfs* Meðalgildi (SD) Miðgildi (bil) < 18 ára (n, %) 18 – 64 ára (n, %) ≥ 65 ára (n, %)	40,5 (15,2) 36,0 (18 – 76) 0 122 (90,4%) 13 (9,6%)	41,9 (16,0) 38,0 (17 – 78) 2 (2,9%) 58 (84,1%) 9 (13,0%)
Þyngd 40 – < 100 kg (n, %) ≥ 100 kg (n, %)	131 (97,0%) 4 (3,0%)	66 (95,7%) 3 (4,3%)
Kyn Karlar (n, %) Konur (n, %)	77 (57,0%) 58 (43,0%)	35 (50,7%) 34 (49,3%)
LDH-gildi við upphaf rannsóknarinnar (x ULN) Miðgildi (bil)	7,0 (2,0 -16,3)	7,7 (2,0 - 20,3)
Saga pRBC-blóðgjafa 12 mánuðum fyrir skimun Já (n, %)	103 (77,4%)	50 (73,5%)
pRBC-einingar gefnar 12 mánuðum fyrir skimun Miðgildi (bil)	3,8 (0 - 43,5)	3,0 (0 - 41,0)
PNH-heildarklónstærð kyrninga (%) Miðgildi (bil)	91,4 (5,8 - 100)	93,6 (6,8 - 99,9)
PNH-heildarklónstærð einkirninga (%) Miðgildi (bil)	90,9 (42,5 - 99,9)	95,1 (41,5 - 99,9)
PNH heildarklónstærð rauðkorna (%) Miðgildi (bil)	25,3 (3,5 - 96,0)	44,6 (0,1 – 88,9)
Blóðrauðagildi við upphaf (g/l) Miðgildi (IQR)	85,0 (77,0 - 93,0)	87,0 (81,0 - 97,0)
Saga um vanmyndunarblóðleysi Já (n, %)	53 (39,3%)	26 (37,7%)
Saga um mergrangvöxt Já (n, %)	6 (4,4%)	6 (8,7%)
Saga um alvarlegar aukaverkanir á æðar Já (n, %)	21 (15,6%)	10 (14,5%)
Lyfjagjöf við upphaf** Segavarnarlyf (n, %) Sterar (n, %) Ónæmisbælandi meðferð (n, %)	35 (25,9%) 46 (34,1%) 23 (17,0%)	17 (24,6%) 25 (36,2%) 13 (18,8%)
Teikn eða einkenni PNH innan 3 mánaða fyrir skimun Kviðverkur Blóðleysi Kyngingartregða	21 (15,6%) 109 (80,7%) 8 (5,9%)	11 (15,9%) 57 (82,6%) 2 (2,9%)

Breytur	Crovalimab (N = 135)	Eculizumab (N = 69)
Getuleysi	13 (9,6%)	4 (5,8%)
Þreyta	113 (83,7%)	63 (91,3%)
Blóðrauðamiga	79 (58,5%)	45 (65,2%)
Saga um alvarlegar aukaverkanir á æðar (m.a. segamyndun)	9 (6,7%)	5 (7,2%)
Mæði	29 (21,5%)	14 (20,3%)

Athugið: IQR = fjórðungsbil (interquartile range).

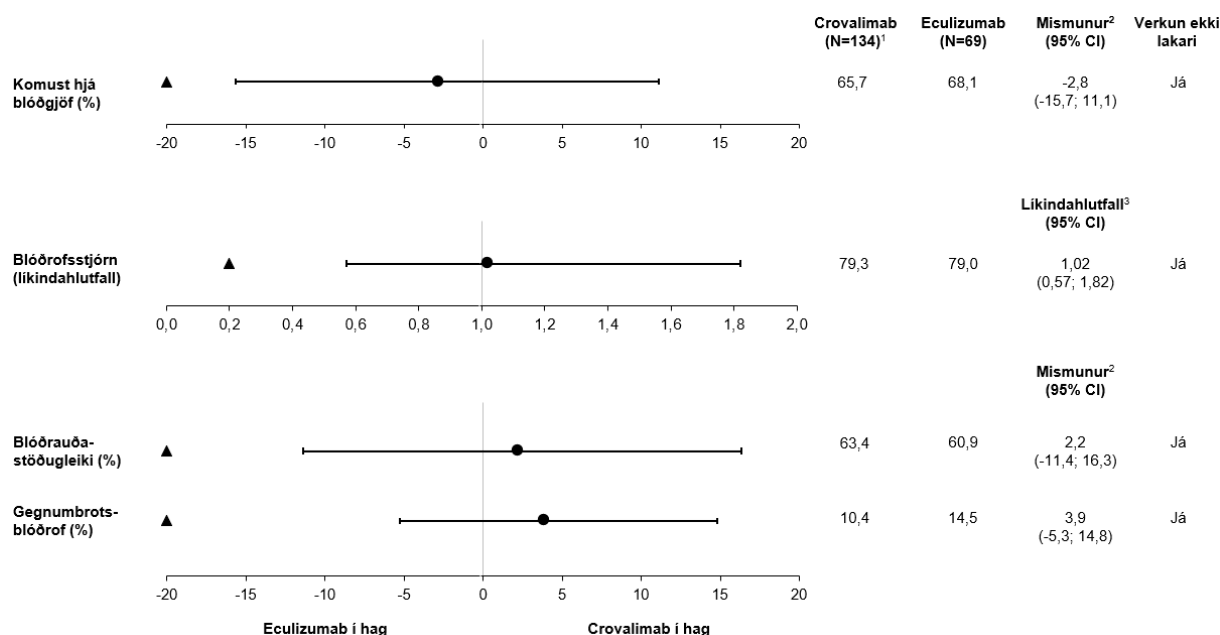
* Tveimur sjúklingum á unglingsaldri (báðir 17 ára) var slembiraðað í eculizumab hóp áður en opnað var fyrir sérstakan lýsandi hóp með börnum. Báðir sjúklingarnir skiptu í crovalimab á framhaldstímabilinu að loknu aðalmeðferðartímabilinu; einn sjúklingur var enn < 18 ára en hinn sjúklingurinn var orðinn 18 ára við fyrstu meðferð með crovalimabi. Sjá „Börn“ hér á eftir

** Felur í sér lyf sem byrjað var að nota áður en rannsóknarmeðferðin hófst og var annaðhvort hætt áður eða var yfirstandandi þegar rannsóknarmeðferðin hófst.

Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að meta verkun crovalimabs samanborið við eculizumab samkvæmt mati á að verkun væri ekki lakari samkvæmt eftirtöldum sameiginlegum aðalmælibreytum (co-primary endpoints): blóðrofsstjórn, mælt samkvæmt meðalhutfalli sjúklinga með LDH $\leq 1,5 \times$ ULN frá viku 5 til viku 25; og hlutfalli sjúklinga sem komust hjá blóðgjöf, skilgreint sem sjúklingar sem voru án pRBC-blóðgjafar frá upphafi og út viku 25. Viðbótarmælibreytur fyrir verkun voru m.a. hlutfall sjúklinga með gegnumbrotsblóðrof, hlutfall sjúklinga með blóðrauðastöðugleika og breytingar með tilliti til þreytu (mælt samkvæmt FACIT-þreytukvarða [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy]) frá upphafi að viku 25.

Crovalimab var ekki lakara en eculizumab bæði með tilliti til sameiginlegu aðalmælibreytanna blóðrofsstjórn og hlutfalli sjúklinga sem komust hjá blóðgjöf og með tilliti til viðbótarmælibreyta sem eru hlutfall sjúklinga með blóðrauðastöðugleika og hlutfall sjúklinga með gegnumbrotsblóðrof (mynd 1). Mynd 2 sýnir hlutfall sjúklinga með LDH $\leq 1,5 \times$ ULN frá grunnildi til viku 25.

Mynd 1: Niðurstöður varðandi sameiginlegar aðalmælibreytur og viðbótarmælibreytur í (COMMODORE 2, frumgreiningarþýði)



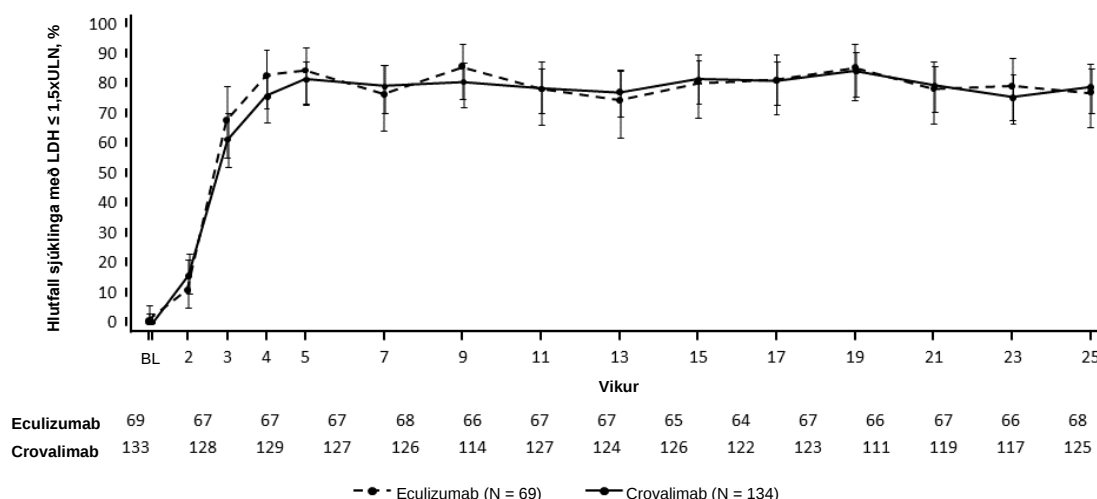
Athugið: Þríhyrningarnir tákna mörk fyrir að verkun sé ekki lakari og hringirnir tákna punktmát. CI = öryggisbil.

¹ Ekki lágu fyrir LDH-gildi eftir upphaf rannsóknarinnar fyrir einn sjúkling sem fékk crovalimab samkvæmt slembiröðun og var hann ekki tekinn með í frumgreiningu á verkun.

² Til að komast hjá blóðgjöf og koma á blóðrauðastöðugleika er mismunur reiknaður sem veginn mismunur með crovalimabi mínus eculizumab. Fyrir gegnumbrotsblóðrof er mismunur reiknaður sem veginn mismunur með eculizumabi mínus crovalimab.

³ Líkindahlutfall reiknað út sem líkindi fyrir crovalimab deilt með líkindum fyrir eculizumab

Mynd 2: Hlutfall sjúklinga með LDH $\leq 1,5 \times$ ULN frá upphafi rannsóknarinnar til og með viku 25, með 95% öryggisbil (COMMODORE 2, frumgreiningarþýði)



Rannsóknir hjá sjúklingum með PNH sem höfðu áður fengið meðferð með komplement C5-hemli

COMMODORE 1 (rannsókn BO42161)- slembiraðaðir sjúklingar sem skiptu úr eculizumabi

COMMODORE 1 var 3. stigs slembuð, opin, fjölsetra klínísk rannsókn með virkum samanburði þar sem lagt var mat á öryggi, lyfhrif, lyfjahvörf og könnun gerð á verkun crovalimabs hjá sjúklingum sem skiptu úr öðrum komplement C5-hemli. Aðalmarkmið rannsóknarinnar var mat á öryggi (sjá kafla 4.8). Áttatíu og níu sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá annað hvort crovalimab (n = 45) eða

eculizumab (n = 44). Sjúklingar voru gjaldgengir í slembaðan hóp ef þeir höfðu skipt úr eculizumab með samþykktum skömmtum og voru með blóðrofsstjórn við skimun, skilgreint sem LDH gildi $\leq 1,5 \times \text{ULN}$. Sjúklingar voru útilokaðir ef þeir höfðu fengið alvarlegar aukaverkanir í æðum innan 6 mánaða fyrir fyrstu gjöf rannsóknarlyfs. Slembiröðun var lagskipt eftir sögu blóðgjafa (hvort sjúklingur hafði fengið pRBC-blóðgjöf innan 12 mánaða fyrir slembiröðun).

Jafnvægi var á meðferðarhópnum varðandi lýðfræðilega þætti og eiginleika slembaða rannsóknabýðisins við upphaf rannsóknarinnar. Miðgildi LDH við upphaf rannsóknarinnar var $1,01 \times \text{ULN}$ (á bilinu: 0,6 - 1,7) í crovalimab hópnum og $0,96 \times \text{ULN}$ (á bilinu: 0,7 - 1,9) í eculizumab hópnum. Hlutfall sjúklinga með sögu um blóðgjöf 12 mánuðum fyrir skimun var 22,7% í crovalimab hópnum og 25% í eculizumab hópnum, með meðalgildi (SD) 1,6 (3,7) einingar pRBC í crovalimab hópnum og 2,3 (5,4) einingar í eculizumab hópnum. Miðgildi í upphafi (bil) PNH klónstærðar fyrir heildarfjölda rauðkorna, einkyrninga og kyrninga í hópnum sem fékk crovalimab samanborið við hópana sem fengu eculizumab eru eftirfarandi: 44,6% (2,6 - 100) samanborið við 54,2% (1,3 - 100), 88,6% (13,8 - 100) samanborið við 96,4% (7,6 - 99,9) og 88,1% (5,2 - 100), samanborið við 95,7% (7,9 - 99,9), í sömu röð.

Af 89 slembiröðuðum sjúklingum var lagt mat á verkun með könnunarsniði hjá 76 (n = 39 í crovalimab hópnum og n = 37 í eculizumab hópnum) sem tóku þátt í minnst 24 vikur fyrir lokadagsetningu fyrir frumgreiningu. Heildarniðurstöður varðandi mælibreytur fyrir könnun á verkun sýndu að sjúklingar sem skiptu í crovalimab úr eculizumabi viðhéldu sjúkdómsstjórn. Meðalhlutfall sjúklinga sem viðhéldu blóðrofsstjórn frá upphafi rannsóknarinnar og út viku 25 var 92,9% [95% CI: 86,6; 96,4] hjá sjúklingum sem fengu crovalimab samkvæmt slembiröðun og 93,7% [95% CI: 87,3; 97,0] hjá sjúklingum sem fengu eculizumab samkvæmt slembiröðun. 79,5% [95% CI: 63,1; 90,1] sjúklinga sem fengu crovalimab samkvæmt slembiröðun og 78,4% [95% CI: 61,3; 89,6] sjúklinga sem fengu eculizumab samkvæmt slembiröðun komust hjá blóðgjöf.

COMMODORE 1 (rannsókn BO42161) og COMMODORE 2 (rannsókn BO42162)- sjúklingar sem skiptu um lyf og voru klínískt stöðugir

Greint var frá stuðningsgögnum hjá sjúklingum sem skiptu yfir í eculizumab og voru klínískt stöðugir, hjá sjúklingum í COMMODORE 1 rannsókninni (25 sjúklingar sem hægt var að meta verkun hjá) og COMMODORE 2 rannsókninni (29 sjúklingar sem hægt var að meta verkun hjá) sem höfðu fengið meðferð með eculizumabi í að minnsta kosti 24 vikur á aðalmeðferðartímabilinu og voru með LDH $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ við grunngili þegar skipt var yfir í crovalimab.

Verkun var metin hjá sjúklingum sem höfðu verið útsettir fyrir crovalimabi í að minnsta kosti 24 vikur (eða hættu að fá meðferð með öðrum hætti áður en 24 vikna meðferð var náð). Meðaltal hlutfalls sjúklinga sem eru klínískt stöðugir og skiptu um meðferð og viðhéldu blóðrofsstjórn frá grunngili til viku 25 í COMMODORE 1 og COMMODORE 2 var 98,7% [95% CI: 96,2; 99,5] og 95,3% [95% CI: 89,5; 97,9], í sömu röð. Það var hægt að komast hjá blóðgjöf hjá 80,0% [95% CI: 58,70; 92,39] og 86,2% [95% CI: 67,43; 95,49] sjúklinga sem voru klínískt stöðugir, í sömu röð. Þessar niðurstöður hjá klínískt stöðugum sjúklingum sem skiptu yfir í eculizumab voru í samræmi við niðurstöður hjá slembiröðuðum sjúklingum sem skiptu yfir í eculizumab á aðalmeðferðartímabilinu í COMMODORE 1 rannsókninni.

Ennfremur, hjá hópnum sem var ekki slembiraðað í COMMODORE 1 rannsókninni, af þeim 19 klínískt stöðugu sjúklingum sem skiptu úr ravulizumabi viðhéldu 95,8% [95% CI: 89,11; 98,43] blóðrofsstjórn og 57,9% [95% CI: 33,97; 78,88] sjúklinganna komust hjá blóðgjöf frá upphafi rannsóknarinnar til viku 25.

Ónæmissvörun

Eins og við á um öll prótein til lækninga er ónæmissvörun gagnvart crovalimabi hugsanleg.

Niðurstöður mælinga á ónæmissvörun eru afar háðar nokkrum þáttum m.a. greiningarnæmi og sértæki greiningarinnar, greiningaraðferð, meðferð sýna, tíma sýnasöfnunar, samhliða notuðum lyfjum og

undirliggjandi sjúkdómi. Þess vegna getur samanburður á tíðni mótefna gegn crovalimabi og tíðni mótefna gagnvart öðrum lyfjum verið misvísandi.

Í 3. stigs rannsókninni COMMODORE 2 komu mótefni vegna meðferðarinnar (ADA) fram hjá 35,0% sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð áður (49/140) og fengu crovalimab og 38,2% sjúklinga sem skiptu úr meðferð með öðrum C5-hemli í crovalimab (26/68). Miðgildi tíma fram að myndun fyrstu ADA var 16,1 vikur (á bilinu 1,1 til 72,3 vikur) hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður og 16,6 vikur (á bilinu 2,1 til 36,3 vikur) hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með öðrum C5-hemli. Í 3. stigs rannsóknum var tíðni ADA 35,1% hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður (67 sjúklingar af 191) og 25,4% hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með öðrum C5-hemli og skipt yfir í crovalimab (51 sjúklingur af 201).

Í öllum 3. stigs rannsóknum voru ferlar fyrir miðgildi þéttni yfir tíma hjá ADA jákvæðum sjúklingum aðeins lægri en hjá ADA neikvæðum sjúklingum. Þrátt fyrir þessi áhrif viðhélst þéttni yfir 100 µg/ml (greiningarmörk fyrir fulla endakomplement hömlun) hjá yfir 80% ADA jákvæðra sjúklinga. Að ADA væri til staðar tengdist ekki klínískt þýðingarmiklum áhrifum á lyfjahvörf, lyfhrif og verkun hjá meirihluta sjúklinga. Af 392 sjúklingum sem metnir voru með tilliti til ADA stöðu kom hins vegar fram tap á útsetningu, algjört eða að hluta til, í tengslum við myndun ADA hjá 23 sjúklingum (5,9%); á meðal þeirra hafði lyfjafræðileg virkni tapast hjá 17 (4,3%) ADA jákvæðum sjúklingum (samkvæmt CH50 eða óbundnu C5) sem samsvarar tapi á útsetningu og verkunarleysi sem kom fram sem viðvarandi tap á blóðrofsstjórn hjá 7 sjúklingum (1,8%). Ekkert benti til klínískra áhrifa ADA stöðu á öryggi Piasky (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Börn

Hægt var að leggja mat á verkun hjá tíu sjúklingum á barnsaldri (sem voru ≥ 40 kg) sem fengu meðferð með crovalimabi í COMMODORE 2 (n = 7; 13 – 17 ára) og COMMODORE 3 (n = 3; 15 – 17 ára).

Níu sjúklingar höfðu ekki fengið meðferð áður og 1 sjúklingur skipti úr eculizumabi í crovalimab á framhaldstímabilinu. Öll börnin fengu sömu skammta og fullorðnir sjúklingar eftir líkamsþyngd. Allir 9 sjúklingarnir sem höfðu ekki fengið meðferð áður náðu blóðrofsstjórn (skilgreint sem LDH $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) í viku 4 sem var viðhaldið hjá 7 sjúklingum í hverri heimsókn frá upphafi fram að viku 25; Sjúklingurinn sem skipti úr eculizumabi í crovalimab viðhélst blóðrofsstjórn út 24 vikur á framhaldstímabilinu. Sjö af sjúklingunum 10 komust hjá blóðgjöf og voru með blóðrauðastöðugleika, og enginn sjúklingur fékk gegnumbrotsblóðrof á 24 vikna meðferðatímabili.

Á heildina litið eru meðferðaráhrif crovalimabs hjá börnum með PNH svipuð og hjá fullorðnum með PNH.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Piasky hjá einum eða fleiri undirhópum barna með PNH (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörfum crovalimabs hefur verið lýst hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og hjá sjúklingum með PNH. Lyfjahvörfum var lýst með ólínulegum aðferðum til greiningar á lyfjahvörfum, með blönduðum áhrifum, byggt á sameinuðum gagnagrunni með 9 heilbrigðum sjálfboðaliðum og 210 sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður náðu og 211 sjúklingum sem skiptu úr fyrri meðferð með öðrum C5-hemli í crovalimab.

Þéttitímaferli crovalimabs er best lýst með tveggja hólfa opnu líkani með fyrstu gráðu brotthvarfi og fyrstu gráðu fasta fyrir frásög við gjöf undir húð. Til að lýsa tímabundinni aukningu á úthreinsun vegna myndunar mótefnaflétta hjá sjúklingum sem skiptu úr meðferð með öðrum C5-hemli í crovalimab var viðbótarbreytu fyrir breytingu á úthreinsun með tíma sem minnkaði með

veldisminnkun, bætt við. Við jafnvægi er gert ráð fyrir að útsetning sé svipuð hjá þeim sem höfðu ekki fengið meðferð áður og þeim sem skiptu í crovalimab.

Frásog

Áætlaður hraðafasti frásogs var 0,126 dagar⁻¹ [CV%: 38,3]. Eftir gjöf undir húð var áætlað aðgengi 83,0% [CV%: 116].

Dreifing

Áætlað miðlægt dreifingarrúmmál var 3,23 lítrar [CV%: 22,4] og útlægt dreifingarrúmmál 2,32 lítrar [CV%: 70,6].

Lítið dreifingarrúmmál gefur til kynna að líklegt sé að crovalimab dreifist aðallega í sermi og/eða í æðaríkum vefjum.

Umbrot

Engar beinar rannsóknir hafa verið gerðar á umbroti crovalimabs. IgG-mótefni brotna aðallega niður með próteinsundrun í leysikornum og skiljast síðan út eða eru notuð aftur í líkamanum.

Brotthvarf

Áætlað brotthvarf var 0,0791 l/dag [CV%: 20,6]. Áætlaður endanlegur helmingunartími crovalimabs er 53,1 dagur [CV%: 39,9] sem er lengri en fyrir önnur mannaaðlöguð IgG-mótefni. Þessi langi helmingunartími er í samræmi við endurnýtingareiginleika crovalimabs.

Sérstakir sjúklingahópar

Rannsóknir á lyfjahvörfum crovalimabs hafa ekki verið gerðar hjá sérstökum sjúklingahópum. Sýnt var fram á að líkamsþyngd var veruleg skýribreyta þar sem brotthvarf og dreifingarrúmmál jókst og útsetning fyrir crovalimabi minnkaði með aukinni líkamsþyngd. Þess vegna byggjast skammtar crovalimabs á líkamsþyngd sjúklings (sjá kafla 4.2).

Þegar líkamsþyngd var bætt við í líkan fyrir þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með PNH kom í ljós að aldur (13 – 85 ára) og kyn hafði ekki þýðingarmikil áhrif á lyfjahvörf crovalimabs. Ekki er þörf á frekari aðlögun skammta.

Einnig var sýnt fram á að kynþáttur/uppruni hafði ekki áhrif á lyfjahvörf crovalimabs, þó eru upplýsingar fyrir þeldökka sjúklinga takmarkaðar og eru þess vegna ekki taldar endanlegar hjá þessum hópi.

Aldraðir

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka lyfjahvörf crovalimabs hjá sjúklingum ≥ 65 ára, þó tóku 46 (10,9%) aldraðir sjúklingar með PNH þátt í klínískum rannsóknum, m.a. 35 sjúklingar 65 - 74 ára, 10 sjúklingar 75 - 84 ára og 1 sjúklingur ≥ 85 ára. Upplýsingar úr klínískum rannsóknum á PNH benda til þess að útsetning hjá sjúklingum ≥ 65 ára sé sambærileg og hjá yngri sjúklingum í öðrum aldurshópum, en vegna takmarkaðra upplýsinga hjá sjúklingum ≥ 85 ára eru lyfjahvörf crovalimabs hjá þessum einstaklingum ekki þekkt.

Skert nýrnastarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna lyfjahvörf crovalimabs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi en upplýsingar úr klínískum rannsóknum á PNH (62 [14,7%] sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi, 38 [9%] sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi og 4 [1%] sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi) gefa til kynna að útsetning hjá sjúklingum með vægt

skerta, meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi sé sambærileg og hjá sjúklingum sem eru ekki með skerta nýrnastarfsemi. Hins vegar voru upplýsingar takmarkaðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi í klínískum rannsóknum á PNH.

Skert lifrarstarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, hins vegar gefa upplýsingar úr klínískum rannsóknum á PNH til kynna að útsetning hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (46 [11%] samkvæmt kvörðun sem byggir á þéttni alanín amínótransferasa) sé sambærileg og hjá sjúklingum sem eru ekki með skerta lifrarstarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar um lyfjahvörf liggja fyrir hjá sjúklingum með PNH með meðalskerta (0 [0%]) eða verulega (1[0,23%]) skerta lifrarstarfsemi, þess vegna eru áhrif meðalskertrar og verulega skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf crovalimabs ekki þekkt og ekki er hægt að ráðleggja skammta (sjá kafla 4.2).

Börn

Upplýsingar frá 12 sjúklingum á barnsaldri (13 - 17 ára) í klínískum rannsóknum á PNH benda til þess að útsetning hjá börnum 12 ára eða eldri sem eru 40 kg eða meira sé sambærileg og hjá fullorðnum sjúklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn sem tengist crovalimabi, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta (m.a. öryggi lyfjafræðilegra endapunkta) og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Eiturverkun á erfðaeefni

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum eiturverkunum crovalimabs á erfðaeefni. Ekki er gert ráð fyrir að einstofna mótefni milliverki beint við DNA eða annað litningatengt efni.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum crovalimabs hafa verið gerðar. Mat á tiltækum upplýsingum sem tengjast lyfhrifum og upplýsingum úr eiturefnarannsóknum hjá dýrum benda ekki til krabbameinsvaldandi áhrifa crovalimabs.

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Endurtekin gjöf crovalimabs hjá ungafullum cynomolgus öpum á meðgöngutímabilinu olli ekki eiturverkunum hjá móðurdýri og hafði ekki áhrif á útkomu meðgöngunnar. Engin áhrif voru á lífvænleika, vöxt og þroska afkvæma á 6 mánaða tímabili eftir fæðingu.

Frjósemi

Engin áhrif komu fram á æxlunarfæri hjá kven- og karlkyns cynomolgus öpum eftir endurtekna gjöf crovalimabs í allt að 6 mánuði. Sérstakar dýrarannsóknir á frjósemi hafa ekki verið gerðar með crovalimabi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Histidín
Aspartic sýra
Argínín hýdróklóríð
Poloxamer 188
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Órofið hettuglas

3 ár.

Áður en Piasky er gefið má geyma óopnuð hettuglös utan kælis við stofuhita ef þarf og setja síðan aftur í kæli. Fyrir hitastigsfrávik út fyrir 2 °C – 8 °C má geyma órofið hettuglas við stofuhita (allt að 30 °C) í öskjunni mest í 7 daga samantlagt. Fargið lyfinu ef það hefur verið geymt utan kælis við stofuhita lengur en í 7 daga.

Þynnt lausn fyrir innrennsli í bláæð

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota þynntu lausnina tafarlaust, nema þynningin hafi verið framkvæmd þannig að örverumengun sé útilokuð. Ef lausnin er ekki notuð tafarlaust er geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda.

Ef þynning lausnarinnar fer fram við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát má geyma lyfið í kæli við 2 °C til 8 °C og við stofuhita (allt að 30 °C). Ítarleg geymsluskilyrði fyrir tilbúið innrennslislyf, háð gerð innrennslispoka sem eru notaðir, koma fram í töflu 4.

Tafla 4: Geymsluskilyrði fyrir innrennslislyf, undirbúið að viðhafðri smitgát

Innrennslispokar	Geymsluskilyrði
PO/PE/PP	Allt að 30 dagar við 2 °C til 8 °C til varnar gegn ljósi og allt að 24 klst. við stofuhita (allt að 30 °C) við albirtu. Verjið gegn beinu sólarljósi.
PVC	Allt að 12 klst. við 2 °C til 8 °C til varnar gegn ljósi og allt að 12 klst. við stofuhita (allt að 30 °C) við albirtu. Verjið gegn beinu sólarljósi.

pólýólefín (PO), pólýetýlen (PE), pólýprópýlen (PP), pólývínýlklóríð (PVC)

Óþynnt lausn fyrir inndælingu undir húð

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og eiga yfirleitt ekki að vera umfram 24 klukkustundir við 2-8°C, nema lyfið hafi verið undirbúið við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát.

Ef flutningur Piasky úr hettuglasi í sprautuna er gerður við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát má geyma lyfið í sprautunni með hettunni á í kæli við 2 °C til 8 °C í allt að 14 daga varið gegn ljósi og við stofuhita (allt að 30 °C) í allt að 24 klst. í albirtu.

Piasky lausn verður að verja fyrir beinu sólarljósi.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Órofið hettuglas

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði þynntu lausnarinnar fyrir innrennsli í bláæð og óþynntu lausnarinnar fyrir inndælingu undir húð, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Stungulyf/innrennslislyf, lausn í 2 ml einnota hettuglasi (gler af gerð I) með tappa (gúmmí) og innsigli (ál).

Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Piasky hettuglas er einnota.

Piasky er notað eftir þynningu fyrir innrennsli í bláæð eða óþynnt fyrir inndælingu undir húð.

Skoðað á Piasky til að ganga úr skugga um að það innihaldi engar agnir og að litur sé eðlilegur fyrir gjöf. Piasky er tær eða mjög ópallýsandi og næstum litlaus eða brúngul lausn. Farga á Piasky ef lyfið virðist skýjað, litur óeðlilegur eða inniheldur agnir.

Gjöf í bláæð

Heilbrigðisstarfsmaður á að sjá um undirbúning Piasky að viðhafðri smitgát. Piasky lausn verður að þynna í natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi fyrir gjöf. Nota verður 0,2 µm síu með innrennslissettinu við lyfjagjöfina.

Nota verður sérstaka innrennslisslöngu við gjöf í bláæð.

Þynning

1. Dragið nauðsynlegt magn af Piasky upp úr hettuglasinu (sjá töflu 5), notið sæfða sprautu og þynnið í innrennslispokanum. Nota þarf mörg hettuglös til þess að fá það magn af Piasky sem þarf til að bæta í innrennslispokann. Fargið því sem eftir er í hettuglasinu.

Þynning Piasky í innrennslispokum með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislyfi á að vera á bilinu 4 - 15 mg/ml (endanlegur styrkur eftir þynningu).

Fyrir innrennsli í bláæð má nota 100 ml eða 250 ml poka.

Tafla 5: Dæmi um skammta, ákvörðun magns

Skammtur (mg)	Styrkleiki í poka (mg/ml)	Rúmmál Piasky í 0,9% natríumklóríð lausn* (ml)	Stærð innrennslispoka (ml)
1.000	4	5,9	250
1.500	6	8,8	250
1.000	10	5,9	100
1.500	15	8,8	100

* Hvert 340 mg hettuglas inniheldur að lágmarki 2,0 ml

2. Blandið innihaldi innrennslispokans varlega með því að hvolfa pokanum gætilega. Má ekki hrista.
3. Skoðið innrennslispokann með tilliti til agna og fargið ef agnir eru til staðar.
4. Nauðsynlegt er að skola innrennslisslönguna til þess að tryggja að fullur skammtur sé gefinn.

Ekki hefur orðið vart við ósamrýmanleika á milli Piasky og poka fyrir innrennsli í bláæð sem gerðir eru úr pólývínýlklóríði (PVC) eða pólýólefín (PO) eins og pólýetýleni (PE) og pólýprópýleni (PP). Ennfremur hefur ekki orðið vart við ósamrýmanleika á milli innrennslissetta eða innrennslisbúnaðar sem gerður er úr PVC, PE, pólýúretani (PU), pólýbútadíeni (PBD), akrýlónítríl bútaðienstýreni (ABS), pólýkarbónati (PC) eða pólýtetraflúoretýleni (PTFE).

Geymsluskilyrði fyrir innrennslispoka, sjá kafla 6.3.

Gjöf undir húð

Piasky á að nota óþynnt og undirbúa á gjöf lyfsins að viðhafðri smitgát. Nota þarf sprautu, flutningsnál og inndælingarnál til að draga Piasky lausn úr hettuglasinu og gefa með inndælingu undir húð.

Hver inndæling er 2 ml sem samsvarar 340 mg. Nota á 2 ml eða 3 ml sprautu við hverja inndælingu. Skammtur sem er 680 mg fæst með tveimur 340 mg inndælingum í röð undir húð. Skammtur sem er 1.020 mg er fenginn með þremur 340 mg inndælingum í röð undir húð.

2 ml eða 3 ml sprauta

Skilyrði: Gegnsæ pólýprópýlen eða pólýkarbónat sprauta með Luer-Lock enda (ef ekki fánlegt má nota sprautu með Luer Slip enda), sæfð, einnota, án latex og án sótthitavalda.

Flutningsnál

Skilyrði: Ryðfrítt stál, sæfð, helst 18 G með skábrún með um það bil 45 gráðu halla til að draga úr hættu á nálarstungum eða að öðrum kosti 21 G hefðbundin nál sem er einnota, án latex og án sótthitavalda. Flutningsnál án síu er ráðlögð.

Inndælingarnál

Skilyrði: Sprautunál, ryðfrítt stál, sæfð, 25 G, 26 G eða 27 G, lengd 9 til 13 mm, einnota, án latex og án sótthitavalda, helst með öryggishlíf.

Sjá viðbótarupplýsingar um lyfjagjöf í kafla 4.2.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Eftirfarandi þáttum á eindregið að fylgja varðandi notkun og förgun sprauta og oddhvassra hluta:

- Nálar og sprautur á aldrei að nota aftur eða deila með öðrum.
- Setjið notaðar nálar og sprautur í ílát fyrir oddhvassa hluti (þétt og einnota ílát).

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1848/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. ágúst 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Áður en til markaðssetningar Piasky í hverju aðildarríki kemur eiga markaðsleyfishafi og Lyfjastofnun að koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluefnisins og áminningu um bólusetningu/endurbólusetningu.

Markmið með fræðsluefninu er að upplýsa heilbrigðisstarfsmenn um áhættu af notkun Piasky og hvernig megi lágmarka og bregðast við öryggisvanda með viðeigandi bólusetningu og að upplýsa sjúklinga/umönnunaraðila um ummerki og einkenni þessarar áhættu, hvernig best er að bregðast við þegar þessi áhætta kemur fram og hvenær þörf er á bráðri læknisþjónustu.

Markaðsleyfishafi á að tryggja að í öllum aðildarríkjum þar sem Piasky er markaðssett hafi allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem gert er ráð fyrir að ávísi/afgreiði og noti Piasky aðgang að/verði séð fyrir eftirfarandi fræðslupakka:

- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila
- Öryggiskort sjúklings
- Áminning um bólusetningu/endurbólusetningu, beint til heilbrigðisstarfsmanna

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn munu innihalda upplýsingar um alvarlegar sýkingar, meningókokkasýkingu og alvarlegt blóðrof eftir að notkun crovalimabs var hætt hjá sjúklingum með PNH, og geta innihaldið:

- Upplýsingar um hvernig megi draga úr öryggisvanda með viðeigandi bólusetningu, eftirliti og meðferð
- Lykilatriði sem á að ræða við ráðgjöf hjá sjúklingi
- Upplýsingar um hvernig eiga að meðhöndla hugsanlegar aukaverkanir
- Athugasemdir um mikilvægi þess að tilkynna aukaverkanir

Markaðsleyfishafi á árlega að senda læknum sem ávísa lyfinu og/eða lyfjafræðingum sem afgreiða crovalimab áminningu til að ganga úr skugga um að sjúklingar sem fá crovalimab hafi verið bólusettir (með fjörgildu bóluefni) gegn *Neisseria meningitidis* sýkingum.

Leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila munu innihalda upplýsingar um alvarlegar sýkingar, innrennslis- og inndælingartengd viðbrögð, meningókokkasýkingu og alvarlegt blóðrof eftir að notkun crovalimabs var hætt hjá sjúklingum með PNH, og geta innihaldið:

- Útskýringar á ummerkjum og einkennum áhættunnar
- Útskýringar á því hvernig best sé að bregðast við ef ummerki og einkenni þessarar áhættu koma fram
- Útskýringar á því hvenær brýnt sé að leita læknishjálpar ef ummerki og einkenni þessarar áhættu koma fram
- Athugasemdir um mikilvægi þess að tilkynna aukaverkanir

Sjúklingar fá afhent kort sem þeir eiga alltaf að hafa meðferðis með upplýsingum um lykilummerki og einkenni meningókokkasýkingar og veruleg ofnæmisviðbrögð og fyrirmæli um að leita á bráðadeild ef einkenni meningókokkasýkingar og/eða verulegra ofnæmisviðbragða koma fram.

Í öryggiskortinu eru einnig varúðarupplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem koma að meðferð sjúklingsins þar sem fram kemur að sjúklingurinn fái crovalimab.

Lykilatriði í öryggiskorti gefa til kynna:

- Lýsingu á lykilummerkjum og einkennum meningókokkasýkingar og verulegra ofnæmisviðbragða
- Yfirlýsingu um að varðveita eigi öryggiskortið þar til 11 mánuðum eftir síðasta skammt af crovalimabi
- Lýsingu á því hvenær brýnt sé að leita læknishjálpar ef ummerki og einkenni þessarar áhættu koma fram
- Samskiptaupplýsingar um lækinn sem sér um meðferðina

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Piasky 340 mg stungulyf/innrennslislyf, lausn
crovalimab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 2 ml hettuglas inniheldur 340 mg af crovalimabi.
Hver ml af stungulyfi/innrennslislyfi, lausn inniheldur 170 mg af crovalimabi.

3. HJÁLPAREFNI

Histidín, aspartic sýra, argínín hýdróklóríð, poloxamer 188, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf/innrennslislyf, lausn
340 mg/2 ml
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Má ekki hrista
Til notkunar í bláæð eftir þynningu eða undir húð
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Eingöngu einnota

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli

Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi

Sjá upplýsingar um hitastigsfrávik í fylgiseðli

Hakið í einn reit fyrir hvern dag sem lyfið er geymt utan kælis, að hámarki 7 daga

Má ekki frjósa

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1848/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

piasky 340 mg/2 ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Piasky 340 mg stungulyf/innrennslið
crovalimab
i.v. notkun eftir þynningu/s.c. notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

340 mg/2 ml

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Piasky 340 mg stungulyf/innrennslislyf, lausn crovalimab

▼ Þetta lyf er undir auknu eftirliti, til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Auk fylgiseðilsins afhendir lækinn þér **Öryggiskort** þar sem einkenni meningókokkasýkingar og sýklasóttar eru talin upp:

- Hafðu það alltaf meðferðis meðan á meðferðinni stendur og
- Í 11 mánuði eftir síðasta skammt af Piasky

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Piasky og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Piasky
3. Hvernig nota á Piasky
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Piasky
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

1. Upplýsingar um Piasky og við hverju það er notað

Upplýsingar um Piasky

Piasky inniheldur virka efnið crovalimab. Það er í flokki lyfja sem kallast einstofna mótefni, sem eru prótein sem gerð eru til að bindast ákveðnum efnum í líkamanum.

Piasky er einnig kallað komplementþáttar 5 (C5) hemill.

Notkun Piasky

Piasky er notað við sjúkdómi sem kallast næturblóðrauðamiga sem kemur í köstum (PNH). Það er notað hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem vega 40 kg eða meira, m.a. sjúklingum með blóðrof (niðurbrot á rauðum blóðkornum) og klínísk einkenni sem benda til mikillar sjúkdómsvirkni og sjúklingum með stöðugan sjúkdóm eftir meðferð með C5 hemli að minnsta kosti síðustu 6 mánuði.

PNH getur valdið því að ónæmiskerfið ræðst á rauðu blóðkornin í líkamanum sem orsakar blóðrof sem getur valdið:

- Einkennum blóðleysis (lítið magn rauðra blóðkorna), eins og þreytutilfinningu eða orkuleysi og dökku þvagi
- Magaverkjum
- Kyngingarerfiðleikum

- Erfiðleikum við að ná og viðhalda stinningu (getuleysi)
- Starfstruflun í nýrum
- Blóðtappa með einkennum eins og versnandi þrota í einum fótlegg eða mæði án erfiðra athafna

Sjúklingar með PNH geta þurft að fá blóðgjöf reglulega.

Verkun Piasky

Virka efnið í Piasky, crovalimab, binst við komplement 5 (C5) prótein, sem eru hluti af varnarkerfi líkamans sem kallast „komplementkerfið“. Með því blokkar það virkjun C5, sem kemur í veg fyrir að ónæmiskerfið ráðist á og eyðileggi rauð blóðkorn og minnkar með því niðurbrot rauðra blóðkorna.

Það stuðlar að því að draga úr einkennum PNH og fjölda blóðgjafa.

2. Áður en byrjað er að nota Piasky

Ekki má nota Piasky

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með meningókokkasýkingu (alvarlega sýkingu af völdum *Neisseria meningitidis* bakteríu sem getur haft áhrif á innra byrði heilans og mænunnar og dreifst út í blóðið)
- ef þú hefur ekki fengið bólusetningu gegn meningókokkasýkingu, nema þú fáið fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum þar til 2 vikum eftir að þú hefur fengið þessa bólusetningu.

Þú skalt ekki nota Piasky ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en Piasky er notað.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en Piasky er notað. Þú og/eða umönnunaraðili þinn munuð einnig fá afhentar leiðbeiningar fyrir sjúkling/umönnunaraðila sem innihalda frekari upplýsingar um Piasky.

Alvarlegar meningókokkasýkingar

Piasky getur aukið hættu á meningókokkasýkingum af völdum *Neisseria meningitidis* bakteríu þar sem það blokkar hluta af ónæmiskerfinu. Það á meðal annars við um alvarlegar sýkingar eins og blóðsýkingu (blóðeitrun) og heilahimnubólgu (bólgu í himnum utan um heila og mænu).

- Láttu lækinn strax vita ef þú ert með eitthvað af eftirtöldu, sem geta verið merki um meningókokkasýkingu:
 - Hiti
 - Ógleði
 - Uppköst
 - Höfuðverkur
 - Ringlun eða pirringur
 - Bak- eða hnakkastífleiki
 - Vöðvaverkur ásamt flensulíkum ummerkjum eða einkennum
 - Aukið ljósnæmi
 - Útbrot eða blettir á húð

Talaðu við lækinn áður en þú byrjar að nota Piasky til að vera viss um að bólusetning gegn meningókokkasýkingum sé í gildi – þú þarft að hafa fengið fulla bólusetningu að minnsta kosti 2 vikum áður en notkun Piasky hefst. Jafnvel þótt þú hafir fengið bólusetningu sem barn, getur verið að lækinn ákveði að þú þurfir að fá bólusetningu aftur.

Ef þú hefur ekki fengið fulla bólusetningu en nauðsynlegt er að fá Piasky án tafar skaltu fá bólusetningu eins fljótt og mögulegt er. Læknirinn ávísar sýklalyfi sem þú átt að nota frá því að þú byrjar að nota Piasky og þangað til 2 vikum eftir bólusetningu, til draga úr hættu á sýkingu.

Ekki er víst að bólusetning komi alltaf í veg fyrir þessa gerð sýkingar. Læknirinn gæti ákveðið að viðbótaraðgerðir séu nauðsynlegar til að koma í veg fyrir sýkingu.

Öryggiskort

Læknirinn lætur þig fá **Öryggiskort** þar sem einkenni meningókokkasýkingar og sýklasóttar eru talin upp:

- hafðu það alltaf meðferðis meðan á meðferðinni stendur og
- í 11 mánuði eftir síðasta skammt af Piasky

Aðrar alvarlegar sýkingar

Piasky getur einnig aukið hættu á öðrum alvarlegum sýkingum eins og sýkingum af völdum *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*.

- Láttu lyfjafræðing eða lækni vita ef þú ert með eitthvað af eftirtöldu, sem geta verið merki um sýkingu:
 - Hiti
 - Hósti
 - Brjóstverkur
 - Þreyta
 - Mæði
 - Sársaukafull útbrot
 - Særindi í hálsi
 - Sviðatilfinning við þváglat
 - Lasleikatilfinning eða almenn vanlíðan

Talaðu við lækinn áður en þú byrjar að nota Piasky til að vera viss um að bólusetningar gegn sýkingum af völdum *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* séu í gildi – þú þarft að hafa fengið fulla bólusetningu að minnsta kosti 2 vikum áður notkun Piasky hefst. Jafnvel þótt þú hafir fengið bólusetningu sem barn, getur verið að læknirinn ákveði að þú þurfir að fá bólusetningu aftur.

Ef þú hefur ekki fengið fulla bólusetningu en nauðsynlegt er að fá Piasky án tafar skaltu fá bólusetningu eins fljótt og mögulegt er. Læknirinn ávísar sýklalyfi sem þú átt að nota frá því að þú byrjar að nota Piasky og þangað til 2 vikum eftir bólusetningu, til draga úr hættu á sýkingu.

Læknirinn getur ráðlagt að þú fáið aðrar bólusetningar fyrir meðferðina. Athugaðu það hjá læknum áður en meðferð hefst.

Viðbrögð vegna þess að skipt er úr öðrum C5 hemli

Áður en notkun Piasky hefst skaltu láta lækinn vita hvort þú hafir fengið meðferð með einhverjum öðrum C5-hemli. Það er vegna þess að þú gætir fengið ákveðna gerð tímabundinna viðbragða, sem kallast mótefnafléttuviðbrögð af gerð III, fyrstu 30 dagana eftir að skipt er úr öðrum C5-hemli í Piasky. Þetta getur einnig gerst ef þú hættir að nota Piasky og skiptir yfir í annan C5-hemil.

- Láttu lækinn vita ef þú ert með einhver ummerki þessara viðbragða, eins og
 - liðverki eða önnur vandamál tengd vöðvum, beinum og vefjum
 - dofa eða náladofa, einkum í höndum og fótum
 - útbrot eða önnur húðvandamál
 - hita

Innrennslis- og inndælingarviðbrögð

Þegar Piasky er gefið sem innrennslis í bláæð (dreypi í bláæð) eða undir húð (inndæling undir húð), getur þú fengið viðbrögð við innrennslinu eða inndælingunni. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú ert með eitthvað af eftirfarandi, sem geta verið merki um innrennslis- eða inndælingarviðbrögð:

- Höfuðverkur
- Verkur í mjóhrygg
- Verkur á innrennslisstað eða annars staðar
- Þroti
- Mar eða blæðing
- Rauð húð
- Kláði og útbrot

Þú getur einnig fengið ofnæmisviðbrögð við innrennslinu eða inndælingunni. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú ert með einhver af eftirfarandi ummerkjum verulegra ofnæmisviðbragða:

- Þyngslis fyrir brjósti eða mäsandi öndun
- Mæði
- Hiti eða hrollur
- Verulegt sundl eða vægur svimi
- Þroti á vörum, tungu, andliti
- Kláði í húð, ofsakláði eða útbrot

Ef þú hefur fengið innrennslis- eða inndælingarviðbrögð, þar með talið ofnæmisviðbrögð skaltu fá staðfestingu á því hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum hvort þú eigir að halda meðferð með Piasky áfram.

Meðferð með Piasky stöðvuð

Ef þú hættir að nota Piasky og skiptir ekki yfir í aðra meðferð við PNH, skaltu láta lækinn tafarlaust vita ef þú færð einkenni sem eru merki um blóðrof í æðum (niðurbrot rauðra blóðkorna í æðum) þar með talið:

- Einkenni blóðleysis (lítill fjöldi rauðra blóðkorna), eins og þreyta eða lítil orka og dökkt þvag
- Magaverkur
- Kyngingarerfiðleikar
- Erfiðleikar við að ná og viðhalda stinningu (getuleysi)
- Starfstruflun í nýrum
- Blóðtappi, með einkennum eins og versnandi þrota í einum fótlegg eða mæði án erfiðra athafna

Mótefnamyndun (ónæmissvörun)

Ónæmiskerfið getur búið til mótefni (prótein sem líkaminn framleiðir gegn óæskilegu efni) gegn crovalimabi, sem getur valdið minni svörun eða engri svörun við Piasky. Ef þú færð einhver af eftirtöldum einkennum skaltu láta lækinn strax vita

- Einkenni blóðleysis (lítill fjöldi rauðra blóðkorna), eins og þreyta eða lítil orka og dökkt þvag
- Magaverkur
- Kyngingarerfiðleikar
- Erfiðleikar við að ná og viðhalda stinningu (getuleysi)
- Starfstruflun í nýrum
- Blóðtappi, með einkennum eins og versnandi þrota í einum fótlegg eða mæði án erfiðra athafna

Börn og unglingar

Ekki á að gefa börnum yngri en 12 ára eða börnum sem vega minna en 40 kg Piasky vegna þess að notkun lyfsins hefur ekki enn verið rannsökuð hjá þessum hóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Piasky

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þú verður einkum að láta lækinn vita ef meðferð með öðrum C5-hemli er yfirstandandi eða þú hefur fengið slíka meðferð. Það er vegna þess að þú getur fengið ákveðna gerð tímabundinna viðbragða sem kallast mótefnafléttuviðbrögð af gerð III (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni áður en lyfið er notað.

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Piasky hjá þunguðum konum og áhrif á fóstur eru ekki þekkt. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega áhættu af notkun Piasky á meðgöngu.

Ef þú ert með barn á brjósti er ekki þekkt hvort Piasky skiljist út í brjóstamjólk en vegna eiginleika þess er gert ráð fyrir að það berist í brjóstamjólk. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega áhættu af notkun Piasky meðan á brjóstagið stendur.

Akstur og notkun véla

Piasky hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkun véla.

3. Hvernig nota á Piasky

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni.

Bóluefni sem eru gefin fyrir notkun Piasky

Minnst 2 vikum áður en meðferð með Piasky hefst færðu bólusetningu gegn meningókokkasýkingum ef þú hefur ekki fengið slíka bólusetningu áður eða ef hún er ekki í gildi lengur.

Ef meðferð með Piasky hefst innan 2 vikna eftir bólusetninguna, ávísar læknirinn sýklalyfjum í minnst 2 vikur eftir bólusetninguna til að draga úr hættu á sýkingu.

Hvernig nota á Piasky

Piasky er gefið með innrennsli í bláæð (dreypt í bláæð) eða með inndælingu undir húð.

Aðeins fyrsti skammturinn er gefinn með innrennsli í bláæð af heilbrigðisstarfsmanni. Næstu skammtar eru gefnir með inndælingu undir húð. Að lokinni þjálfun getur þú eða umönnunaraðili gefið inndælingu með Piasky undir húð án eftirlits heilbrigðisstarfsmanns.

Þú eða umönnunaraðili þinn fáið þjálfun í undirbúningi lyfsins og inndælingu undir húð hjá lækni eða hjúkrunarfræðingi. Lesið vandlega leiðbeiningarnar sem er að finna í **Notkunarleiðbeiningunum** í lok fylgiseðilsins og fylgið þeim.

Hvenær á að nota Piasky

Fyrsti skammturinn verður gefinn af heilbrigðisstarfsmanni á degi 1. Þetta er fyrsti hleðsluskammturinn, sem er hærri en skammtar sem verða gefnir síðar í meðferðinni. Fleiri hleðsluskammtar eru gefnir á dögum 2, 8, 15 og 22.

Síðan er Piasky gefið á degi 29 og á 4 vikna fresti eftir það, með inndælingu undir húð. Þetta eru viðhaldsskammtar.

Ef þú hefur áður fengið önnur lyf við PNH sem kallast komplementhemlar á að gefa fyrsta hleðsluskammt af Piasky þegar þú áttir að fá næsta skammt af því lyfi.

Hversu mikið af Piasky á að nota

Læknirinn ávísar skammti og meðferðaráætlun sem byggist á þyngd.

Ef þú ert 40 kg eða meira en innan við 100 kg:

- Fyrsti hleðsluskammtur á degi 1 er 1.000 mg, gefinn með innrennsli í bláæð á 60 mínútum
- Næstu hleðsluskammtar á dögum 2, 8, 15 og 22 eru 340 mg, gefnir með einni inndælingu undir húð
- Þér verður gefinn viðhaldsskammtur sem nemur 680 mg, gefinn með tveimur inndælingum undir húð á degi 29 og síðan á 4 vikna fresti eftir það.

Ef þú ert 100 kg eða meira:

- Fyrsti hleðsluskammtur á degi 1 er 1.500 mg, gefinn með innrennsli í bláæð á 90 mínútum
- Næstu hleðsluskammtar á dögum 2, 8, 15 og 22 eru 340 mg, gefnir með einni inndælingu undir húð
- Þér verður gefinn viðhaldsskammtur sem nemur 1.020 mg, gefinn með þremur inndælingum undir húð á degi 29 og síðan á 4 vikna fresti eftir það.

Viðhaldsskammturinn getur breyst ef líkamsþyngd þín breytist meðan á meðferð með Piasky stendur. Láttu lækinn vita ef þyngdin fer yfir eða undir 100 kg. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn eiga að fylgjast með þyngd þinni meðan á meðferðinni stendur.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú heldur að þú hafir notað meira af Piasky en ávísað var skaltu leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Ef gleymist að nota Piasky

Til þess að meðferðin skili árangri er mjög mikilvægt að nota Piasky samkvæmt fyrirmælum læknisins.

- Ef þú missir af tíma hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum til að fá inndælinguna skaltu strax fá nýjan tíma.
- Ef þú eða umönnunaraðili gleymir að gefa alla inndælinguna eða hluta af Piasky skammtinum heima, skaltu gefa skammtinn eða hluta skammtsins sem gleymst hefur eins fljótt og mögulegt er og síðan gefa næsta skammt samkvæmt venjulegri áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem hefur gleymst. Leitaðu til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef eitthvað er óljóst.

Ef hætt er að nota Piasky

Þú skalt ekki hætta meðferð með Piasky nema ræða fyrst við lækinn. Það er vegna þess að ef meðferðinni er hætt, þá hætta áhrif lyfsins. Þá geta einkenni PNH komið aftur eða versnað.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Læknirinn ræðir við þig um hugsanlegar aukaverkanir og útskýrir áhættu og ávinning af notkun Piasky áður en meðferðin hefst.

Piasky getur valdið aukaverkunum sem þú þarft strax að upplýsa lækinn um.

Alvarlegustu aukaverkanirnar eru **meningókokkasýking og veruleg ofnæmisviðbrögð**.

- Ef þú ert með eftirfarandi einkennum **meningókokkasýkingar** skaltu tafarlaust láta lækinn vita:
 - Hiti
 - Ógleði (ógleði eða uppköst)
 - Höfuðverkur
 - Ringlun eða pirringur
 - Bak- eða hnakkastífleiki
 - Vöðvaverkur ásamt flensulíkum einkennum
 - Aukið ljósnæmi
 - Húðútbrot eða blettir
- Ef þú færð einhver eftirfarandi **veruleg ofnæmisviðbrögð** skaltu tafarlaust láta lækinn vita:
 - Þyngsli fyrir brjósti eða mäsandi öndun
 - Mæði
 - Hiti eða hrollur
 - Verulegt sundl
 - Vægur svimi
 - Þroti á vörum, tungu, andliti
 - Kláði í húð, ofsakláði eða útbrot

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hiti
- Viðbrögð af völdum þess að skipt er úr öðrum C5 hemli (mótefnafléttumiðluð viðbrögð af gerð III; einkennum geta meðal annars verið rauð húð, kláði eða verkur)
- Sýking í nefi eða hálsi (efri hluta öndunarfæra). Einkenni geta meðal annars verið nefrennsli, hnerri, særindi í hálsi og hósti
- Viðbrögð við innrennsli
- Höfuðverkur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- Þvagfærasýking
- Lungnasýking (lungnabólga)
- Viðbrögð við inndælingu
- Særindi í hálsi og nefrennsli (nefkoksbólga)
- Liðverkur
- Magaverkur
- Niðurgangur
- Mikil þreyta/máttleysi (þróttleysi)
- Þreyta
- Útbrot
- Sýking í öndunarvegi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Bakteríusýking (blóðsýking)
- Sýking í nýrum (nýra- og skjóðubólga)

- Veruleg viðbrögð við sýkingu (sýklasótt) sem getur verið ásamt verulega lágum blóðþrýstingi (sýklasóttarlost)
- Staðbundin viðbrögð á stungustað

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú færð aukaverkun sem ekki er talin upp hér á undan. Ef þú ert ekki viss hvað ofangreindar aukaverkanir eru skaltu biðja lækinn um að útskýra þær.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Piasky

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C- 8 °C). Má ekki frjósa.

Áður en Piasky er gefið má geyma óopnuð hettuglös utan kælis við stofuhita ef þarf og setja síðan aftur í kæli. Fyrir hitastigsfrávik út fyrir 2 °C – 8 °C má geyma órofin hettuglös í upprunalegri öskju við stofuhita (allt að 30 °C), að hámarki í 7 daga samantlagt. Haka má í einn reit innan á öskjunni fyrir hvern dag sem Piasky er geymt utan kælis. Fargið lyfinu ef það hefur verið geymt utan kælis við stofuhita lengur en í 7 daga.

Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Ekki má geyma sprautur sem innihalda lyfið. Sprautur sem innihalda Piasky verður að nota strax.

Ekki skal nota lyfið ef það er skýjað, litur er óeðlilegur eða það inniheldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

Nánari upplýsingar eru í Notkunarleiðbeiningunum. Lesið þær vandlega fyrir notkun Piasky.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Piasky inniheldur

- Virka innihaldsefnið er crovalimab. Hvert hettuglas úr gleri inniheldur 340 mg af crovalimabi í 2 ml af lausn. Hver ml af stungulyfi/innrennislislyfi, lausn inniheldur 170 mg af crovalimabi.
- Önnur innihaldsefni eru histidín, aspartic sýra, argínín hýdróklóríð, poloxamer 188 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Piasky og pakkningastærðir

Piasky er tært til mjög ópallýsandi og næstum litlaust eða brúngult stungulyf/innrennslislyf, lausn (stungulyf/innrennslislyf).

Hver pakkning af Piasky inniheldur 1 hettuglas úr gleri með 2 ml.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

7. Notkunarleiðbeiningar

Áður en hettuglasið er notað

Lestu allar notkunarleiðbeiningarnar áður en þú eða umönnunaraðili þinn byrjar að nota Piasky hettuglas og alltaf þegar þú færð nýjan lyfseðil. Hann getur innihaldið nýjar upplýsingar. Upplýsingarnar koma ekki í staðinn fyrir samræður við lækinn um sjúkdóminn eða meðferðina.

Læknirinn getur ákveðið að þú eða umönnunaraðilinn geti gefið Piasky inndælingu.

- Ef svo er sýnir læknirinn eða hjúkrunarfræðingur þér eða umönnunaraðilanum hvernig á að gefa skammt af Piasky með inndælingu á réttan hátt.
- **Ekki** má nota Piasky hettuglas fyrir en þú eða umönnunaraðilinn hafið fengið þjálfun hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi í því hvernig rétt sé staðið að inndælingu.
- **Ekki** má gefa inndælingu í bláæð.

Geymsla og meðhöndlun

- Geymið Piasky hettuglas í upprunalegri öskju í kæli við 2 °C – 8 °C fram að notkun.
- Þegar órofin hettuglös í upprunalegri öskju hafa verið tekin úr kæli má geyma þau við stofuhita (allt að 30 °C) að hámarki í 7 daga samanlagt.
- Fyrir hitastigsfrávik út fyrir 2 °C – 8 °C, við stofuhita, má haka í einn reit innan á öskjunni fyrir hvern dag sem Piasky er geymt utan kælis. Fargið lyfinu ef það hefur verið geymt utan kælis við stofuhita lengur en í 7 daga.
- Geymið Piasky hettuglas í öskjunni til varnar gegn ljósi.
- **Þegar Piasky hettuglas hefur verið tekið úr öskjunni á að geyma Piasky fjarri beinu sólarljósi.**
- Geymið Piasky hettuglös, sprautur og nálar þar sem börn ná ekki til.
- Hvert Piasky hettuglas, sprautu og nál má aðeins nota í eitt skipti.
- Ekki snerta nálaroddinn meðan á notkun stendur eða við förgun.
- Hettuglasið **má ekki frjósa**. **Ekki** má nota hettuglasið ef það hefur frosið. Hettuglasinu á að fleygja með öruggum hætti í ílát fyrir oddhvassa hluti (sjá skref 43) og hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.
- **Ekki** má nota hettuglasið ef það hefur verið geymt við stofuhita, allt að 30 °C, lengur en í 7 daga. Hettuglasinu á að fleygja með öruggum hætti í ílát fyrir oddhvassa hluti (sjá skref 43) og hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.
- **Ekki** má geyma sprautu sem hefur verið fyllt með Piasky. Sprautu með lyfinu á að nota strax.
- **Ekki** má hrista hettuglasið.
- **Ekki** má nota hettuglasið, sprautu eða nálar aftur fyrir aðra inndælingu.
- **Ekki** má deila sprautu og nálum með öðrum.

Fullur skammtur og fjöldi inndælinga

Hugsanlega þarf allt að 3 inndælingar af Piasky hverja á eftir annarri. Hugsanlega þarf allt að 3 Piasky hettuglös til að fá fullan skammt.

- Læknirinn eða lyfjafræðingur segja þér eða umönnunaraðilanum hver margar inndælingar þú þarft og hve oft þú þarft inndælingu með lyfinu.
- Ef ávísaður skammtur af Piasky er 680 mg eru 2 stakar inndælingar gefnar hvor á eftir annarri.
- Ef ávísaður skammtur af Piasky er 1.020 mg eru 3 stakar inndælingar gefnar hver á eftir annarri.
- Alltaf á að nota nýtt Piasky hettuglas fyrir hverja inndælingu.
- Ef þú ert ekki viss um skammtinn skaltu spyrja lækinn eða lyfjafræðing.
- **Ekki** má skipta fullum skammti ef þú ert ekki með nógu mörg Piasky hettuglös. Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Það sem þarf fyrir 1 inndælingu

Þessi upptalning er fyrir staka inndælingu. Annað magn hjálpargagna er í samræmi við fjölda inndælinga sem þarf (sjá „Fullur skammtur og fjöldi inndælinga“ í kaflanum hér á undan).

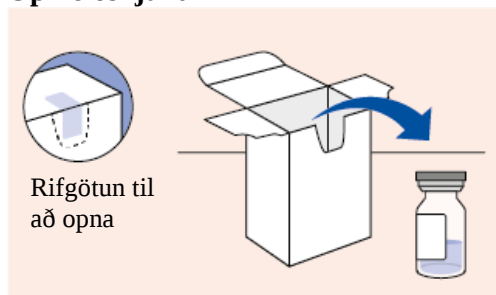
Efni sem fylgir með í öskjunni:

- 1 Piasky hettuglas

Efni sem fylgir ekki með í öskjunni:

- 18 gauge flutningsnál (með einfaldri skábrún) eða 21 gauge hefðbundin nál
- 25, 26 eða 27 gauge inndælingarnál með öryggishlíf. Lengd nálarinnar á að vera frá $\frac{3}{8}$ " (9 mm) til $\frac{1}{2}$ " (13 mm).
- 2 ml eða 3 ml sprauta
- 2 sprittþurrkur (1 fyrir húðina og 1 fyrir hettuglasið)
- 1 sæfður bómullarhnoðri eða grisja
- 1 lítill plástur
- 1 ílát fyrir oddhvassa hluti (sjá skref 43)

Opnið öskjuna



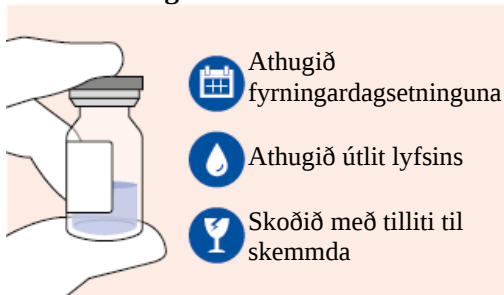
- 1 Takið Piasky öskju/öskjur sem þarf að nota úr kæli. Opnið öskjuna/öskjurnar og takið hettuglas/-glös.

Athugið skammtinn sem læknirinn hefur ávísað. Fyrir fullan skammt getur þurft allt að 3 inndælingar hverja á eftir annarri. Þá þarf allt að 3 hettuglös til að fá fullan skammt. Finnið til þann fjölda hettuglása sem þarf.

- 2 Setjið hettuglasið/-glösin á hreinan og sléttan flöt.

- **Ekki** á að nota hettuglas ef askjan hefur orðið fyrir skemmdum eða ef pakkningin hefur verið rofin. Hettuglasinu á að fleygja með öruggum hætti í ílát fyrir oddhvassa hluti (sjá skref 43) og hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing.

Skoðið hettuglasið



- 3 Athugið fyrningardagsetninguna (EXP) á hettuglasinu/-glösum.

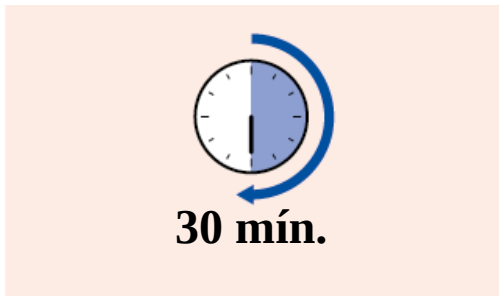
- 4 Athugið útlit lyfsins.

Lyfið á að vera tært eða mjög ópalgljáandi og nánast litlaust eða brúngult.

5 Skoðið hvert hettuglas með tilliti til skemmda – til dæmis sprungur eða rispur.

- **Ekki** má nota lyfið ef fyrningardagsetningin er liðin (EXP).
- **Ekki** má nota ef lyfið virðist skýjað, litur er óeðlilegur eða það inniheldur agnir.
- **Ekki** má nota ef hettuglas er sprungið eða brotið.
Ef eitthvað af ofangreindu á við á að fleygja hettuglasinu með öruggum hætti í ílát fyrir oddhvassa hluti (sjá skref 43) og hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Látið ílátið ná stofuhita



6 Setjið hettuglasið/-glösin á hreinan, sléttan flöt í 30 mínútur, **fjarri beinu sólarljósi**. Þannig nær lyfið stofuhita.

Ef hettuglasið hefur ekki náð stofuhita, getur verið erfitt að draga kalt lyfið upp og erfitt að gefa það með inndælingu. Það getur einnig verið óþægilegt.

- **Ekki** flýta fyrir að lyfið hitni, svo sem með örbylgjuofni, heitu vatni eða í beinu sólarljósi.
- **Ekki** á að taka lokið af hettuglasinu fyrr en það hefur náð stofuhita.

Safnið öllu saman



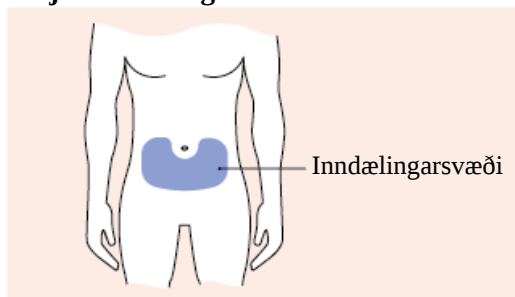
7 Safnið öllu sem þarf saman meðan lyfið nær stofuhita.

Þessi upptalning er fyrir staka inndælingu. Annan fjölda hjálpargagna þarf í samræmi við fjölda inndælinga.

Athugið: Litur hjálpargagnanna getur verið annar en á myndinni.

- 1 flutningsnál
- 1 inndælingarnál með öryggishlíf
- 1 sprauta
- 2 sprittþurkur – 1 fyrir húðina og 1 fyrir hettuglasið
- 1 sæfður bómullarhnoðri eða grisja
- 1 lítill plástur
- 1 ílát fyrir oddhvassa hluti

Veljið inndælingarsvæði

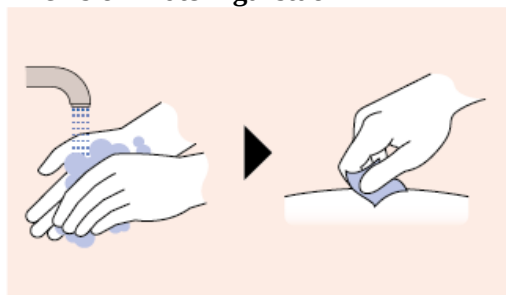


8 Þiasky má aðeins gefa með inndælingu á magasvæði (kvið).

Ekki á að nota sama inndælingarstað mörgum sinnum í röð. Hver inndæling verður að vera minnst 5 cm frá þeirri fyrri.

- **Ekki** á að gefa inndælingu í handlegg eða læri.
- **Ekki** á að gefa inndælingu á 5 cm svæði í kringum nafla.
- **Ekki** á að gefa inndælingu í fæðingarbletti, ör eða á svæði þar sem húðin er viðkvæm, marín, rauð hörð eða sködduð.

Hreinsið inndælingarstaðinn



9 Þvoið hendur með sápu og vatni.

10 Þurrkið inndælingarstaðinn með sprittþurrku og látið þorna.

- **Ekki** má snerta hreinsaða svæðið eða blása á það.

Hreinsið efsta hluta hettuglassins

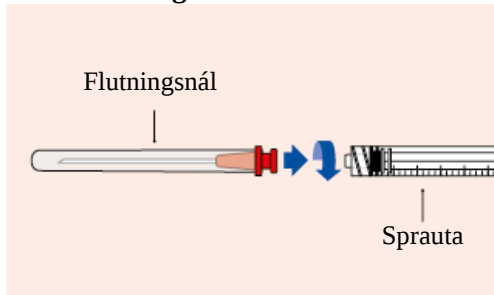


11 Takið litaða lokið af hettuglasinu. Fleygið litaða lokinu í ílát fyrir oddhvassa hluti (sjá skref 43).

12 Þurrkið gúmmítappann með annarri sprittþurrku.

- **Ekki** má snerta gúmmítappann eftir að hann hefur verið hreinsaður.

Festið flutningsnálina

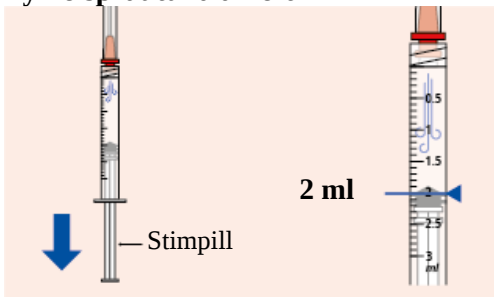


13 Takið sprautuna og flutningsnálina úr pakkningunni.

14 Þrýstið og snúið flutningsnálinni þangað til hún er vel föst á sprautunni. Hafið hettuna á nálinni.

- **Ekki** má nota inndælingarnál (með öryggishlíf) til að draga lyfið upp.

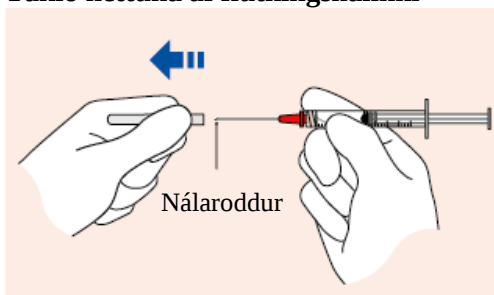
Fyllið sprautuna af lofti



15 Togið rólega í stimpilinn þegar nálarhettan er enn á og dragið loft upp í sprautuna **upp að 2 ml strikinu**.

Athugið: Ekkert loft er í hettuglasinu. Ef lofti er dælt inn í hettuglasið er auðveldara að draga lyfið upp og það kemur í veg fyrir að stimpilinn hreyfist.

Takið hettuna af flutningsnálinni

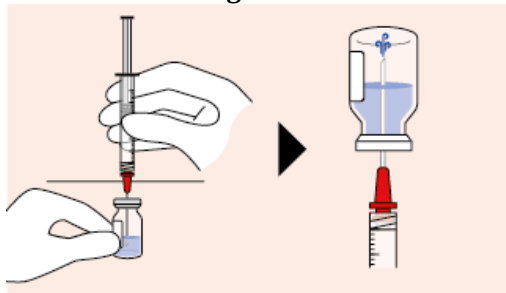


16 Haldið um miðja sprautuna og dragið nálarhettuna varlega af sprautunni.

17 Setjið hettuna á slétt yfirborð. Það þarf að setja hana aftur á nálina eftir að lyfið hefur verið dregið upp.

- **Ekki** á að fleygja hettunni.
- **Ekki** má snerta nálina eða láta hana komast í snertingu við neitt eftir að hettan hefur verið fjarlægð.

Dælið lofti í hettuglasið



18 Hafið hettuglasið á sléttum fleti og stingið nálinni beint í miðju gúmmítappans.

19 Hafið nálina í hettuglasinu og hvolfið því.

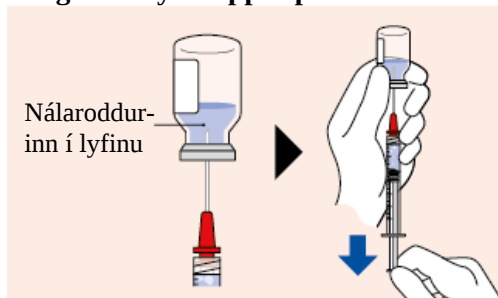
20 Gangið úr skugga um að nálaroddurinn sé fyrir ofan lyfið.

21 Með hettuglasið efst á að þrýsta á stimpilinn til að dæla lofti í hettuglasið.

22 Þrýstið fingrunum á stimpilinn til að koma í veg fyrir að hann hreyfist.

- **Ekki** má dæla lofti í lyfið vegna þess að þá myndast loftbólur í lyfinu.

Dragið allt lyfið upp í sprautuna



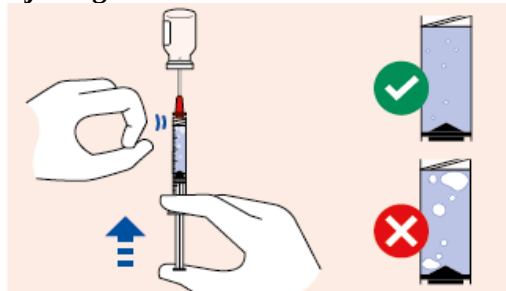
23 Færið nálaroddinn neðar þannig að hann sé í lyfinu.

24 Togið rólega í stimpilinn og **dragðið allt lyfið** upp í sprautuna.

Tryggið að **nálaroddurinn sé í lyfinu** allan tímann meðan lyfið er dregið upp í sprautuna. **Hugsanlega þarf að færa nálina neðar** eða dæla smávegis af lofti í sprautuna.

- **Ekki** má draga nálina alveg úr hettuglasinu.
- **Ekki** má toga stimpilinn úr sprautunni.

Fjarlægjið loftbólur

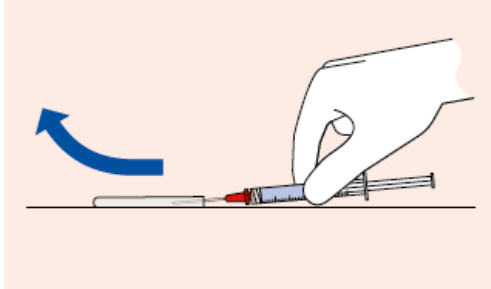


25 Ef loftbólur eða loftrými er í sprautunni á að banka með fingri létt í hliðar sprautunnar þangað til loftbólur leita efst í sprautuna.

26 Þrýstið rólega á stimpilinn til að þrýsta loftbólunum aftur í hettuglasið.

Ef einhverju lyfi er þrýst í hettuglasið á að toga í stimpilinn (enn rólegar en áður) til að draga allt lyfið upp úr hettuglasinu (sjá skref 23 og 24).

Setjið hettuna aftur á flutningsnálina



27 Takið sprautuna úr hettuglasinu.

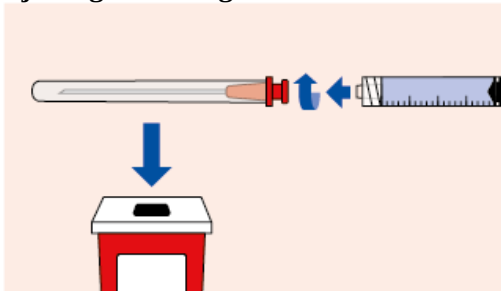
28 Með **annarri hendi** er nálinni rennt inn í hettuna sem hefur verið komið fyrir á sléttum fleti.

29 Þegar nálin hefur verið hulin er sprautunni lyft upp og hettunni komið fyrir á nálinni.

- **Ekki** má halda hettunni með fingrunum þegar nálinni er rennt inn í hana.

Varúð: **Ekki** má nota flutningsnál til að dæla lyfinu inn. Flutningsnálin er of stór til að dæla lyfinu.

Fjarlægið flutningsnálina

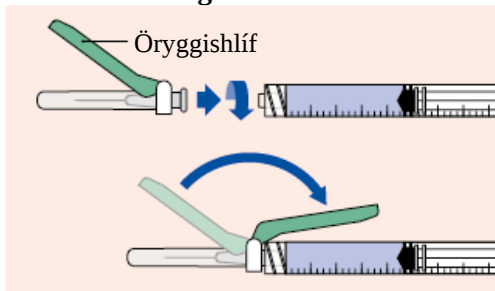


30 Haldið um sprautuna, snúið flutningsnálinni og fjarlægið hana.

31 Fleygið flutningsnálinni í ílát fyrir oddhvassa hluti (sjá skref 43).

- **Ekki** má snerta enda sprautunnar eftir að flutningsnálin hefur verið fjarlægð.

Festið inndælingarnálina

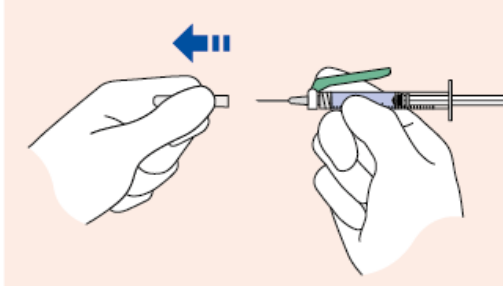


32 Takið inndælingarnálina úr pakkningunni.

33 Þrýstið og snúið inndælingarnálinni þangað til hún er vel föst á sprautunni.

34 Færið öryggishlífina í átt að sprautunni eins og sýnt er á myndinni hér fyrir ofan.

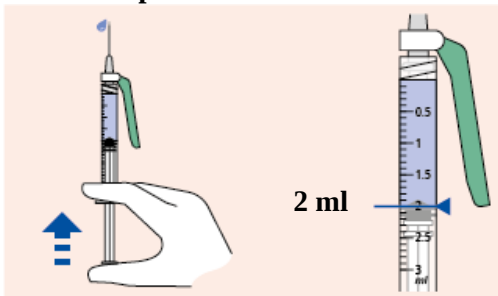
Takið hettuna af inndælingarnálinni



35 Haldið um miðja sprautuna og dragið nálarhettuna varlega af sprautunni.

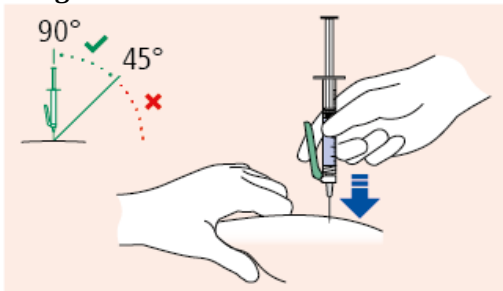
- **Ekki** má snúa hettunni eða beygja hana þegar hún er tekin af.
- **Ekki** má snerta nálina eða láta hana komast í snertingu við neitt eftir að nálarhettan hefur verið fjarlægð.
- **Ekki** má setja hettuna aftur á því það getur skemmt nálina.
- **Ekki** má nota sprautuna ef hún hefur dottið eða skemmt.

Stillið stimpilinn



36 Þrýstið stimplinum rólega að **2 ml** strikinu.

Stingið nálinni inn



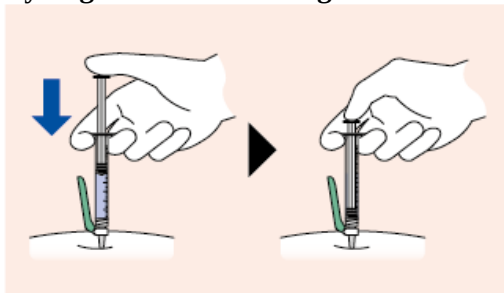
37 Með annarri hendi er klipið um húðsvæði sem hefur verið hreinsað.

38 Með hinni hendinni er haldið um miðju sprautunnar og henni beint með 45° til 90° horni að húðinni.

39 Með snöggri hreyfingu er nálinni stungið í húðina.

- **Ekki** má halda í eða þrýsta á stimpilinn þegar nálinni er stungið inn.

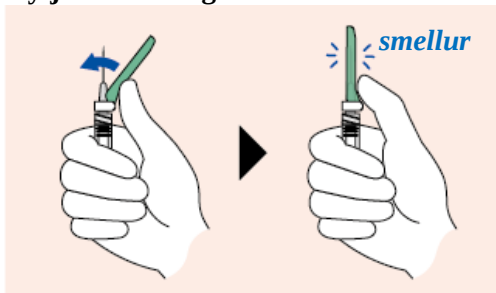
Lyfið gefið með inndælingu



40 Stimplinum er þrýst rólega alveg niður til að dæla lyfinu inn.

41 Sleppið húðinni og takið nálina.

Hyljið inndælingarnálina



42 Eftir inndælinguna er öryggishlífinni þrýst yfir nálina með þumli **þar til smellur heyrst**. Ef enginn smellur heyrst á að athuga hvort öryggishlífin hylji nálina algjörlega.

- **Ekki** á að setja upprunalegu hettuna aftur á nálina.
- **Ekki** á að nota báðar hendur þegar nálin er hulin.
- **Ekki** á að taka nálina af sprautunni.

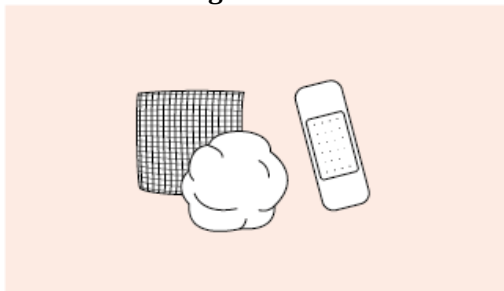
Fargið sprautunni og hettuglasinu



43 Setjið Piasky hettuglasið, sprautu, nálar og afgangslýf í ílát fyrir oddhvassa hluti strax eftir notkun.

- **Ekki** má fleygja nálum, sprautum og hettuglösum með heimilissorpi.
- **Ekki** á að taka sprautuna í sundur.

Skoðið inndælingarstaðinn



44 Örlítið blóð eða lyf getur verið á inndælingarstaðnum.

Hægt er að þrýsta með bómullarhnoðra eða grisju þar til hættir að blæða. Ef nauðsyn krefur má setja lítinn plástur. Ef blæðingin hættir ekki á að hafa samband við lækinn.

Nú er inndælingunni lokið.

- **Ekki** má nudda inndælingarsvæðið.

Önnur eða þriðja inndæling

Ef skammturinn er 2 eða 3 inndælingar hver á eftir annarri er byrjað aftur á skrefi 8 með öðru Piasky hettuglasi og nýjum búnaði. Nauðsynlegt getur verið að nota allt að 3 hettuglös til að fá fullan skammt. Ekki á að gefa næstu inndælingu á sama stað og áður.

Förgun sprauta og hettuglasa



Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

Þegar ílátið er orðið fullt á að farga því samkvæmt fyrirmælum læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings.