

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Piasky 340 mg injekcinis ar infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 2 ml flakone yra 340 mg krovalimabo (*crovalimabum*).

Kiekviename injekcinio ar infuzinio tirpalo mililitre yra 170 mg krovalimabo.

Krovalimabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas, pagamintas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis ar infuzinis tirpalas (injekcija ar infuzija).

Skaidrus ar smarkiai opalinis ir beveik bespalvis ar rusvai gelsvas tirpalas. Tirpalo pH yra maždaug 5,8, o osmolališkumas – maždaug 297 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Piasky monoterapija skirta suaugusiems pacientams ir 12 metų bei vyresniems vaikams, sveriantiems 40 kg ir daugiau, sergantiems paroksizmine naktine hemoglobinurija (PNH):

- pacientams, kuriems yra hemolizė ir klinikinis (-iai) simptomas (-ai) rodo didelį ligos aktyvumą;
- pacientams, kurių klinikinė būklė yra stabili po ne trumpiau kaip 6 pastaruosius mėnesius trukusio gydymo komplemento 5 komponento (C5) inhibitoriumi.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą reikia pradėti prižiūrint gydytojui, turinčiam hematologinių sutrikimų gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojamą dozavimo režimą sudaro viena įsotinamoji dozė, skiriama infuzija į veną (1-ąją dieną), po kurios skiriamos keturios papildomos savaitinės įsotinosios dozės, leidžiamos po oda (2-ąją, 8-ąją, 15-ąją ir 22-ąją dienomis). Palaikomoji dozė pradedama vartoti 29-ąją dieną ir paskui leidžiama po oda kas 4 savaites. Skiriamos dozės priklauso nuo paciento kūno svorio, kaip parodyta 1 lentelėje.

Pacientams, kurie pereina nuo gydymo kitu komplemento inhibitoriumi, pirmąją įsotinamąją Piasky dozę į veną reikia suleisti kito planinio komplemento inhibitoriaus vartojimo metu (daugiau informacijos apie komplemento 5 komponento [C5] inhibitorių pakeitimą žr. 4.4 skyriuje).

Papildomos įsotinamosios Piasky dozės po oda ir palaikomosios Piasky dozės bus vartojamos pagal 1 lentelėje pateiktą planą.

1 lentelė. Piasky dozavimo režimas pagal kūno svorį

Kūno svoris	Nuo ≥ 40 kg iki < 100 kg	≥ 100 kg
Įsotinamoji dozė		
1 diena	1 000 mg (į veną)	1 500 mg (į veną)
2, 8, 15, 22 dienos	340 mg (po oda)	340 mg (po oda)
Palaikomoji dozė		
29 diena ir vėliau K4S ^a	680 mg (po oda)	1 020 mg (po oda)

^a K4S=kas 4 savaites

Retkarčiais dozavimo grafikas gali svyruoti 2 dienomis nuo suplanuotos vartojimo dienos (išskyrus 1-ąją ir 2-ąją dieną). Jei taip atsitinka, kitą dozę reikia suleisti pagal įprastą grafiką.

Gydymo trukmė

Piasky skirtas ilgalaikiam gydymui, išskyrus atvejus, kai kliniškai indikuotina nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą (žr. 4.4 skyrių).

Praleistos ar pavėluotos dozės

Jei visa suplanuota Piasky dozė arba jos dalis praleidžiama, praleistą dozę arba likusią suplanuotos dozės dalį reikia suleisti kuo greičiau prieš kitos suplanuotos dozės suleidimo dieną. Kitą dozę reikia suleisti grafike suplanuotą dieną. Negalima tą pačią dieną vartoti dviejų dozių arba skirti didesnės nei nurodyta dozės, kad kompensuotumėte praleistą dozę.

Dozės keitimas

Privaloma keisti palaikomąją dozę, jei paciento kūno svoris gydymo metu pasikeičia 10 % ar daugiau ir tampa stabiliai didesnis arba mažesnis nei 100 kg (rekomenduojama dozė pateikta 1 lentelėje). Todėl paciento kūno svorį reikia periodiškai ir reguliariai pagal poreikį tikrinti.

Ypatingų grupių pacientai

Senyvi pacientai

≥ 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia, nors senyvų pacientų gydymo krovalimabu patirtis klinikinių tyrimų metu yra ribota (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama. Krovalimabas netirtas su pacientais, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

12 metų ir vyresniems vaikams, kurių kūno svoris ≥ 40 kg, krovalimabo dozės koreguoti nereikia. Krovalimabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams ir < 40 kg sveriantiems vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Piasky vartojamas infuzijos į veną būdu (pirmoji dozė) ir injekcijos po oda būdu (kitos dozės).

Vartojimas į veną

Piasky turi būti paruoštas vartojimui į veną naudojant tinkamus aseptikos metodus. Piasky turi būti praskiestas ir sveikatos priežiūros specialisto suleistas infuzijos į veną būdu per 60 minučių ± 10 minučių (1 000 mg) arba 90 minučių ± 10 minučių (1 500 mg). Piasky negalima leisti į veną iš karto ar boliuso būdu.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Jei pacientui pasireiškia su infuzija susijusi reakcija, krovalimabo infuziją galima sulėtinti arba laikinai sustabdyti. Jei pacientui pasireiškia pavojinga padidėjusio jautrumo reakcija, infuziją reikia nedelsiant nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimas po oda

Piasky reikia vartoti neskiestą ir paruošti laikantis tinkamų aseptikos reikalavimų. Rekomenduojama Piasky leisti į pilvą. Injekcijos vietą pilvo srityje reikia kaskart keisti. Negalima leisti į apgamus, randus ar vietas, kuriose oda yra jautri, su kraujosruvomis, paraudusi, sukietėjusi ar pažeista.

Paties paciento ir (arba) prižiūrinčio asmens atliekamas suleidimas

Tinkamai išmokytas atlikti injekciją po oda, pacientas gali susileisti Piasky pats arba Piasky jam gali suleisti prižiūrintis asmuo be sveikatos priežiūros specialisto (SPS) pagalbos, jeigu gydantis gydytojas nusprendžia, kad tai yra tinkama.

Išsamios Piasky vartojimo instrukcijos pateiktos pakuotės lapelio pabaigoje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pacientai, kuriems yra neišgydyta *Neisseria meningitidis* infekcija.
- Pacientai, kurie šiuo metu nėra paskiepyti nuo *Neisseria meningitidis*, nebent jiems 2 savaites po vakcinacijos taikomas profilaktinis gydymas tinkamais antibiotikais (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Sunki meningokokinė infekcija

Vartojant krovalimabą, dėl jo veikimo mechanizmo gali padidėti paciento jautrumas meningokokinėms infekcijoms (septicemijai ir (arba) meningitui). Gauta pranešimų apie pasireiškusius sunkių ar mirtinų meningokokinių infekcijų ar sepsio atvejus pacientams, gydytiems terminalinio komplemento inhibitoriais – tai yra žinomas šios klasės vaistinių preparatų poveikis.

Meningokokinė infekcija gali greitai tapti pavojinga gyvybei arba mirtina, jei ji nediagnozuojama ir nepradedama gydyti anksti. Siekiant sumažinti infekcijos riziką, visi pacientai turi būti paskiepyti keturvalente meningokokine vakcina bent 2 savaites prieš suleidžiant pirmąją krovalimabo dozę. Jei nevakcinuotam pacientui būtina nedelsiant skirti gydymą krovalimabu, reikalinga vakcina turi būti suleista kuo greičiau, o pacientai profilaktiškai turi vartoti antibiotikus nuo tada, kai pradeda vartoti krovalimabą, iki 2 savaičių po vakcinacijos. Rekomenduojama naudoti vakcinas, jei jos prieinamos, nuo A, C, Y, W ir B serogrupių virusų, kad būtų išvengta infekcijų, kurias sukelia dažnai patogeninės meningokokinės serogrupės. Pacientai turi reguliariai atnaujinti vakcinaciją pagal galiojančias vietines vakcinacijos rekomendacijas. Jei pacientas pereina prie šio vaistinio preparato nuo gydymo kitu terminalinio komplemento inhibitoriumi, gydytojas turi patikrinti, ar pacientui yra atlikta meningokokinė vakcinacija pagal vietines vakcinacijos rekomendacijas. Vakcinacija gali papildomai suaktyvinti komplemento sistemą. Todėl pacientams, sergantiems komplemento sukeltomis ligomis, įskaitant PNH, gali laikinai pablogėti jų pagrindinės ligos požymiai ir simptomai, pavyzdžiui, hemolizė. Todėl po rekomenduojamos vakcinacijos reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia ligos simptomų.

Vakcinacijos gali nepakakti, norint išvengti meningokokinės infekcijos. Reikia apsvarstyti profilaktinį antibakterinių preparatų vartojimą, remiantis vietinėmis rekomendacijomis. Visus pacientus reikia stebėti dėl ankstyvųjų meningokokinės infekcijos požymių, nedelsiant įvertinti, jei įtariama infekcija, ir, jei reikia, gydyti atitinkamais antibiotikais. Pacientus reikia informuoti apie šiuos požymius ir simptomus bei veiksmus, kurių jiems reikia imtis, kad galėtų nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos. Gydytojai su pacientais turi aptarti gydymo Piaskey naudą ir riziką, pateikti pacientui ar jį prižiūrinčiam asmeniui skirtą vadovą bei paciento kortelę (žiūrėkite toliau „Mokomosios medžiagos“). Kaip nurodyta kasmetiniuose priminimuose, sveikatos priežiūros specialistai turi užtikrinti, kad pacientų vakcinacija būtų reguliariai atnaujinama.

Kitos sisteminės infekcijos

Dėl veikimo mechanizmo krovalimabą reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems aktyviomis sisteminėmis infekcijomis. Pacientai gali būti jautresni infekcijoms, ypač *Neisseria* rūšių ir kitų inkapsuliuotų bakterijų. Vakcinuoti dėl *Streptococcus pneumoniae* ir b tipo *Haemophilus influenzae* (Hib) sukeliamų infekcijų profilaktikos reikia laikantis vietinių reikalavimų.

Jeigu pagal vietinius reikalavimus reikia vakcinuoti dėl *Streptococcus pneumoniae* ir b tipo *Haemophilus influenzae* (Hib) sukeliamų infekcijų profilaktikos, tai reikia atlikti likus ne mažiau kaip 2 savaitėms iki pirmosios krovalimabo dozės suleidimo. Jei nevakcinuotam pacientui būtina nedelsiant skirti gydymą krovalimabu, reikalinga vakcina turi būti suleista kuo greičiau, o pacientai profilaktiškai turi vartoti antibiotikus nuo to laiko, kai pradeda vartoti krovalimabą, iki 2 savaičių po vakcinacijos arba pagal vietinį standartinį gydymą, atsižvelgiant į tai, kuris laikotarpis yra ilgesnis.

Jei Piaskey skiriamas pacientams, sergantiems aktyviomis sisteminėmis infekcijomis, pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda infekcijos pasunkėjimo požymių ir simptomų. Pacientai, kuriems 14 dienų laikotarpiu iki gydymo pradžios buvo nustatyta aktyvi sisteminė bakterinė, virusinė arba grybelinė infekcija, nebuvo įtraukti į krovalimabo klinikinius tyrimus.

Pacientams turi būti pateikta informacija iš pakuotės lapelio, kad jie geriau suprastų galimų sunkių infekcijų požymius ir simptomus.

III tipo imuninių kompleksų reakcijos

Imuninių kompleksų susidarymas pasireiškia pacientams, kurie pereina nuo vieno prie kito komplemento inhibitoriaus, kai šie jungiasi su skirtingais epitopais (žr. 4.5 skyrių). Kai kuriems pacientams šių kompleksų susidarymas gali sukelti III tipo imuninių kompleksų medijuojamas reakcijas, dar vadinamas III tipo imuninių kompleksų reakcijomis. Pacientams, kurie anksčiau niekada nebuvo gydyti C5 inhibitoriumi, arba pacientams, kuriems ankstesnis C5 inhibitoriaus vaistinis preparatas jau pašalinamas iš organizmo (t. y. praėjo ne mažiau kaip 5,5 ankstesnio vaistinio preparato

pusinės eliminacijos periodo nuo paskutinės dozės), nėra III tipo imuninių kompleksų reakcijų rizikos. Krovalimabo klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius, t. y. apie III tipo imuninių kompleksų medijuojamas reakcijas (žr. 4.8 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu stebėti III tipo imuninių kompleksų reakcijų požymiai ir simptomai buvo artralgija ir kiti skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai, išbėrimas bei kiti odos ir poodinio audinio sutrikimai, karščiavimas, astenija / nuovargis, virškinimo trakto sutrikimas, galvos skausmas ir aksoninė neuropatija. III tipo imuninių kompleksų reakcijos taip pat gali pasireikšti inkstų sutrikimais, tačiau krovalimabo klinikinių tyrimų metu tai nebuvo pastebėta.

Atsižvelgiant į klinikinių tyrimų metu stebėtą laikotarpį iki III tipo imuninių kompleksų reakcijų pasireiškimo, rekomenduojama pirmąsias 30 dienų nuo gydymo ekulizumabu arba ravulizumabu pakeitimo gydymu krovalimabu (arba atvirkščiai) stebėti pacientus, ar jiems nepasireiškia III tipo imuninių kompleksų reakcijų simptomų. Lengvų ar vidutinio sunkumo III tipo imuninių kompleksų reakcijų atveju gali būti svarstomas simptominis gydymas (pvz., vietiškai vartojami kortikosteroidai, antihistaminai, antipiretikai ir (arba) analgetikai). Esant sunkioms reakcijoms, gali būti pradėtas gydymas geriamaisiais arba parenteriniais kortikosteroidais ir, jei kliniškai tinkama, jų skyrimas gali būti laipsniškai mažinamas.

Su infuzija ir injekcija susijusios reakcijos

Vartojant krovalimabą gali pasireikšti su infuzija susijusių reakcijų arba sisteminių su injekcija susijusių reakcijų, priklausomai nuo vartojimo būdo. Tai gali būti alerginės ar padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksiją), taip pat įvairūs kiti simptomai, tokie kaip galvos skausmas ar raumenų skausmas.

Jei suleidus Piasky į veną pasireiškia sunki su infuzija susijusi reakcija, gydymą reikia laikinai nutraukti ir skirti tinkamą medicininį gydymą. Jeigu suleidus po oda pasireiškia sunki su injekcija susijusi reakcija arba jeigu suleidus į veną arba po oda pasireiškia sunki alerginė reakcija, pacientai ar juos prižiūrintys asmenys turi nedelsdami kreiptis medicininės pagalbos ir turi būti skirtas atitinkamas gydymas. Pacientai su sveikatos priežiūros specialistu turi aptarti, ar gydymas Piasky gali būti tęsiamas.

Sunki hemolizė nutraukus gydymą PNH sergantiems pacientams

Piasky vartojimo nutraukimo atveju pacientus, kurie nepradeda vartoti kito vaistinio preparato nuo PNH, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda sunkios intravaskulinės hemolizės požymių ir simptomų, kuriuos rodo padidėjęs laktatdehidrogenazės (LDH) kiekis, kartu staiga sumažėjęs PNH klonų dydis ir hemoglobino kiekis arba pakartotinai pasireiškiantys simptomai, tokie kaip nuovargis, hemoglobinurija, pilvo skausmas, dusulys (dispnėja), didieji nepageidaujami kraujagyslių reiškiniai (įskaitant trombozę), disfagija ar erekcijos disfunkcija. Jei nutraukus gydymą pasireiškia hemolizės požymių ir simptomų, įskaitant padidėjusį LDH kiekį, apsvarstykite galimybę atnaujinti tinkamą gydymą.

Imunogeniškumas, sukeliantis ekspozicijos ir veiksmingumo sumažėjimą

Pacientams gali susidaryti antikūnų prieš vaistinį preparatą (APV), kurie gali turėti įtakos krovalimabo ekspozicijai. Dėl APV susidarymo gali sumažėti krovalimabo ekspozicija ir dėl to gali sumažėti krovalimabo veiksmingumas. Klinikinių tyrimų metu buvo stebėta, kad pacientams, gydytiems krovalimabu, dėl APV susidarymo sumažėjo veiksmingumas ir ekspozicija. Pacientus reikia reguliariai stebėti, ar neatsiranda klinikinių ekspozicijos ir veiksmingumo sumažėjimo požymių, įskaitant sunkią intravaskulinę hemolizę. Jei, nepaisant tinkamo gydymo krovalimabu, vis tiek pasireiškia rimta intravaskulinė hemolizė, pacientą reikia nedelsiant ištirti, kad būtų galima įvertinti jos etiologiją, taip pat reikia apsvarstyti galimybę, kad susidarė APV, dėl kurių galėjo sumažėti ekspozicija ir veiksmingumas. Reikia įvertinti tolesnio gydymo krovalimabu naudą ir riziką bei apsvarstyti galimybę pereiti prie alternatyvaus gydymo. Pacientams / juos prižiūrintiems asmenims

reikia patarti, kad jie nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu pacientui atsiranda PNH pablogėjimo požymių. Žr. 4.8 ir 5.1 skyrius.

Mokomosios medžiagos

Visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie gali išrašyti, skirti ar prižiūrėti Piasky vartojimą, privalo įsitikinti, kad jie gavo ir susipažino su sveikatos priežiūros specialistams skirtu vadovu. Sveikatos priežiūros specialistai kasmet gaus priminimą, kad užtikrintų, jog pacientų vakcinacija būtų reguliariai atnaujinama. Vaistinio preparato skiriantys gydytojai privalo pacientams ir (arba) juos prižiūrintiems asmenims išaiškinti bei su jais aptarti galimą gydymo Piasky naudą ir riziką bei užtikrinti, kad jiems yra pateikti paciento ar prižiūrinčio asmens vadovas ir paciento kortelė.

Sveikatos priežiūros specialistai turi nurodyti pacientams ir (arba) juos prižiūrintiems asmenims, kad pacientai visada su savimi turėtų paciento kortelę, kurioje pateikiama informacija apie svarbiausius meningokokinės infekcijos bei sunkių alerginių reakcijų požymius ir simptomus bei nurodymas kreiptis skubios medicininės pagalbos, jeigu jiems pasireikštų meningokokinės infekcijos ir (arba) sunkių alerginių reakcijų simptomų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Krovalimabas ir kiti C5 inhibitoriai jungiasi prie skirtingų C5 epitopų, todėl abiem esant kraujotakoje gali susidaryti imuniniai kompleksai, kuriuos sudaro C5 jungiami antikūnai. Šie imuniniai kompleksai, dar vadinami vaisto-taikinio-vaisto kompleksais (angl. *Drug-Target-Drug Complexes*, DTDC), gali sudaryti vieną ar daugiau C5 vienetų, prisijungusių prie krovalimabo ir prie kito C5 inhibitoriaus, ir tikimasi, kad jie pasišalins maždaug per 8 savaites (ekulizumabo atveju). Imuniniai kompleksai gali pasišalinti po ilgesnio laiko, jei pereinama nuo C5 inhibitorių, kurių pusinės eliminacijos periodas yra ilgesnis, pvz., nuo ravulizumabo. Kai kuriems pacientams šių kompleksų susidarymas sukelia III tipo imuninių kompleksų reakcijas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Pacientams, kurie perėjo nuo gydymo kitu C5 inhibitoriumi, dėl imuninių kompleksų susidarymo buvo stebimas laikinas klirenso padidėjimas, dėl kurio krovalimabo eliminacija paspartėjo. Tačiau šis laikinas klirenso padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas, todėl pacientams, pereinantiesiems nuo kito C5 inhibitoriaus vartojimo, dozės koreguoti nereikia.

Specifinių sąveikos tyrimų neatlikta.

Nesitikima krovalimabo farmakokinetinės sąveikos su kitais vaistiniais preparatais, veikiančiais metabolizuojančius citochromo P450 (CYP) fermentus, nes imunoglobulinų G (IgG) klirenso keliai skiriasi nuo mažų molekulių klirenso kelių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie krovalimabo vartojimą nėštumo metu nėra.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Žinoma, kad žmogaus IgG prasiskverbia per placentą po pirmojo nėštumo trimestro. Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, krovalimabas gali sukelti terminalinio komplemento slopinimą vaisiaus kraujotakoje.

Todėl galimybė skirti Piasky nėščioms moterims gali būti apsvarstyta, jei moters klinicinei būklei pagerinti reikalingas gydymas krovalimabu.

Žindymas

Nežinoma, ar krovalimabas išsiskiria į gydomų moterų pieną. Žinoma, kad žmogaus IgG1 išsiskiria į gydomų moterų pieną. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Piasky.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie krovalimabo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su gyvūnais duomenys poveikio patinų ar patelių reprodukciniams organams neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Piasky gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausios stebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo III tipo imuninių kompleksų medijuojama reakcija (18,9 % pacientų, kuriems gydymas kitu C5 inhibitoriumi buvo pakeistas gydymu krovalimabu), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (18,6 %), karščiavimas (13,5 %), galvos skausmas (10,9 %) ir su infuzija susijusi reakcija (10,2 %). Dažniausios stebėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo III tipo imuninio komplekso medijuojama reakcija (4,0 % pacientų, kuriems gydymas kitu C5 inhibitoriumi buvo pakeistas gydymu krovalimabu) ir pneumonija (1,5 %).

Tyrimo COMPOSER saugumo rezultatai, gauti iš 44 pacientų, kurių gydymo trukmės mediana buvo 4,69 metų (intervalas: 0,4–6,3 metų), neatskleidė jokių papildomų saugumo problemų, susijusių su ilgalaikiu krovalimabo vartojimu.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Krovalimabo saugumas PNH sergantiems pacientams buvo vertinamas trijų III fazės tyrimų COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311) ir COMMODORE 1 (BO42161) metu bei vieno I/II fazės tyrimo (COMPOSER, BP39144) metu.

Jeigu nenurodyta kitaip, 2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta krovalimabo vartojimo metu, atlikus jungtinę 393 pacientų, įtrauktų į III fazės tyrimus, analizę. Remiantis jungtine 393 pacientų duomenų analize, krovalimabo vartojimo trukmės mediana buvo 64 savaitės (intervalas: 0,1–136,4 savaitės).

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas pagal šias kategorijas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$). Nepageidaujamos reakcijos kiekvienoje dažnio kategorijoje pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių Piasky gydytiems pacientams, santrauka

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos (MedDRA)	Dažnio kategorija
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Labai dažnas
	Pneumonija	Dažnas
	Kvėpavimo takų infekcija	
	Šlapimo takų infekcija	
	Nazofaringitas	
	Sepsis	Nedažnas
	Sepsinis šokas	
	Bakteriemiija	
	Pielonefritas	
Imuninės sistemos sutrikimai	III tipo imuninių kompleksų medijuojama reakcija *	Labai dažnas
	Padidėjęs jautrumas	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas	Dažnas
	Viduriavimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Pireksija	Labai dažnas
	Astenija	Dažnas
	Nuovargis	
	Reakcija injekcijos vietoje	Nedažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusi reakcija	Labai dažnas
	Su injekcija susijusi reakcija	Dažnas

*III tipo imuninių kompleksų medijuojama reakcija (dar vadinama III tipo imuninių kompleksų reakcija) pasireiškia tik tiems pacientams, kurie vietoj kito C5 inhibitoriaus pradeda vartoti krovalimabą arba vietoj krovalimabo pradeda vartoti kitą C5 inhibitorių. Apie III tipo imuninių kompleksų reakcijų dažnį pranešta N = 201 pacientų pogrupyje; šie pacientai vietoj kito C5 inhibitoriaus pradėjo vartoti krovalimabą, o dažnis apskaičiuotas naudojant šiuos N = 201 pacientus kaip vardiklį. Žr. toliau.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

III tipo imuninių kompleksų reakcijos (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)

III fazės tyrimų metu 19,4 % (39 iš 201) pacientų, kuriems gydymas ekulizumabu arba ravulizumabu buvo pakeistas gydymu krovalimabu, pasireiškė III tipo imuninių kompleksų reakcija (pranešta kaip III tipo imuninių kompleksų sukeliamą reakcija). Iš šių 39 pacientų, 2 pacientams pasireiškė antra III tipo imuninių kompleksų reakcija po to, kai buvo nutrauktas gydymas krovalimabu ir pereita prie gydymo ravulizumabu. Dažniausi požymiai ir simptomai, apie kuriuos buvo pranešta, buvo artralgija ir išbėrimas, o kiti simptomai, apie kuriuos buvo pranešta, buvo karščiavimas, galvos skausmas, mialgija, pilvo skausmas, astenija ar nuovargis ir aksoninė neuropatija. Laiko iki III tipo imuninių kompleksų reakcijos pasireiškimo mediana pacientams, kuriems gydymas ekulizumabu arba ravulizumabu buvo pakeistas gydymu krovalimabu, buvo 1,6 savaitės (intervalas: 0,7–4,4 savaitės), 5,1 % pacientų (2 iš 39) III tipo imuninių kompleksų reakcija pradėjo reikštis po daugiau nei 4 savaitių. Dauguma III tipo imuninių kompleksų reakcijų buvo laikinos ir jų trukmės mediana buvo 1,7 savaitės (intervalas: 0,4–34,1 savaitės). Daugumai pacientų pasireiškė 1 arba 2 laipsnio reiškinys (23 iš 39 pacientų), o 3 laipsnio reiškiniai pasireiškė 8 % (16 iš 39) krovalimabu gydytų pacientų,

kurie perėjo nuo gydymo ekulizumabu arba ravulizumabu. Dauguma reiškinių išnyko nekeičiant tiriamojo gydymo krovalimabu.

Tyrimo COMPOSER metu iš 26 pacientų, kuriems gydymas ekulizumabu buvo pakeistas gydymu krovalimabu, 2 pacientams pasireiškė po 1 nepageidaujamą reiškinį, kuris buvo III tipo imuninių kompleksų reakcija. Šie reiškiniai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo ir pavojaus nekėlė. Dar vienam pacientui, nutraukus gydymą krovalimabu ir pradėjus vartoti kitą C5 inhibitorių, pasireiškė lengva III tipo imuninių kompleksų reakcija.

Imunogeniškumas

Dviejų atsitiktinių imčių III fazės tyrimų (COMMODORE 1 ir COMMODORE 2) ir vieno vienos grupės III fazės tyrimo (COMMODORE 3) metu APV statusas buvo įvertintas 392 pacientams. Iš šių 392 pacientų 118 (30,1 %) buvo nustatyta APV. Nepageidaujamų reakcijų, paprastai susijusių su imunogeniškumu (pvz., su infuzija susijusių reakcijų, reakcijų injekcijos vietoje ar padidėjusio jautrumo reakcijų), dažnio skirtumų tarp pacientų, kuriems buvo nustatyta APV, ir pacientų, kuriems APV nebuvo nustatyta, nepastebėta (žr. 5.1 skyrių).

Imunogeniškumas, sukeliantis ekspozicijos ir veiksmingumo sumažėjimą

Pacientams gali susidaryti APV, kurie gali turėti įtakos krovalimabo ekspozicijai. Iš 392 pacientų, kurių APV statusas buvo ištirtas, 23 pacientams (5,9 %) nustatytas dalinis arba visiškas ekspozicijos sumažėjimas, susijęs su APV atsiradimo pradžia; iš jų 17 pacientų (4,3 %) nustatytas farmakologinio aktyvumo sumažėjimas, sutapęs su ekspozicijos ir veiksmingumo sumažėjimu, 7 pacientams (1,8 %) pasireiškęs ilgalaikiu hemolizės kontrolės praradimu.

Jei yra klinikinių veiksmingumo praradimo požymių, reikia kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą, kad jis skubiai atliktų įvertinimą (žr. 4.4 skyrių).

Su infuzija ir injekcija susijusios reakcijos

III fazės tyrimų metu 10,2 % pacientų, gydytų krovalimabu, pasireiškė su infuzija susijusi reakcija. Dažniausi požymiai ir simptomai, apie kuriuos pranešta, buvo galvos skausmas (7,1 %), išbėrimas (0,8 %), galvos svaigimas (0,8 %), pilvo skausmas (0,5 %), eritema (0,5 %), pykinimas (0,5 %), karščiavimas (0,5 %) ir parestezija (0,3 %). Visi reiškiniai, apie kuriuos pranešta, buvo 1–2 laipsnio.

III fazės tyrimų metu 8,4 % pacientų, gydytų krovalimabu, pasireiškė su injekcija susijusi reakcija. Dažniausi požymiai ir simptomai, apie kuriuos pranešta, buvo galvos skausmas (2,5 %), eritema injekcijos vietoje (1,0 %), skausmas injekcijos vietoje (1,0 %) ir išbėrimas injekcijos vietoje (1,0 %). Dauguma reiškinių buvo 1–2 laipsnio.

Inkapsuliuotų bakterijų infekcijos

Atsižvelgiant į krovalimabo veikimo mechanizmą, jo vartojimas gali didinti riziką susirgti infekcijomis, ypač infekcijomis, kurias sukelia inkapsuliuotos bakterijos, įskaitant *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* (A, C, W, Y ir B tipo) ir *Haemophilus influenzae* (žr. 4.4 skyrių).

III fazės tyrimų metu buvo pranešta apie šias infekcijas, kurias sukėlė inkapsuliuotos bakterijos: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (kitais nenurodyta), *Haemophilus influenzae* ir *Neisseria subflava* – pastaroji rūšis sukėlė nepageidaujamą bakteriemijos reiškinį vienam pacientui.

Vaikų populiacija

12 PNH sergančių vaikų, kurių kūno svoris ≥ 40 kg (13–17 metų amžiaus), įtrauktų į COMMODORE 1, COMMODORE 2 ir COMMODORE 3 tyrimus, saugumo duomenys buvo panašūs į suaugusiųjų PNH sergančių pacientų duomenis. Su krovalimabu susijusios nepageidaujamos reakcijos PNH sergantiems vaikams, apie kurias pranešta, buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija

(16,7 %), šlapimo takų infekcija (16,7 %), nuovargis (16,7 %), karščiavimas (16,7 %), galvos skausmas (8,3 %), su infuzija susijusios reakcijos (8,3 %) ir su injekcija susijusios reakcijos (8,3 %).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir pradėti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, komplemento inhibitoriai, ATC kodas – L04AJ07.

Veikimo mechanizmas

Krovalimabas yra rekombinantinis humanizuotas imunoglobulino G1 (IgG1) pagrindu sukurtas monokloninis antikūnas, kuris specifiskai jungiasi su dideliu afiniškumu prie komplemento sistemos 5 komponento (C5), slopindamas jo skilimą į C5a ir C5b ir taip neleisdamas susidaryti membranos atakos kompleksui (MAK). Krovalimabas slopina terminalinio komplemento aktyvumą. PNH sergantiems pacientams krovalimabas slopina terminalinio komplemento sukeltą intravaskulinę hemolizę.

Farmakodinaminis poveikis

Klinikinių tyrimų su PNH sergančiais pacientais metu nustatytas nuo koncentracijos priklausomas terminalinio komplemento aktyvumo slopinimas po gydymo krovalimabu. Terminalinio komplemento aktyvumo (CH50, išmatuotas atliekant Liposomos imunoanalizę [LIA]) slopinimas buvo pasiektas iškart po pradinės krovalimabo infuzijos ir paprastai išliko visą gydymo krovalimabu trukmę. Panašiai vidutinė laisvo C5 koncentracija sumažėjo iki mažo (< 0,0001 g/l), palyginti su pradiniu, lygio ir išliko maža visą gydymo laikotarpį.

Laisvo C5 ir CH50 lygiai vaikams ir suaugusiems pacientams, gydytiems krovalimabu, buvo panašūs.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Krovalimabo saugumas ir veiksmingumas PNH sergantiems pacientams buvo įvertinti III fazės ne prastesnio poveikio tyrimo (COMMODORE 2, BO42162) metu ir pagrįsti dviejų papildomų III fazės tyrimų (COMMODORE 3, YO42311 ir COMMODORE 1, BO42161) klinikiniais įrodymais.

Visuose III fazės tyrimuose buvo reikalaujama, kad pacientai būtų paskiepyti nuo *Neisseria meningitidis* 3 metų laikotarpiu iki gydymo pradžios arba 7 dienų laikotarpiu nuo gydymo krovalimabu pradžios. Pacientai, paskiepyti per 2 savaites iki gydymo krovalimabu pradžios arba po tiriamojo gydymo pradžios, nuo Piasky vartojimo pradžios iki mažiausiai 2 savaičių po skiepavimo gavo tinkamus profilaktinius antibiotikus (įspėjimai ir atsargumo priemonės, susiję su rimta meningokokine infekcija, pateikti 4.4 skyriuje). Pacientai, kuriems buvo pasireiškusi *Neisseria meningitidis* infekcija per 6 mėnesius iki atrankos ir iki pirmojo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo, į tyrimą nebuvo įtraukti.

Pacientai taip pat nebuvo įtraukti, jei jiems buvo atlikta alogeninė kaulų čiulpų transplantacija.

III fazės tyrimų metu krovaimabas buvo skiriamas pagal rekomenduojamą dozę, aprašytą 4.2 skyriuje. Jeigu pacientui pasireiškė PNH požymių ir simptomų, tyrėjai turėjo galimybę suleisti į veną 340 mg gelbstimąją krovaimabo dozę; tačiau šie tyrimai nebuvo numatyti įvertinti gelbstimojo gydymo dozės įtakos krovaimabo veiksmingumui. Ekulizumabas buvo skiriamas pagal vietinę skyrimo informaciją arba šalyje, kurioje ekulizumabu neprekiuojama (COMMODORE 2), pirmąsias 4 savaites buvo leidžiama 600 mg ekulizumabo į veną kartą per savaitę, o vėliau – 900 mg kas 2 savaites. Gelbstimų ekulizumabo dozių tyrimo metu vartoti nebuvo leista.

III fazės tyrimuose buvo pirminis 24 savaitių gydymo laikotarpis, po kurio pacientai galėjo tęsti gydymą arba pereiti prie gydymo krovaimabu pratęsimo laikotarpio.

Tyrimas su PNH sergančiais pacientais, anksčiau negydytais komplemento inhibitoriais

COMMODORE 2 (tyrimas BO42162)

COMMODORE 2 buvo III fazės, atsitiktinių imčių, atviras, aktyviai kontroliuojamas, daugiacentris klinikinis tyrimas, skirtas įvertinti krovaimabo veiksmingumą ir saugumą, palyginti su ekulizumabu, PNH sergantiems pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti komplemento inhibitoriumi. 204 pacientai (kūno svoris ≥ 40 kg) atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 buvo suskirstyti į grupes ir vartojo arba krovaimabą ($n = 135$), arba ekulizumabą ($n = 69$). Į tyrimą, į aprašomąją grupę, papildomai įtraukti 6 vaikai (< 18 metų amžiaus ir sveriantys ≥ 40 kg), kuriems buvo skiriamas krovaimabas (žr. 5.1 skyrių). Tinkamiems pacientams atrankos metu buvo didelis ligos aktyvumas, kurį rodė LDH lygis $\geq 2 \times$ viršutinės normos ribos (VNR) ir vienas ar daugiau su PNH susijusių požymių ar simptomų per pastaruosius 3 mėnesius: nuovargis, hemoglobinurija, pilvo skausmas, dusulys (dispėja), anemija (hemoglobinas < 10 g/dl), buvęs didysis nepageidaujamas kraujagyslių reiškiny (įskaitant trombozę), disfagija ar erekcijos disfunkcija arba buvo atlikta eritrocitų masės transfuzija dėl PNH.

Atsitiktinės imtys buvo stratifikuojamos pagal naujausią LDH reikšmę (nuo ≥ 2 iki $\leq 4 \times$ VNR arba $> 4 \times$ VNR) ir pagal transfuzijų istoriją (0, nuo > 0 iki ≤ 6 arba > 6 eritrocitų masės vienetai, sulašinti per 6 mėnesius iki skirstymo į atsitiktines imtis); atitinkamos stratifikacijos kategorijos buvo subalansuotos visose gydymo grupėse.

Atsitiktinių imčių tyrimo populiacijos demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos gydymo grupėse iš esmės buvo subalansuoti, jie pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė. COMMODORE 2 (atsitiktinių imčių populiacijos) demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos

Parametrai	Krovaimabas (N = 135)	Ekulizumabas (N = 69)
Amžius (metai) PNH diagnozės metu		
Vidurkis (SN)	35,8 (15,5)	37,4 (16,4)
Mediana (intervalas)	31,0 (11,5–74,7)	32,1 (11,2–76,8)
Amžius (metai) pirmą kartą skiriant tiriamąjį gydymą*		
Vidurkis (SN)	40,5 (15,2)	41,9 (16,0)
Mediana (intervalas)	36,0 (18–76)	38,0 (17–78)
< 18 metų (n, %)	0	2 (2,9 %)
18–64 metų (n, %)	122 (90,4 %)	58 (84,1 %)
≥ 65 metų (n, %)	13 (9,6 %)	9 (13,0 %)
Svoris		
40 < 100 kg (n, %)	131 (97,0 %)	66 (95,7 %)
≥ 100 kg (n, %)	4 (3,0 %)	3 (4,3 %)
Lytis		
Vyras (n, %)	77 (57,0 %)	35 (50,7 %)
Moteris (n, %)	58 (43,0 %)	34 (49,3 %)

Parametrai	Krovalimabas (N = 135)	Ekulizumabas (N = 69)
LDH kiekis pradinio vertinimo metu (x VNR) Mediana (intervalas)	7,0 (2,0–16,3)	7,7 (2,0–20,3)
Darytos eritrocitų masės transfuzijos per 12 mėnesių iki atrankos Taip (n, %)	103 (77,4 %)	50 (73,5 %)
Kiek eritrocitų masės vienetų perpilta per 12 mėnesių iki atrankos Mediana (intervalas)	3,8 (0–43,5)	3,0 (0–41,0)
Bendras PNH granulocitų klonų dydis (%) Mediana (intervalas)	91,4 (5,8–100,0)	93,6 (6,8–99,9)
Bendras PNH monocitų klonų dydis (%) Mediana (intervalas)	90,9 (42,5–99,9)	91,5 (41,5–99,9)
Bendras PNH eritrocitų klonų dydis (%) Mediana (intervalas)	25,3 (3,5–96,0)	44,6 (0,1–88,9)
Hemoglobino lygis pradinio vertinimo metu (g/l) Mediana (IQR)	85,0 (77,0–93,0)	87,0 (81,0–97,0)
Anksčiau buvusi aplazinė anemija Taip (n, %)	53 (39,3 %)	26 (37,7 %)
Anksčiau buvęs mielodisplazinis sindromas Taip (n, %)	6 (4,4 %)	6 (8,7 %)
Anksčiau buvęs didysis nepageidaujamas kraujagyslių reiškinys (DNKR) Taip (n, %)	21 (15,6 %)	10 (14,5 %)
Pradinio vertinimo metu vartoti vaistiniai preparatai** Antikoagulantai (n, %)	35 (25,9 %)	17 (24,6 %)
Steroidai (n, %)	46 (34,1 %)	25 (36,2 %)
Imunosupresinis gydymas (n, %)	23 (17,0 %)	13 (18,8 %)
Su PNH susiję požymiai ir simptomai 3 mėnesių laikotarpiu iki atrankos		
Pilvo skausmas	21 (15,6 %)	11 (15,9 %)
Anemija	109 (80,7 %)	57 (82,6 %)
Disfagija	8 (5,9 %)	2 (2,9 %)
Erekcijos disfunkcija	13 (9,6 %)	4 (5,8 %)
Nuovargis	113 (83,7 %)	63 (91,3 %)
Hemoglobinurija	79 (58,5 %)	45 (65,2 %)
DNKR (įskaitant trombozę)	9 (6,7 %)	5 (7,2 %)
Dusulys (dispėja)	29 (21,5 %)	14 (20,3 %)

Pastaba: IQR = tarpkvartilinis intervalas (angl. *interquartile range*).

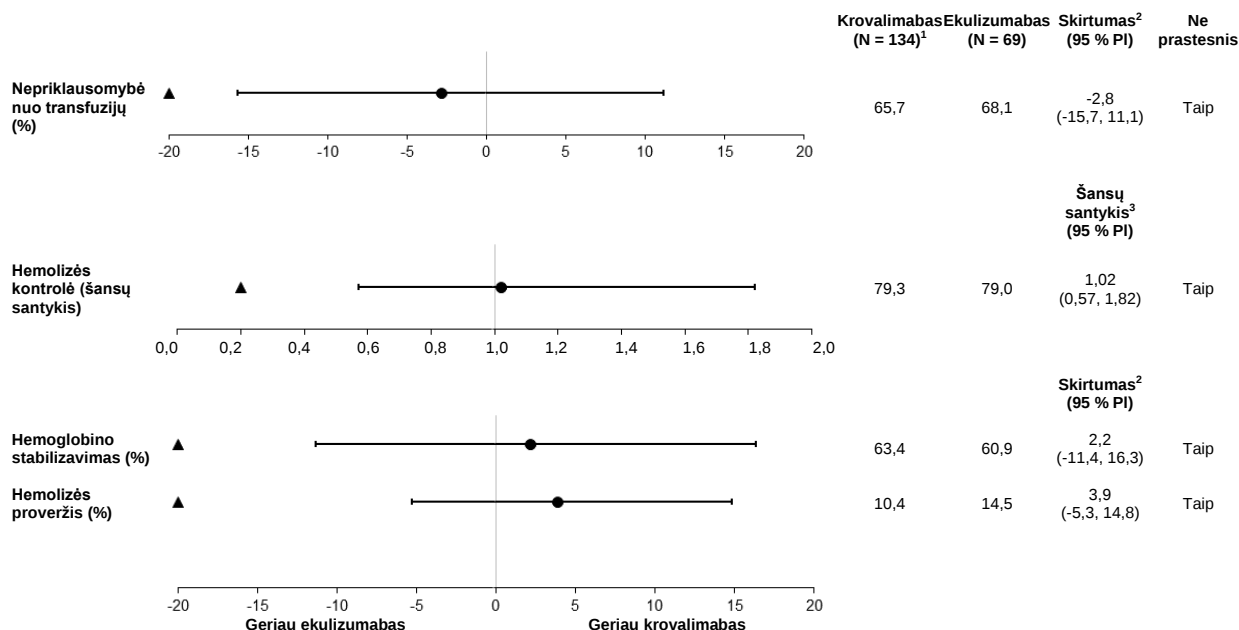
* Du paaugliai (abu 17 metų amžiaus) buvo randomizuoti į ekulizumabo grupę prieš įsteigiant atskirą aprašomąją vaikų grupę. Abu pacientai perėjo prie gydymo krovalimabu tęstiniu laikotarpiu po to, kai buvo baigtas pirminis gydymo laikotarpis; vienas pacientas vis dar buvo < 18 metų, o kitam pacientui suėjo 18 metų pirmojo krovalimabo skyrimo metu. Žr. toliau „Vaikų populiacija“

** Įskaitant vaistinius preparatus, kurie buvo pradėti vartoti prieš pradedant tiriamąjį gydymą ir kurie buvo nutraukti prieš pradedant tiriamąjį gydymą arba buvo toliau vartojami pradėjus tiriamąjį gydymą.

Pagrindinis tyrimo tikslas buvo įvertinti krovalimabo veiksmingumą, palyginti su ekulizumabu, remiantis ne prastesnio veiksmingumo (NPV) vertinimu pagal šias pagrindines vertinamąsias baigtis: hemolizės kontrolė, išmatuota pagal vidutinę pacientų, kuriems LDH ≤ 1,5 x VNR, dalį nuo 5 savaitės iki 25 savaitės; ir dalis pacientų, kuriems buvo pasiekta nepriklausomybė nuo transfuzijų, t. y. nebereikėjo daryti eritrocitų masės transfuzijų, nuo pradinio vertinimo iki 25 savaitės. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo pacientų dalis, kuriai pasireiškė hemolizės proveržis; pacientų dalis, kuriai hemoglobino koncentracija stabilizavosi; ir nuovargio pokytis (išmatuotas pagal Funkcinio lėtinės ligos gydymo įvertinimo [angl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, FACIT] nuovargio skalę) nuo pradinio vertinimo iki 25 savaitės.

Krovalimabas buvo ne prastesnis už ekulizumą pagal abi pagrindines vertinamąsias baigtis – hemolizės kontrolę ir nepriklausomybę nuo transfuzijų, taip pat pagal antrines vertinamąsias baigtis – hemoglobino stabilizavimą ir hemolizės proveržį (1 pav). 2 pav. pateikiamas pacientų, kuriems LDH $\leq 1,5 \times \text{VNR}$, dalis nuo pradinio vertinimo iki 25 savaitės.

1 pav. Tyrimo (COMMODORE 2, pirminės analizės populiacija) pagrindinių ir antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai



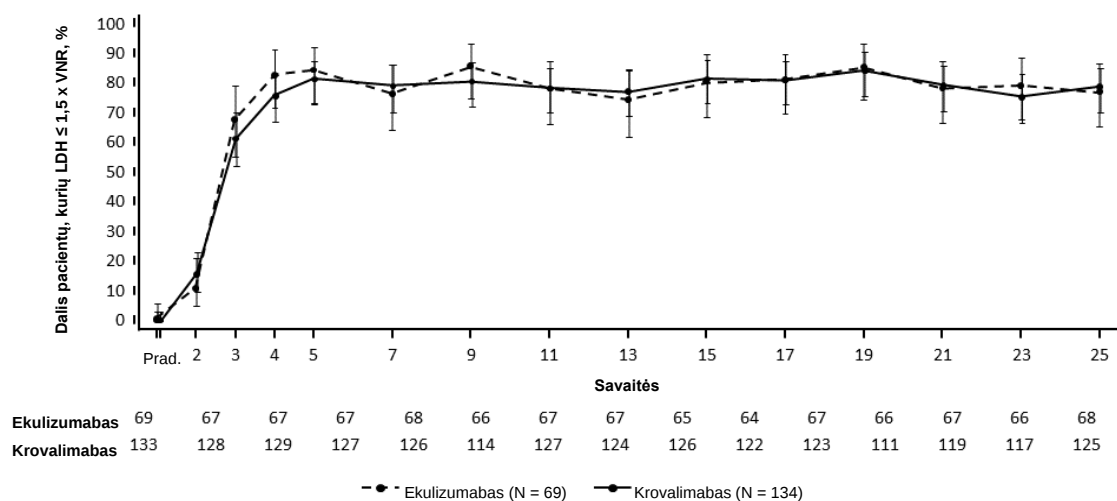
Pastaba: trikampiai rodo ne prastesnio poveikio ribas, o apskritimai – taškinis įverčius. PI = pasikliautinis intervalas.

¹ Vienam pacientui, atsitiktinių imčių būdu atrinktam vartoti krovalimabą, LDH po pradinio vertinimo nebuvo apskaičiuotas ir jis nebuvo įtrauktas į pagrindinę veiksmingumo analizę.

² Transfuzijų išvengimui ir hemoglobino stabilizavimo atveju, skirtumas apskaičiuojamas kaip svertinis krovalimabo skirtumas, iš jo atėmus ekulizumą. Hemolizės proveržio atveju skirtumas apskaičiuojamas kaip svertinis ekulizumo skirtumas, iš jo atėmus krovalimabą.

³ Šansų santykis apskaičiuotas kaip gydymo krovalimabu šansų santykis, padalytas iš gydymo ekulizumabu šansų santykio

2 pav. Dalis pacientų, kurių LDH $\leq 1,5 \times \text{VNR}$ nuo pradinio vertinimo iki 25 savaitės, esant 95 % PI (COMMODORE 2, pagrindinės analizės populiacija)



COMMODORE 1 (tyrimas BO42161) – atsitiktinių imčių tyrimas su pacientais, kurie perėjo nuo ekulizumabo

COMMODORE 1 buvo III fazės, atsitiktinių imčių, atviras, aktyviai kontroliuojamas, daugiacentris kliniškas tyrimas, kurio metu buvo vertinami krovaimabo saugumas, farmakodinamika, farmakokinetika ir žvalgomas veiksmingumas pacientams, kurie perėjo nuo gydymo kitu komplemento C5 inhibitoriumi. Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo įvertinti saugumą (žr. 4.8 skyrių). Aštuoniasdešimt devyniems pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo paskirta vartoti krovaimabą ($n = 45$) arba ekulizumabą ($n = 44$). Pacientai galėjo būti įtraukti į atsitiktinių imčių grupes, jeigu jie perėjo nuo patvirtintų ekulizumabo dozių ir atrankos metu jų hemolizė buvo kontroliuojama, t. y. LDH lygis buvo $\leq 1,5 \times \text{VNR}$. Pacientai į tyrimą nebuvo įtraukiami, jeigu jiems per 6 mėnesius iki pirmojo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo buvo pasireiškęs didysis nepageidaujamas kraujagyslių reiškinys (DNKR). Atsitiktinės imtys buvo stratifikuotos pagal paciento transfuzijų istoriją (ar pacientui buvo atlikta eritrocitų masės transfuzijų per 12 mėnesių iki paskirstymo į atsitiktinių imčių grupes).

Į atsitiktines imtis suskirstytos tyrimo populiacijos demografiniai duomenys ir pradinės charakteristikos gydymo grupėse buvo panašūs. LDH vertės mediana pradinio vertinimo metu buvo $1,01 \times \text{VNR}$ (intervalas: 0,6–1,7) vartojant krovaimabą ir $0,96 \times \text{VNR}$ (intervalas: 0,7–1,9) vartojant ekulizumabą. Pacientų, kuriems per 12 mėnesių iki atrankos buvo atlikta transfuzijų, dalis buvo 22,7 % krovaimabo grupėje ir 25 % ekulizumabo grupėje, o vidutinis eritrocitų masės vienetų skaičius (SN) buvo atitinkamai 1,6 (3,7) ir 2,3 (5,4) krovaimabo ir ekulizumabo grupėse. Bendro PNH eritrocitų, monocitų ir granulocitų klonų dydžio pradinė mediana (intervalas) krovaimabo ir ekulizumabo grupėse buvo atitinkamai 44,6 % (2,6–100) ir 54,2 % (1,3–100), 88,6 % (13,8–100) ir 96,4 % (7,6–99,9) bei 88,1 % (5,2–100) ir 95,7 % (7,9–99,9).

Iš 89 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų veiksmingumas buvo įvertintas žvalgomoju būdu 76 ($n = 39$ vartojantiems krovaimabą ir $n = 37$ vartojantiems ekulizumabą) pacientams, kurie buvo įtraukti bent 24 savaites prieš pirminės analizės duomenų rinkimo pabaigos datą. Apibendrinant, žvalgomosios veiksmingumo analizės vertinamųjų baigčių rezultatai parodė, kad pacientams, kurie nuo ekulizumabo perėjo prie krovaimabo, liga buvo ir toliau kontroliuojama. Vidutinė dalis pacientų, kuriems nuo pradinio vertinimo iki 25 savaitės išliko hemolizės kontrolė, buvo 92,9 % [95 % PI: 86,6, 96,4] tarp pacientų, randomizuotų į krovaimabo grupę, ir 93,7 % [95 % PI: 87,3, 97,0] tarp pacientų, randomizuotų į ekulizumabo grupę. Nepriklausomybė nuo transfuzijų stebėta 79,5 % [95 % PI: 63,1, 90,1] pacientų, randomizuotų į krovaimabo grupę, ir 78,4 % [95 % PI: 61,3, 89,6] pacientų, randomizuotų į ekulizumabo grupę.

COMMODORE 1 (tyrimas BO42161) ir COMMODORE 2 (tyrimas BO42162) – kliniškai stabilūs pacientai, kuriems buvo pakeistas gydymas

Pranešta apie patvirtinamuosius duomenis, gautus tyrimuose COMMODORE 1 (įvertintas veiksmingumas 25 pacientams) ir COMMODORE 2 (įvertintas veiksmingumas 29 pacientams) su kliniškai stabiliais, nuo gydymo ekulizumabu perėjusiais pacientais, kuriems pirminiu gydymo laikotarpiu bent 24 savaites buvo skiriamas ekulizumabas ir pereinant prie krovaimabo pradinis LDH vertinimas buvo $\leq 1,5 \times \text{VNR}$.

Veiksmingumas buvo vertinamas pacientams, kurie bent 24 savaites vartojo krovaimabą (arba gydymas buvo nutrauktas prieš pasiekiant 24 savaites). Tyrimuose COMMODORE 1 ir COMMODORE 2 vidutinė dalis kliniškai stabilių pacientų, kuriems buvo pakeistas gydymas ir nuo pradinio vertinimo pakeičiant iki 25 perėjimo savaitės išliko hemolizės kontrolė, buvo atitinkamai 98,7 % [95 % PI: 96,2, 99,5] ir 95,3 % [95 % PI: 89,5, 97,9]. Nepriklausomybė nuo transfuzijų stebėta atitinkamai 80,0 % [95 % PI: 58,70, 92,39] ir 86,2 % [95 % PI: 67,43, 95,49] tarp kliniškai stabilių pacientų, kuriems buvo pakeistas gydymas. Šie rezultatai, gauti atliekant tyrimus su kliniškai stabiliais pacientais, perėjusiais nuo gydymo ekulizumabu, atitiko rezultatus, gautus pirminiu gydymo

laikotarpiu COMMODORE 1 tyrime su pacientais, randomizuotais į grupę, kurioje buvo pereita nuo gydymo ekulizumabu.

Be to, tyrimo COMMODORE 1 grupėje, kurioje tiriamieji nebuvo randomizuoti, iš 19 kliniškai stabilių pacientų, perėjusių nuo gydymo ravulizumabu, hemolizės kontrolė išliko 95,8 % [95 % PI: 89,11, 98,43] pacientų, o nepriklausomybė nuo transfuzijų stebėta 57,9 % [95 % PI: 33,97, 78,88] pacientų nuo pradinio įvertinimo iki 25 savaitės.

Imunogeniškumas

Kaip ir vartojant visus terapinius baltymus, yra imuninio atsako į krovalimabą galimybė.

Imunogeniškumo analizės rezultatai labai priklauso nuo kelių veiksnių, įskaitant analizės jautrumą ir specifiškumą, analizės metodiką, mėginių tvarkymą, mėginių ėmimo laiką, kartu vartojamus vaistinius preparatus ir esamą ligą. Dėl šių priežasčių antikūnų prieš krovalimabą dažnio palyginimas su antikūnų prieš kitus preparatus dažniu gali būti klaidinantis.

III fazės tyrimo COMMODORE 2 metu 35,0 % (49 iš 140) anksčiau negydytų pacientų, vartojusių krovalimabą, ir 38,2 % (26 iš 68) pacientų, kurie vietoj gydymo kitu C5 inhibitoriumi pradėjo vartoti krovalimabą, gydymo metu susidarė antikūnų prieš vaistinį preparatą (APV). Laikotarpio iki pirmųjų APV atsiradimo po pradinio vertinimo mediana anksčiau negydytiems pacientams ir pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti kitu C5 inhibitoriumi, buvo atitinkamai 16,1 savaitės (intervalas: nuo 1,1 iki 72,3 savaitės) ir 16,6 savaitės (intervalas: nuo 2,1 iki 36,3 savaitės). III fazės tyrimų duomenimis, APV susidarė 35,1 % (67 pacientai iš 191) anksčiau negydytų pacientų ir 25,4 % (51 pacientas iš 201) pacientų, kurie vietoj gydymo kitu C5 inhibitoriumi pradėjo vartoti krovalimabą.

III fazės tyrimų metu APV teigiamiems pacientams koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu mediana buvo šiek tiek mažesnė, palyginti su APV neigiamais pacientais. Nepaisant šio poveikio, daugiau kaip 80 % APV teigiamų pacientų koncentracija išliko didesnė kaip 100 µg/ml (visiško terminalinio komplemento slopinimo slenkstis). Daugumai pacientų APV buvimas nebuvo susijęs su kliniškai reikšmingu poveikiu farmakokinetikai, farmakodinamikai ir veiksmingumui. Tačiau iš 392 pacientų, kurių APV statusas buvo ištirtas, 23 pacientams (5,9 %) nustatytas dalinis arba visiškas ekspozicijos sumažėjimas, susijęs su APV atsiradimo pradžia; iš jų 17 APV teigiamų pacientų (4,3 %) nustatytas farmakologinio aktyvumo sumažėjimas (vertinant pagal CH50 arba laisvą C5), sutapęs su ekspozicijos sumažėjimu ir veiksmingumo praradimu, kuris 7 pacientams (1,8 %) pasireiškė ilgalaikiu hemolizės kontrolės praradimu. Įrodymų, kad APV statusas darytų klinikinę įtaką Piasky saugumo savybėms, negauta (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vaikų populiacija

Veiksmingumas buvo vertinamas dešimčiai tyrimuose COMMODORE 2 (n = 7; 13–17 metų) ir COMMODORE 3 (n = 3; 15–17 metų) dalyvavusių vaikų (kurių kūno svoris ≥ 40 kg), gydytų krovalimabu.

Devyni pacientai anksčiau nebuvo gydyti, o 1 pacientas tęstiniu laikotarpiu vietoj ekulizumabo pradėjo vartoti krovalimabą. Visiems vaikams buvo skiriamos tokios pačios pagal kūno svorį apskaičiuotos dozės kaip ir suaugusiems pacientams. Visiems 9 anksčiau negydytiems pacientams hemolizės kontrolė (apibrėžiama kaip $LDH \leq 1,5 \times VNR$) buvo pasiekta iki 4 savaitės ir ji išliko 7 pacientams kiekvieno vizito metu nuo pradinio vertinimo iki 25 savaitės; pacientui, kuris vietoj ekulizumabo pradėjo vartoti krovalimabą, hemolizės kontrolė išliko 24 savaites tęstinio gydymo laikotarpiu. Septyniems iš 10 vaikų buvo pasiekta nepriklausomybė nuo transfuzijų ir hemoglobino stabilizavimas, ir nė vienam pacientui 24 savaitių gydymo laikotarpiu nebuvo hemolizės proveržio.

Apskritai, gydymo krovalimabu poveikis PNH sergantiems vaikams buvo panašus į nustatytą PNH sergantiems suaugusiems pacientams.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Piaskey tyrimų su vienu ar daugiau PNH sergančių vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Krovalimabo farmakokinetika buvo apibūdinta tiek sveikiems savanoriams, tiek PNH sergantiems pacientams. Farmakokinetika buvo apibūdinta naudojant nelineinius mišraus poveikio farmakokinetikos analizės metodus, remiantis jungtine duomenų baze, sudaryta iš 9 sveikų savanorių ir atitinkamai 210 ir 211 anksčiau negydytų pacientų ir pacientų, kurie vietoj ankstesnio gydymo kitu C5 inhibitoriumi pradėjo vartoti krovalimabą.

Krovalimabo koncentracijos kitimą laiko atžvilgiu geriausia aprašyti naudojant dvikamerinį atvirą modelį su pirmojo laipsnio eliminacija ir pirmojo laipsnio absorbcijos po oda konstanta. Apibūdinant laikiną klirensą padidėjimą dėl imuninių kompleksų susidarymo pacientams, kurie vietoj gydymo kitu C5 inhibitoriumi pradėjo vartoti krovalimabą, buvo pridėtas papildomas laiko atžvilgiu kintantis klirenso parametras, kuris laikui bėgant proporcingai mažėja. Manoma, kad nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai, ekspozicija tarp anksčiau negydytų ir gydymą keičiančių pacientų bus panaši.

Absorbcija

Apytiksliai įvertinta absorbcijos greičio konstanta buvo $0,126 \text{ dienos}^{-1}$ [CV%: 38,3]. Po oda suleisto vaistinio preparato biologinis prieinamumas buvo 83,0 % [CV%: 116].

Pasiskirstymas

Apytiksliai įvertinta, kad centrinis pasiskirstymo tūris yra 3,23 l [CV%: 22,4], o periferinis pasiskirstymo tūris – 2,32 l [CV%: 70,6].

Mažas pasiskirstymo tūris rodo, kad tikriausiai krovalimabas pasiskirsto daugiausia serume ir (arba) audiniuose, kuriuose gausu kraujagyslių.

Biotransformacija

Krovalimabo metabolizmas tiesiogiai netirtas. IgG antikūnai daugiausia katabolizuojami lizosominės proteolizės būdu ir po to pašalinami iš organizmo arba pakartotinai panaudojami organizme.

Eliminacija

Apytiksliai įvertinta, kad klirensas yra $0,0791 \text{ l per parą}$ [CV%: 20,6]. Apskaičiuota, kad krovalimabo terminalinis pusinės eliminacijos periodas yra 53,1 dienos [CV%: 39,9], kuris yra ilgesnis, palyginti su kitais humanizuotais IgG antikūnais. Šis ilgas pusinės eliminacijos periodas atitinka krovalimabo perdirbimo savybes.

Ypatingų grupių pacientai

Krovalimabo farmakokinetikos tyrimų su ypatingų grupių pacientais neatlikta. Reikšminga kovariata buvo kūno svoris: didėjant kūno svoriui, didėjo klirensas ir pasiskirstymo tūris ir mažėjo krovalimabo ekspozicija. Todėl krovalimabo dozavimas yra grindžiamas paciento kūno svoriu (žr. 4.2 skyrių).

Įtraukus į modelį kūno svorį, PNH sergančių pacientų populiacijos farmakokinetikos analizės parodė, kad amžius (13–85 metai) ir lytis neturėjo reikšmingos įtakos krovalimabo farmakokinetikai. Daugiau dozės keisti nereikia.

Taip pat nustatyta, kad rasė / etninė kilmė neturėjo įtakos krovalimabo farmakokinetikai; vis dėlto juodaodžių pacientų duomenys yra riboti, todėl manoma, kad jie nėra galutiniai šioje populiacijoje.

Senyvi pacientai

Specialių tyrimų, skirtų ištirti krovalimabo farmakokinetiką ≥ 65 metų pacientams, neatlikta, tačiau į klinikinius tyrimus buvo įtraukti 46 (10,9 %) senyvi PNH sergantys pacientai, įskaitant 35 pacientus, kurių amžius buvo 65–74 metai, 10 pacientų, kurių amžius buvo 75–84 metai, ir 1 pacientą, kurio amžius buvo ≥ 85 metai. PNH klinikinių tyrimų metu gauti duomenys rodo, kad ekspozicija ≥ 65 metų pacientams yra panaši į ekspoziciją jaunesniems pacientams kitose amžiaus grupėse, tačiau dėl ribotų duomenų apie ≥ 85 metų pacientus, krovalimabo farmakokinetika šiems asmenims nežinoma.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nebuvo atlikta specialių tyrimų, siekiant ištirti krovalimabo farmakokinetiką pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, tačiau PNH klinikinių tyrimų duomenys (su 62 [14,7 %] pacientais, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, 38 [9 %] pacientais, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, ir 4 [1 %] pacientais, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas) rodo, kad pacientų, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ekspozicija yra panaši į pacientų, kurių inkstų funkcija normali. Vis dėlto apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, PNH klinikinių tyrimų metu duomenų gauta nedaug.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Specialių tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta, tačiau PNH klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad ekspozicija pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (46 [11 %], vertinant pagal alanininės aminotransferazės aktyvumą), yra panaši į ekspoziciją pacientams, kurių kepenų funkcija normali. PNH sergantiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (0 [0 %]) ar sunkus (1 [0,23 %]) kepenų funkcijos sutrikimas, farmakokinetikos duomenų yra nedaug, todėl vidutinio sunkumo ar sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo įtaka krovalimabo farmakokinetikai nežinoma ir dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

12 vaikų (13–17 metų) duomenys, gauti PNH klinikinių tyrimų metu, rodo, kad ekspozicija 12 metų ir vyresniems vaikams, sveriantiems 40 kg ir daugiau, buvo panaši į suaugusių pacientų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų kartotinių dozių toksiškumo (įskaitant farmakologinio saugumo vertinamąsias baigtis), toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus, susijusio su gydymu krovalimabu, žmogui nerodo.

Genotoksiškumas

Specialių tyrimų, siekiant nustatyti galimą genotoksinį krovalimabo poveikį, neatlikta. Nesitikima, kad monokloniniai antikūnai tiesiogiai sąveikautų su DNR ar kita chromosomine medžiaga.

Kancerogeniškumas

Tyrimų, siekiant nustatyti galimą kancerogeninį krovalimabo poveikį, neatlikta. Turimų duomenų, susijusių su farmakodinaminiu poveikiu ir toksiniu poveikiu gyvūnams, vertinimas krovalimabo kancerogeninio poveikio nerodo.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Kartotinis krovalimabo skyrimas vaikingoms krabaėdėms makakoms gestacijos metu toksinio poveikio patelėms nesukėlė ir neturėjo įtakos vaikingumo baigčiai. 6 mėnesių laikotarpiu po atsivedimo poveikio jauniklių gyvybingumui, augimui ir vystymuisi nepastebėta.

Vaisingumas

Krabaėdėms makakoms kartotinai iki 6 mėnesių skiriant krovalimabo, poveikio patelių ar patinų lytiniais organams nepastebėta. Atskirų poveikio gyvūnų vaisingumui tyrimų su krovalimabu neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Histidinas
Asparto rūgštis
Arginino hidrochloridas
Poloksameras 188
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai.

Prieš vartojimą neatidarytus Piasky flakonus prireikus galima laikyti ne šaldytuve kambario temperatūroje, o paskui vėl grąžinti atgal į šaldytuvą. Esant temperatūros nukrypimams nuo 2 °C - 8 °C ribų, neatidarytą flakoną galima laikyti kambario temperatūroje (iki 30 °C), išorinėje dėžutėje, iš viso ne ilgiau kaip 7 dienas. Jei laikyta ne šaldytuve, o kambario temperatūroje ilgiau kaip 7 dienas, vaistinį preparatą reikia išmesti.

Praskiestas tirpalas infuzijai į veną

Mikrobiologiniu požiūriu (nebent tirpalo praskiedimo metodas užkerta kelią mikrobiologinio užterštumo rizikai), praskiestą tirpalą infuzijai į veną reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nesuvartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Jei praskiestas tirpalas ruošiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis, vaistinį preparatą galima laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje ir kambario temperatūroje (iki 30 °C). Išsamios paruošto infuzinio tirpalo laikymo sąlygos, atsižvelgiant į naudojamų infuzinių maišelių tipą, pateiktos 4 lentelėje.

4 lentelė. Aseptinėmis sąlygomis paruošto infuzinio tirpalo laikymo sąlygos

Infuziniai maišeliai	Laikymo sąlygos
PO/PE/PP	Iki 30 dienų 2 °C–8 °C temperatūroje saugant nuo šviesos ir iki 24 valandų kambario temperatūroje (iki 30 °C) įprastomis aplinkos apšvietimo sąlygomis. Saugoti nuo tiesioginių saulės spindulių.
PVC	Iki 12 valandų 2 °C–8 °C temperatūroje saugant nuo šviesos ir iki 12 valandų kambario temperatūroje (iki 30 °C) įprastomis aplinkos apšvietimo sąlygomis. Saugoti nuo tiesioginių saulės spindulių.

poliolefinai (PO), polietilenas (PE), polipropilenas (PP), polivinilchloridas (PVC)

Nepraskiestas tirpalas injekcijai po oda

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nesuvartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas. Paprastai vaistinį preparatą galima laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas 2 – 8 °C temperatūroje, nebent vaistinis preparatas buvo paruoštas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Jei Piasky iš flakono kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis perkeliamas į švirkštą, uždarytame švirkšte esantį vaistinį preparatą galima laikyti šaldytuve nuo 2 °C – 8 °C temperatūroje iki 14 dienų saugant nuo šviesos ir kambario temperatūroje (iki 30 °C) iki 24 valandų įprastomis aplinkos apšvietimo sąlygomis.

Piasky tirpalą būtina saugoti nuo tiesioginių saulės spindulių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Neatidarytas flakonas

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto tirpalo intraveninei infuzijai ir nepraskiesto tirpalo injekcijai po oda laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Injekcinis ar infuzinis tirpalas 2 ml vienkartiniam flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (guminiu) ir plomba (aliuminine).

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Piasky flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Piasky yra vartojamas praskiestas intraveninei infuzijai arba neskiestas injekcijai po oda.

Piasky prieš vartojimą reikia apžiūrėti, kad būtų įsitikinta, jog nėra dalelių ar spalvos pokyčių. Piasky yra skaidrus ar smarkiai opalinis ir beveik bespalvis ar rusvai gelsvas tirpalas. Jei Piasky atrodo drumstas, pakitusi jo spalva arba jame yra dalelių, vaistinį preparatą reikia išmesti.

Vartojimas į veną

Piasky turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas, naudodamas aseptikos metodus. Piasky tirpalą prieš vartojimą reikia praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Vartojimo metu infuzijos rinkiniui reikia naudoti 0,2 µm infuzinės sistemos filtrą.

Intraveniniam skyrimui reikia naudoti atskirą infuzinę liniją.

Skiedimas

1. Steriliu švirkštu ištraukite reikiamą Piasky kiekį iš flakono (žr. 5 lentelę) ir praskieskite jį infuziniame maišelyje. Reikiamam Piasky tūriui, kuris turi būti suleistas į infuzinį maišelį, sudaryti reikia naudoti kelis flakonus. Nesuvartotą flakone likusį tirpalą išmeskite.

Piasky praskiedimas infuziniuose maišeliuose, kuriuose yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo, turi būti 4–15 mg/ml intervale (galutinė koncentracija po praskiedimo).

Galima naudoti 100 ml arba 250 ml tūrio infuzinius maišelius.

5 lentelė. Dozės tūrio nustatymo pavyzdys

Dozė (mg)	Koncentracija maišelyje (mg/ml)	Piasky tūris 0,9 % natrio chlorido tirpale* (ml)	Infuzinių maišelių dydis (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

* Kiekvieno 340 mg flakono nominalus užpildymo tūris yra 2,0 ml

2. Atsargiai išmaišykite infuzinį maišelį, lėtai apversdami maišelį. Nekratykite.
3. Apžiūrėkite infuzinį maišelį, ar jame nėra dalelių, ir, jei yra, išmeskite.
4. Norint užtikrinti, kad visa dozė būtų suleista, reikia praplauti infuzinę liniją.

Piasky ir intraveninių infuzinių maišelių nesuderinamumo su medžiagomis, pagamintomis iš polivinilchlorido (PVC) arba poliolefinų (PO), pvz., polietileno (PE) ir polipropileno (PP), kurios liečiasi su vaistiniu preparatu, nepastebėta. Be to, nepastebėta infuzijos sistemų ar pagalbinių infuzijos priemonių nesuderinamumo su medžiagomis, pagamintomis iš PVC, PE, poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), akrilnitrilo butadieno stireno (ABS), polikarbonato (PC) ar politetrafluoretileno (PTFE), kurios liečiasi su vaistiniu preparatu.

Infuzinių maišelių laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

Vartojimas po oda

Piasky reikia vartoti neskiestą, o vaistinį preparatą reikia paruošti naudojant aseptikos metodus. Piasky tirpalui iš flakono ištraukti ir suleisti po oda reikia švirkšto, perkėlimo adatos ir injekcinės adatos.

Kiekvienos injekcijos tūris yra 2 ml, tai atitinka 340 mg. Kiekvienai injekcijai reikia naudoti 2 ml arba 3 ml dydžio švirkštą. 680 mg dozė pasiekama suleidžiant po oda dvi iš eilės injekcijas po 340 mg. 1 020 mg dozė pasiekama suleidžiant po oda tris iš eilės injekcijas po 340 mg.

2 ml arba 3 ml švirkštas

Kriterijai: skaidrus polipropileno arba polikarbonato švirkštas su Luer-Lock antgaliu (jei nėra vietoje, galima naudoti švirkštą su Luer Slip antgaliu), sterilus, vienkartinio naudojimo, be latekso ir nepirogeninis.

Perkėlimo adata

Kriterijai: nerūdijančiojo plieno, sterili, pageidautina 18 G dydžio, su viena maždaug 45 laipsnių nuožulnuma, kad būtų sumažinta susižeidimo adata rizika, arba 21 G dydžio standartinė adata kaip alternatyva, vienkartinio naudojimo, be latekso ir nepirogeninė. Rekomenduojama naudoti perkėlimo adatą be filtro.

Injekcinė adata

Kriterijai: hipoderminė adata, nerūdijančiojo plieno, sterili, dydis 25 G, 26 G arba 27 G, ilgis nuo 9 iki 13 mm, vienkartinio naudojimo, be latekso ir nepirogeninė, pageidautina su apsauginiu adatos dangteliu.

Papildoma informacija apie vartojimą pateikiama 4.2 skyriuje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Švirkštų ir kitų aštrių medicininių priemonių naudojimo ir šalinimo atžvilgiu turi būti griežtai laikomasi šių reikalavimų:

- Adatų ir švirkštų negalima naudoti pakartotinai arba jais dalintis su kitais.
- Visas panaudotas adatas ir švirkštus sudėkite į aštrių atliekų talpyklę (nepraduriamą vienkartinę talpyklę).

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1848/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. rugpjūčio mėn. 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Vokietija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pateikdamas Piasky į rinką kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi sutarti su nacionaline kompetentinga institucija dėl mokomosios medžiagos ir priminimo apie vakcinaciją / pakartotinę vakcinaciją turinio ir formos.

Mokomosios medžiagos tikslas yra informuoti sveikatos priežiūros specialistus (SPS) apie Piasky keliamą riziką ir kaip tinkamai vakcinuojant sumažinti ir valdyti saugumo problemas, taip pat

informuoti pacientus ar juos prižiūrinčius asmenis apie rizikos požymius ir simptomus, geriausią veiksmų planą, kai ši rizika pasireiškia, ir kada reikia skubiai kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama Piasky, visi sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai bei jų globėjai, kurie gali skirti, išduoti arba vartoti Piasky, turėtų prieigą arba būtų gavę mokomosios medžiagos paketą, kurį sudaro:

- Vadovas sveikatos priežiūros specialistams
- Vadovas pacientui ar prižiūrinčiam asmeniui
- Paciento kortelė
- Priminimas sveikatos priežiūros specialistams apie vakcinaciją / pakartotinę vakcinaciją

Vadove sveikatos priežiūros specialistams (SPS) bus pateikta informacija apie sunkias infekcijas, meningokokinę infekciją ir sunkią hemolizę po gydymo krovalimabu nutraukimo PNH sergantiems pacientams; jame taip pat gali būti pateikta:

- Informacija apie tai, kaip tinkamai vakcinuojant, stebint ir gydant sumažinti saugumo problemas
- Ką svarbiausia pasakyti pacientams, juos konsultuojant
- Nurodymai, kaip valdyti galimus nepageidaujamus reiškinius
- Pastabos dėl pranešimų apie nepageidaujamą reakciją svarbos

Registruotojas kasmet turi išsiųsti priminimą vaistą skiriantiems gydytojams ir (arba) vaistininkams, kurie išrašo ir (arba) išduoda krovalimabą, kad užtikrintų, jog pacientai, vartojantys krovalimabą, buvo vakcinuoti (keturvalente vakcina) nuo *Neisseria meningitidis* infekcijos.

Vadove pacientui ar prižiūrinčiam asmeniui bus pateikta informacija apie sunkias infekcijas, su infuzija ir injekcija susijusias reakcijas, meningokokinę infekciją ir sunkią hemolizę po gydymo krovalimabu nutraukimo PNH sergantiems pacientams; jame taip pat gali būti pateikta:

- Rizikos požymių ir simptomų aprašymas
- Aprašymas, ką geriausia daryti, jei pasireiškia šių rizikų požymiai ir simptomai
- Aprašymas, kada kreiptis skubios pagalbos į sveikatos priežiūros paslaugų teikėją, jei pasireiškia šių rizikų požymiai ir simptomai
- Pastabos dėl pranešimų apie nepageidaujamą reakciją svarbos

Pacientams bus įteikta kortelė, kurią jie turės visada nešiotis su savimi. Joje bus pateikta informacija apie pagrindinius meningokokinių infekcijų ir sunkių alerginių reakcijų požymius ir simptomus, taip pat nurodymai kreiptis skubios medicininės pagalbos, jei jiems pasireiškia meningokokinių infekcijų ir (arba) sunkių alerginių reakcijų simptomai.

Paciento kortelėje taip pat pateikiamas įspėjimas pacientą gydantiems sveikatos priežiūros specialistams, kad pacientas vartoja krovalimabą.

Pagrindiniai paciento kortelės elementai:

- Meningokokinių infekcijų ir sunkių alerginių reakcijų pagrindinių požymių ir simptomų aprašymas
- Nurodymas, kad paciento kortelę reikia turėti 11 mėnesių nuo paskutiniosios krovalimabo dozės vartojimo
- Aprašymas, kada kreiptis skubios medicininės pagalbos, jei pasireiškia šių rizikų požymiai ir simptomai
- Gydančio gydytojo kontaktiniai duomenys.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Piasky 340 mg injekcinis ar infuzinis tirpalas
crovalimabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviena 2 ml flakone yra 340 mg krovalimabo.
Kiekviena injekcinio ar infuzinio tirpalo mililitre yra 170 mg krovalimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Histidinas, asparto rūgštis, arginino hidrochloridas, poloksameras 188, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis ar infuzinis tirpalas
340 mg/2 ml
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Nekratyti
Leisti į veną praskiedus arba leisti po oda
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Tik vienkartiniam vartojimui

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

Informacija apie laikymo temperatūros ribas pateikiama pakuotės lapelyje

Pažymėkite po vieną langelį už kiekvieną ne šaldytuve laikytą dieną, laikykite ne ilgiau kaip 7 dienas

Negalima užšaldyti

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU /1/24/1848/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

piasky 340 mg/2 ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Piasky 340 mg injekcija ar infuzija
crovalimabum
Leisti i.v. praskiedus / leisti s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

340 mg/2 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Piasky 340 mg injekcinis ar infuzinis tirpalas krovalimabas (*crovalimabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Žr. 4 skyrių.

Be šio lapelio, gydytojas Jums duos „**Paciento kortelę**“, kurioje išvardyti meningokokinės infekcijos ir sepsio požymiai:

- Nešiokitės ją su savimi visą gydymo laiką ir
- 11 mėnesių po paskutinės Piasky dozės

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Piasky ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Piasky
3. Kaip vartoti Piasky
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Piasky
6. Pakuotės turinys ir kita informacija
7. Vartojimo instrukcija

1. Kas yra Piasky ir kam jis vartojamas

Kas yra Piasky

Piasky sudėtyje yra veikliosios medžiagos krovalimabo. Jis priklauso grupei vaistų, vadinamų monokloniniais antikūnais, kurie yra baltymai, organizme prisijungiantys prie tam tikro taikinio. Piasky taip pat vadinamas komplemento 5 komponento (C5) inhibitoriumi.

Kam Piasky vartojamas

Piasky vartojamas gydyti ligą, vadinamą paroksizmine naktine hemoglobinurija (PNH). Jis skiriamas suaugusiems ir 12 metų bei paaugliams, sveriantiems 40 kg ir daugiau, įskaitant pacientus, kuriems yra hemolizė (raudonųjų kraujo kūnelių irimas) ir klinikinių simptomų, rodančių didelį ligos aktyvumą, taip pat pacientus, kurių liga yra stabili po gydymo C5 inhibitoriumi mažiausiai pastaruosius 6 mėnesius.

PNH gali sukelti imuninės sistemos ataką prieš raudonuosius kraujo kūnelius organizme, todėl gali prasidėti hemolizė ir pasireikšti šie dalykai:

- anemijos (mažo raudonųjų kraujo kūnelių kiekio) simptomai, pavyzdžiui, nuovargis, energijos stoka ir tamsus šlapimas;
- pilvo skausmas;
- rijimo pasunkėjimas;
- sunku pasiekti ar išlaikyti erekciją (erekcijos disfunkcija);
- inkstų veiklos sutrikimas;
- kraujo krešuliai, kurie gali reikšti tokiais simptomais kaip progresuojantis vienos kojos tinimas arba dusulys neužsiimant aktyvia veikla.

PNH sergantiems pacientams gali reikėti reguliariai perpilti kraują.

Kaip veikia Piasky

Piasky veikloji medžiaga krovalimabas jungiasi su komplemento 5 (C5) baltymu, kuris priklauso organizmo apsaugos sistemai, vadinamai komplemento sistema. Taip jis užblokuoja C5 suaktyvinimą, neleidžia imuninei sistemai atakuoti ir pažeisti raudonųjų kraujo kūnelių ir sumažina raudonųjų kraujo kūnelių irimą. Tai padeda sumažinti PNH simptomus ir kraujo perpylimų skaičių.

2. Kas žinotina prieš vartojant Piasky

Piasky vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija krovalimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate meningokokine infekcija (sunkia infekcija, kurią sukelia bakterija *Neisseria meningitidis*, galinti paveikti galvos ir nugaros smegenų dangalus bei plisti per kraują);
- jeigu nebuvote paskiepyti nuo meningokokinės infekcijos, išskyrus tuo atveju, jei pasiskiepiję 2 savaites profilaktiškai vartosite antibiotikus.

Jei bet kuri iš anksčiau paminėtų sąlygų Jums tinka, Piasky vartoti draudžiama. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Piasky.

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Piasky. Jums ir (arba) Jus prižiūrinčiam asmeniui taip pat bus duotas pacientui ar prižiūrinčiam asmeniui skirtas vadovas, kuriame pateikiama daugiau informacijos apie Piasky.

Sunkios meningokokinės infekcijos

Piasky gali padidinti meningokokinės infekcijos, kurią sukelia bakterija *Neisseria meningitidis*, riziką, nes šis vaistas slopina dalį imuninės sistemos. Tai gali lemti rimtas infekcijas, pavyzdžiui septicemiją (kraujo apnuodijimą) ir meningitą (galvos ir nugaros smegenis supančių dangalų uždegimą).

- Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškia bet kurie iš šių simptomų, kurie gali būti meningokokinės infekcijos požymiai:
 - karščiavimas;
 - šleikštulys (pykinimas);
 - vėmimas;
 - galvos skausmas;
 - sumišimas arba dirglumas;
 - sustingęs kaklas arba nugarą;
 - raumenų skausmai su į gripą panašiais požymiais ar simptomais;
 - akių jautrumas šviesai;

- išbėrimai ar dėmės ant odos.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Piasky, kad įsitikintumėte, jog esate tinkamai paskiepyti nuo meningokokinių infekcijų – reikia būti visiškai pasiskiepijus likus bent 2 savaitėms prieš pradėdami vartoti Piasky. Net jei buvote paskiepyti vaikystėje, gydytojas gali nuspręsti, kad Jus reikia paskiepyti dar kartą.

Jei nesate visiškai paskiepyti ir Jums reikia nedelsiant suleisti Piasky, turite kuo greičiau pasiskiepyti. Gydytojas Jums paskirs antibiotikų nuo Piasky vartojimo pradžios iki 2 savaičių po skiepavimo, kad sumažėtų infekcijos rizika.

Skiepai ne visada gali apsaugoti nuo tokio tipo infekcijos. Gydytojas gali nuspręsti, kad Jums reikia papildomų apsaugos nuo infekcijos priemonių.

Paciento kortelė

Gydytojas Jums duos „**Paciento kortelę**“, kurioje išvardyti meningokokinės infekcijos ir sepsio požymiai:

- nešiokitės ją su savimi visą gydymo laiką ir
- 11 mėnesių po paskutinės Piasky dozės.

Kitos sunkios infekcijos

Piasky taip pat gali padidinti kitų sunkių infekcijų, pavyzdžiui, infekcijų, kurias sukelia *Streptococcus pneumoniae* ir *Haemophilus influenzae*, riziką.

- Pasakykite vaistininkui arba gydytojui, jeigu Jums pasireiškia bet kurie iš šių simptomų, kurie gali būti infekcijos požymiai:
 - karščiavimas;
 - kosulys;
 - krūtinės skausmas;
 - nuovargis;
 - dusulys;
 - skausmingas išbėrimas;
 - gerklės perštėjimas;
 - deginantis skausmas šlapinantis;
 - silpnumas arba bendras negalavimas.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Piasky, kad įsitikintumėte, jog esate tinkamai paskiepyti nuo *Streptococcus pneumoniae* ir *Haemophilus influenzae* sukeltų infekcijų – reikia būti visiškai pasiskiepijus likus bent 2 savaitėms prieš pradėdami vartoti Piasky. Net jei buvote paskiepyti vaikystėje, gydytojas gali nuspręsti, kad Jus reikia paskiepyti dar kartą.

Jei nesate visiškai paskiepyti ir Jums reikia nedelsiant suleisti Piasky, turite kuo greičiau pasiskiepyti. Gydytojas Jums paskirs antibiotikų nuo Piasky vartojimo pradžios iki 2 savaičių po skiepavimo, kad sumažėtų infekcijos rizika.

Jūsų gydytojas gali rekomenduoti prieš gydymą pasiskiepyti kitais skiepais. Prieš pradėdami gydymą, pasitarkite su gydytoju.

Reakcija dėl perėjimo nuo kito C5 inhibitoriaus

Prieš pradėdami vartoti Piasky pasakykite gydytojui, jei kada nors buvote gydomi bet kuriuo kitu C5 inhibitoriumi. Taip yra todėl, kad per pirmąsias 30 dienų nuo kito C5 inhibitoriaus pakeitimo Piasky, Jums gali pasireikšti laikina reakcija, vadinama III tipo imuninių kompleksų reakcija. Taip gali atsitikti ir tuo atveju, jei nutrauksite Piasky vartojimą ir pereisite prie kito C5 inhibitoriaus.

- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra bet kokių šios rūšies reakcijos požymių, pavyzdžiui:
 - sąnarių skausmas arba kitos su raumenimis, kaulais ar audiniais susijusios problemos;
 - nutirpimas ir dilgčiojimo ar adatėlių badymo pojūtis, ypač plaštakose ir pėdose;
 - išbėrimas ar kitos odos problemos;
 - karščiavimas.

Reakcijos į infuziją ir injekciją

Vartojant Piasky infuzijos į veną (lašinės į veną) arba injekcijos po oda būdu, Jums gali pasireikšti reakcijos į infuziją arba injekciją. Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireiškė bet kurie iš toliau išvardytų simptomų, kurie gali būti su infuzija arba injekcija susijusių reakcijų požymiai:

- galvos skausmas;
- nugaros apatinės dalies skausmas;
- skausmas infuzijos vietoje ir kitur;
- patinimas;
- kraujosruvos arba kraujavimas;
- raudona oda;
- niežėjimas ir išbėrimas.

Jums taip pat gali pasireikšti alerginė reakcija į infuziją arba injekciją. Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireiškia bet kurie iš šių sunkių alerginių reakcijų požymių:

- krūtinės užgulimas arba švokštimas;
- dusulys;
- karščiavimas ar šaltkrėtis;
- smarkus svaigulys ar alpimo jausmas;
- lūpų, liežuvio, veido tinimas;
- odos niežulys, dilgėlinė arba išbėrimas.

Jeigu Jums pasireiškė reakcija į infuziją ar injekciją, įskaitant alerginę reakciją, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, ar gydymą Piasky reikia tęsti, ar ne.

Gydymo Piasky nutraukimas

Nustoję vartoti Piasky ir neperėję prie kito PNH gydymo, nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškia simptomų, kurie yra intravaskulinės hemolizės (raudonųjų kraujo kūnelių irimo kraujagyslėse) požymiai, įskaitant šiuos:

- anemijos (mažo raudonųjų kraujo kūnelių kiekio) simptomai, pavyzdžiui, nuovargis, energijos stoka ir tamsus šlapimas;
- pilvo skausmas;
- rijimo pasunkėjimas;
- sunku pasiekti ar išlaikyti erekciją (erekcijos disfunkcija);
- inkstų veiklos sutrikimas;
- kraujo krešuliai, kurie gali reikšti tokiais simptomais kaip progresuojantis vienos kojos tinimas arba dusulys neužsiimant aktyvia veikla.

Antikūnų susidarymas (imunogeniškumas)

Jūsų imuninė sistema gali gaminti antikūnus (baltymus, kuriuos organizmas gamina apsaugoti nuo svetimkūnių) prieš krovlimabą, todėl atsakas į Piasky gali sumažėti arba būti prarastas. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškia bet kurie iš šių simptomų:

- anemijos (mažo raudonųjų kraujo kūnelių kiekio) simptomai, pavyzdžiui, nuovargis, energijos stoka ir tamsus šlapimas;
- pilvo skausmas;
- rijimo pasunkėjimas;
- sunku pasiekti ar išlaikyti erekciją (erekcijos disfunkcija);

- inkstų veiklos sutrikimas;
- kraujo krešuliai, kurie gali reikšti tokiomis simptomais kaip progresuojantis vienos kojos tinimas arba dusulys neužsiimant aktyvia veikla.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite Piasky vaikams iki 12 metų arba vaikams, sveriantiems mažiau nei 40 kg. Taip yra todėl, kad vaisto poveikis šioje grupėje dar neištirtas.

Kiti vaistai ir Piasky

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu šiuo metu esate gydomi arba kada nors buvote gydomi bet kuriuo kitu C5 inhibitoriumi. Taip yra todėl, kad Jums gali pasireikšti laikina reakcija, vadinama III tipo imuninių kompleksų reakcija (žr. „Išspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėra informacijos apie Piasky vartojimą nėštumo ar žindymo laikotarpiu, o poveikis negimusiam kūdikiui nežinomas. Gydytojas aptars su Jumis galimą Piasky vartojimo nėštumo laikotarpiu riziką.

Jeigu žindote kūdikį, nežinoma, ar Piasky išsiskiria į motinos pieną, bet remiantis jo savybėmis tikėtina, kad jis išsiskiria į motinos pieną. Gydytojas aptars su Jumis galimą Piasky vartojimo žindymo laikotarpiu riziką.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Piasky gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia mažai.

3. Kaip vartoti Piasky

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Vakcinų skyrimas prieš vartojant Piasky

Likus ne mažiau kaip 2 savaitėms iki gydymo Piasky pradžios, gydytojas Jums suleis vakciną nuo meningokokinių infekcijų, jeigu anksčiau ja nebuvote skiepyti arba jeigu pasibaigė skiepavimo terminas.

Jei gydymą Piasky pradėsite mažiau nei po 2 savaitių nuo šio skiepavimo, gydytojas Jums lieps vartoti antibiotikų mažiausiai 2 savaites po skiepavimo, kad būtų sumažinta infekcijos rizika.

Kaip vartoti Piasky

Piasky leidžiamas kaip infuzija į veną (lašelinė į veną) arba kaip injekcija po oda.

Infuzijos į veną būdu bus suleista tik pirmoji dozė – tai padarys sveikatos priežiūros specialistas. Kitos dozės bus leidžiamos po oda. Kai Jus arba Jus prižiūrintį asmenį išmokys suleisti Piasky injekcijas po oda, galėsite tai atlikti namuose be specialisto priežiūros.

Gydytojas arba slaugytojas Jus arba Jus prižiūrintį asmenį išmokys, kaip paruošti šį vaistą ir suleisti injekciją po oda. Atidžiai perskaitykite šio lapelio pabaigoje pateiktus nurodymus skyriuje „**Vartojimo instrukcija**“ ir jų laikykitės.

Kada vartoti Piasky

Pirmąją dozę 1-ąją dieną Jums suleis sveikatos priežiūros specialistas. Tai yra pirmą įsotinamoji dozė, kuri yra didesnė nei vėliau gydymo laikotarpiu suleidžiamos dozės. Kitos įsotinamosios dozės bus suleistos 2, 8, 15 ir 22 dienomis.

Po to Piasky bus suleistas po oda 29 dieną, o vėliau bus leidžiamas kas 4 savaites. Tai yra palaikomosios dozės.

Jeigu anksčiau nuo PNH vartojote kitą vaistą, vadinamą „komplemento inhibitoriumi“, pirmąją įsotinamąją Piasky dozę reikia suleisti tada, kai suplanuota kita to vaisto dozė.

Kiek Piasky vartoti

Gydytojas paskirs dozę ir gydymo planą, atsižvelgdamas į Jūsų kūno svorį.

Jei sveriate 40 kg ar daugiau, bet mažiau nei 100 kg:

- Pirmoji įsotinamoji dozė 1-ąją dieną bus 1 000 mg, sulašinama į veną infuzijos būdu per 60 minučių
- Kitos įsotinamosios dozės 2, 8, 15 ir 22 dienomis bus 340 mg, suleidžiamos po oda per vieną injekciją
- 29 dieną ir vėliau kas 4 savaites Jums bus suleista 680 mg palaikomoji dozė per dvi injekcijas po oda.

Jei sveriate 100 kg ar daugiau:

- Pirmoji įsotinamoji dozė 1-ąją dieną bus 1 500 mg, sulašinama į veną infuzijos būdu per 90 minučių
- Kitos įsotinamosios dozės 2, 8, 15 ir 22 dienomis bus 340 mg, suleidžiamos po oda per vieną injekciją
- 29 dieną ir vėliau kas 4 savaites Jums bus suleista 1 020 mg palaikomoji dozė per tris injekcijas po oda.

Palaikomoji dozė gali pasikeisti, jei vartojant Piasky Jūsų kūno svoris laikui bėgant pasikeistų. Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jūsų svoris viršija arba nukrenta žemiau 100 kg. Gydytojas arba slaugytojas turi reguliariai stebėti Jūsų kūno svorį.

Ką daryti pavartojus per didelę Piasky dozę?

Jeigu manote, kad pavartojote didesnę Piasky dozę nei paskirta, kreipkitės patarimo į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pamiršus pavartoti Piasky

Kad gydymas būtų visiškai veiksmingas, labai svarbu vartoti Piasky taip, kaip paskirta.

- Jeigu praleidote vizitą, per kurį gydytojas arba slaugytojas turėjo Jums suleisti injekcijas, nedelsdami susitarkite dėl kito vizito.
- Jeigu Jūs arba prižiūrintis asmuo pamiršote suleisti visą Piasky dozę arba jos dalį namuose, suleiskite praleistą dozę arba likusią jos dalį kuo greičiau, o kitą dozę vartokite įprastu suplanuotu laiku. Negalima suleisti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Nustojus vartoti Piasky

Nenustokite vartoti Piasky, nebent tai anksčiau aptarėte su gydytoju. Taip yra todėl, kad nutraukus gydymą vaisto poveikis bus sustabdytas. Dėl to PNH simptomai gali atsinaujinti arba pasunkėti.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydytojas su Jumis aptars galimą šalutinį poveikį ir paaiškins apie Piasky riziką ir naudą prieš gydymą.

Piasky gali sukelti tam tikrą šalutinį poveikį, apie kurį turite nedelsdami pasakyti gydytojui. Rimčiausias šalutinis poveikis yra **meningokokinė infekcija ir sunki alerginė reakcija**.

- Jeigu Jums pasireiškė bet kurie toliau nurodyti **meningokokinės infekcijos** požymiai, nedelsdami pasakykite gydytojui:
 - karščiavimas;
 - šleikštulys (pykinimas ar vėmimas);
 - galvos skausmas;
 - sumišimas arba dirglumas;
 - sustingęs kaklas arba nugara;
 - raumenų skausmai su į gripą panašiais simptomais;
 - akių jautrumas šviesai;
 - odos išbėrimas arba dėmės.
- Jeigu Jums pasireiškė bet kurie toliau nurodyti **sunkios alerginės reakcijos** požymiai, nedelsdami pasakykite gydytojui:
 - krūtinės užgulimas arba švokštimas;
 - dusulys;
 - karščiavimas ar šaltkrėtis;
 - smarkus svaigulys;
 - alpimo pojūtis;
 - lūpų, liežuvio, veido tinimas;
 - odos niežulys, dilgėlinė arba išbėrimas.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- karščiavimas;
- reakcija, kylanti perėjus nuo kito C5 inhibitoriaus (III tipo imuninių kompleksų reakcija, galimi simptomai: raudona oda, niežulys ar skausmas);
- nosies ir gerklės (viršutinių kvėpavimo takų) infekcija. Galimi simptomai: sloga, čiaudulys, gerklės perštėjimas ir kosulys;
- reakcijos į infuziją;
- galvos skausmas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas);
- šlapimo takų infekcija;
- plaučių infekcija (pneumonija);
- reakcija į injekciją;
- gerklės skausmas ir sloga (nazofaringitas)
- sąnarių skausmas (artralgija);
- pilvo skausmas;
- viduriavimas;
- didelis nuovargis ar silpnumas (astenija);

- nuovargis;
- išbėrimas;
- kvėpavimo takų infekcija.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- bakterinė infekcija (bakteriemijs);
- inkstų infekcija (pielonefritas);
- sunki reakcija į infekciją (sepsis), kurią gali lydėti labai mažas kraujospūdis (sepsinis šokas);
- vietinė reakcija injekcijos vietoje.

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu pastebėjote bet kurį anksčiau nurodytą šalutinį poveikį. Jeigu abejojate, ką reiškia kuris nors anksčiau pateiktas šalutinis poveikis, paprašykite gydytojo, kad Jums paaiškintų.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Piasky

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Prieš vartojimą neatidarytus Piasky flakonus prireikus galima laikyti ne šaldytuve kambario temperatūroje, o paskui vėl grąžinti atgal į šaldytuvą. Esant temperatūros nukrypimams nuo 2 °C - 8 °C ribų, neatidaryti flakonai gamintojo dėžutėje gali būti laikomi kambario temperatūroje (iki 30 °C) ne ilgiau kaip 7 dienas. Jūs galite pažymėti po vieną langelį, esantį flakonų dėžutės vidinėje pusėje, už kiekvieną Piasky laikymo ne šaldytuve dieną. Jei laikyta ne šaldytuve, o kambario temperatūroje ilgiau kaip 7 dienas, vaistą reikia išmesti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Nelaikykite švirkštų, užpildytų šiuo vaistu. Piasky užpildytus švirkštus reikia suvartoti nedelsiant.

Pastebėjus drumzlių, pakitusią spalvą ar dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

Išsamesnė informacija pateikta Vartojimo instrukcijoje. Atidžiai perskaitykite, prieš vartodami Piasky flakoną.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Piasky sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra krovalimabas. Kiekviename 2 ml tirpalo stikliniame flakone yra 340 mg krovalimabo. Kiekviename injekcinio ar infuzinio tirpalo mililitre yra 170 mg krovalimabo.
- Pagalbinės medžiagos yra histidinas, asparto rūgštis, arginino hidrochloridas, poloksameras 188 ir injekcinis vanduo.

Piasky išvaizda ir kiekis pakuotėje

Piasky yra skaidrus ar opalinis ir beveik bespalvis ar rusvai gelsvas injekcinis ar infuzinis tirpalas (injekcija ar infuzija).

Kiekvienoje Piasky pakuotėje yra 1 stiklinis flakonas po 2 ml.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Vartojimo instrukcija

Prieš vartojant flakoną

Perskaitykite visą šią Vartojimo instrukciją prieš Jums ar Jus prižiūrinčiam asmeniui pradėdant naudoti Piasky flakoną ir kiekvieną kartą, kai gausite naują receptą. Gali būti naujos informacijos. Ši informacija nepakeičia pokalbio su gydytoju apie Jūsų sveikatos būklę ar gydymą.

Gydytojas gali nuspręsti, kad suleisti Piasky injekcijas galite Jūs arba Jus prižiūrintis asmuo.

- Tokiu atveju gydytojas arba slaugytojas parodys Jums arba Jus prižiūrinčiam asmeniui, kaip tinkamai suleisti Piasky dozę.
- **Nenaudokite** Piasky flakono, kol gydytojas arba slaugytojas neišmokys Jūsų arba Jus prižiūrinčio asmens, kaip tinkamai suleisti vaisto.
- **Negalima** leisti į veną (intraveninė injekcija).

Laikymas ir tvarkymas

- Piasky flakoną laikykite gamintojo dėžutėje šaldytuve 2 °C–8 °C temperatūroje, kol jis bus paruoštas vartoti.
- Išėmus iš šaldytuvo, neatidaryti flakonai esantys gamintojo dėžutėje gali būti laikomi kambario temperatūroje (iki 30 °C) ne ilgiau kaip 7 dienas.
- Esant kambario temperatūros nukrypimams nuo 2 °C - 8 °C ribų, jūs galite pažymėti po vieną langelį, esantį flakonų dėžutės vidinėje pusėje, už kiekvieną Piasky laikymo ne šaldytuve dieną. Jei laikyta ne šaldytuve, o kambario temperatūroje ilgiau kaip 7 dienas, vaistą reikia išmesti.
- Piasky flakoną laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- **Išėmę Piasky flakoną iš dėžutės, saugokite Piasky nuo tiesioginių saulės spindulių.**
- Piasky flakonus, švirkštus, adatas laikykite vaikams nepasiekiamoje vietoje.
- Kiekvieną Piasky flakoną, švirkštą ir adatą galima naudoti tik 1 kartą.
- Naudodami ir išmesdami laikykite rankas atokiau nuo adatos galo.
- **Negalima** užšaldyti flakono. **Nenaudokite** flakono, jei jis buvo užšaldytas. Flakoną saugiai išmeskite į aštrių atliekų talpyklę (žr. 43 veiksmą) ir kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- **Nenaudokite** flakono, jei jis buvo laikomas kambario temperatūroje (iki 30 °C) ilgiau kaip 7 dienas. Flakoną saugiai išmeskite į aštrių atliekų talpyklę (žr. 43 veiksmą) ir kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- **Nelaikykite** švirkštų, užpildytų Piasky. Vaistu užpildytą švirkštą būtina naudoti nedelsiant.
- **Negalima** kratyti flakono.
- **Negalima** pakartotinai naudoti flakono, švirkšto ar adatų kitai injekcijai.
- **Negalima** dalytis švirkštu ir adatomis su kitais žmonėmis.

Visa dozė ir injekijų skaičius

Kad gautumėte visą Piasky dozę, Jums gali **prireikti iki 3 injekcijų, viena po kitos. Jums gali prireikti iki 3 Piasky flakonų, kad gautumėte visą dozę.**

- Gydytojas arba vaistininkas pasakys Jums arba Jus prižiūrinčiam asmeniui, kiek injekcijų Jums reikia ir kaip dažnai Jums reikia leisti vaistą.
- **Jeigu Jums paskirta Piasky dozė yra 680 mg, suleiskite 2 atskiras injekcijas vieną po kitos.**
- **Jeigu Jums paskirta Piasky dozė yra 1 020 mg, suleiskite 3 atskiras injekcijas vieną po kitos.**
- Kiekvienai injekcijai visada naudokite naują Piasky flakoną.
- Jeigu abejojate dėl dozės, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- **Negalima** skaidyti visos dozės, jei neturite pakankamai Piasky flakonų. Kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Priemonės, kurių reikia 1 injekcijai

Šis sąrašas skirtas vienai injekcijai. Pakeiskite priemonių skaičių pagal reikalingų injekcijų skaičių (žr. skyrių „Visa dozė ir injekcijų skaičius“).

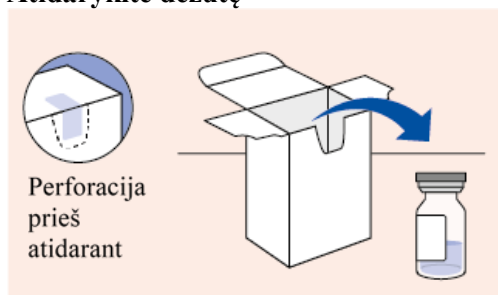
Dėžutėje yra:

- 1 Piasky flakonas

Dėžutėje nėra:

- 18 dydžio perkėlimo adata su viena nuožulnuma arba 21 dydžio standartinė adata
- 25, 26 arba 27 dydžio injekcinė adata su apsauginiu gaubteliu. Adatos ilgis turi būti nuo $\frac{3}{8}$ ” (9 mm) iki $\frac{1}{2}$ ” (13 mm).
- 2 ml arba 3 ml švirkštas
- 2 alkoholiu suvilgyti tamponai (1 odai ir 1 flakonui)
- 1 sterilus vatos gumulėlis arba marlė
- 1 mažas pleistras
- 1 aštrioms atliekoms skirta arba dūriams atspari talpyklė (žr. 43 veiksmą)

Atidarykite dėžutę



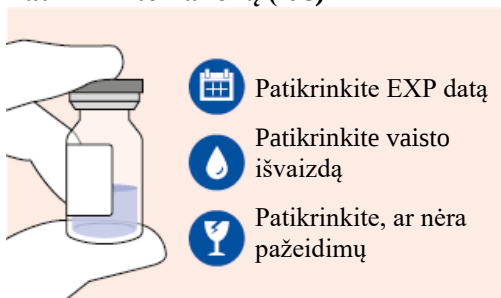
- 1 Išimkite Jums reikalingą (-as) Piasky flakono dėžutę (-es) iš šaldytuvo. Atidarykite dėžutę (-es) ir išimkite flakoną (-us).

Patikrinkite gydytojo paskirtą dozę. Visai dozei gali prireikti iki 3 viena po kitos injekcijų. Jums gali reikėti iki 3 flakonų, kad gautumėte visą dozę. Surinkite visus Jums reikalingus flakonus.

- 2 Padėkite flakoną (-us) ant švaraus lygaus paviršiaus.

- **Nenaudokite** flakono, jei dėžutė pažeista arba jei pažeista angos perforacija. Flakoną saugiai išmeskite į aštrių atliekų talpyklę (žr. 43 veiksmą) ir kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Patikrinkite flakoną (-us)

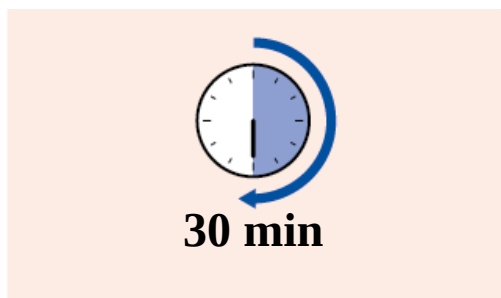


- 3 Patikrinkite tinkamumo laiką (EXP) ant flakono (-ų).
- 4 Patikrinkite vaisto išvaizdą. Vaistas turi būti skaidrus ir bespalvis arba rusvai gelsvas.

5 Patikrinkite, ar flakonas (-ai) nepažeistas (-i), pavyzdžiui, ar nėra įtrūkimų ar įbrėžimų.

- **Nevartokite**, jei pasibaigęs tinkamumo laikas (EXP).
 - **Nevartokite**, jei vaistas atrodo drumstas, pakitusi jo spalva arba jame yra dalelių.
 - **Nevartokite**, jei flakonas įskilęs ar sudužęs.
- Pastebėję kurį nors iš paminėtų trūkumų, flakoną saugiai išmeskite į aštrių atliekų talpyklę (žr. 43 veiksmą) ir kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Atšildymo laikas



6 Padėkite flakoną (-us) ant švaraus, lygaus paviršiaus 30 minučių, **toliau nuo tiesioginių saulės spindulių**. Tai leidžia vaistui atšilti iki kambario temperatūros. Jei flakonas nėra sušilęs iki kambario temperatūros, šaltas vaistas gali apsunkinti ištraukimą ir bus sunkiau suleisti vaistą. Tai taip pat gali sukelti diskomfortą.

- **Negalima** mėginti kaip nors pagreitinti atšilimo proceso, pavyzdžiui, mikrobangų krosnelėje, šiltame vandenyje ar tiesioginėje saulės šviesoje.
- **Negalima** nuimti flakono dangtelio, kol flakonas šyla iki kambario temperatūros.

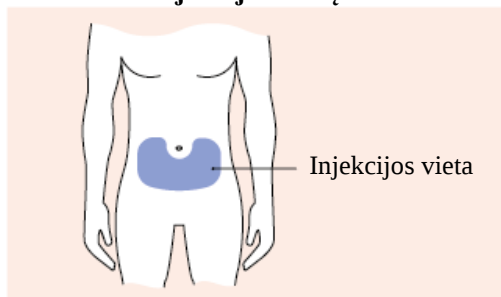
Surinkite kitas priemones



7 Surinkite kitas priemones, kol flakonas šyla iki kambario temperatūros.
Sąrašas skirtas vienai injekcijai. Pakeiskite priemonių skaičių pagal reikalingų injekcijų skaičių.
Pastaba. Jūsų priemonių spalva gali skirtis nuo pavaizduotų iliustracijose.

- 1 perkėlimo adata
- 1 injekcinė adata su apsauginiu gaubteliu
- 1 švirkštas
- 2 alkoholiu suvilgyti tamponai – 1 odai ir 1 flakonui
- 1 sterilus vatos gumulėlis arba marlė
- 1 mažas pleistras
- 1 aštrių atliekų talpyklė

Pasirinkite injekcijos vietą

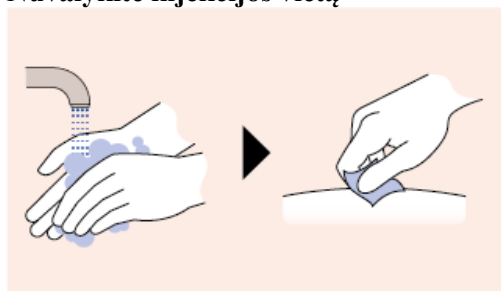


8 Piasky galima leisti tik į pilvo sritį.

Įsitikinkite, kad neleidžiate į tą pačią vietą kelis kartus iš eilės. Kiekviena injekcija turi būti bent 5 cm atstumu nuo ankstesnės injekcijos vietos.

- **Negalima** leisti į ranką ar šlaunį.
- **Negalima** leisti į sritį 5 cm atstumu aplink bambą.
- **Negalima** leisti į apgamus, randus ar vietas, kuriose oda yra jautri, su kraujosruvomis, paraudusi, sukietėjusi ar pažeista.

Nuvalykite injekcijos vietą

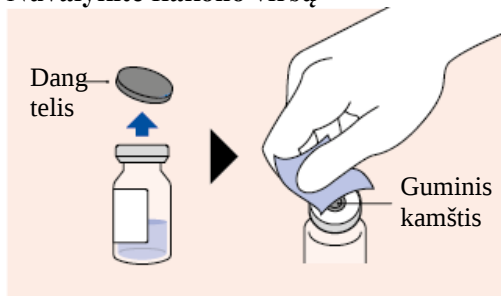


9 Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.

10 Nuvalykite injekcijos vietą alkoholiu suvilgytu tamponu ir leiskite jai nudžiūti.

- **Negalima** nuvalytos vietos liesti, vėdinti ar į ją pūsti.

Nuvalykite flakono viršų

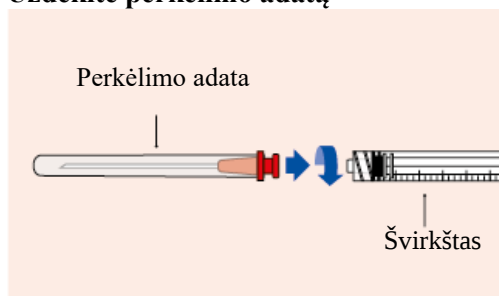


11 Nuimkite spalvotą dangtelį nuo flakono. Spalvotą dangtelį išmeskite į aštrių atliekų talpyklę (žr. 43 veiksmą).

12 Nuvalykite guminį kamštį kitu alkoholiu suvilgytu tamponu.

- **Negalima** liesti guminio kamščio, kai jis nuvalytas.

Uždėkite perkėlimo adatą

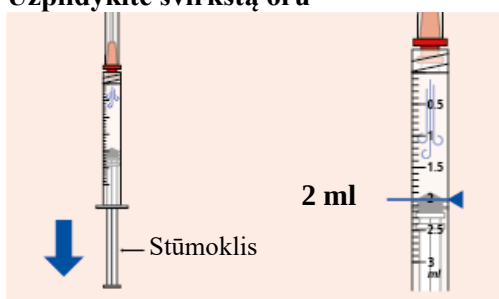


13 Išimkite švirkštą ir perkėlimo adatą iš jų pakuočių.

14 Stumkite ir sukite perkėlimo adatą, kol ji gerai prisitvirtins prie švirkšto.
Laikykite dangtelį ant adatos.

- **Nenaudokite** injekcinės adatos (su apsauginiu gaubteliu) vaistui ištraukti.

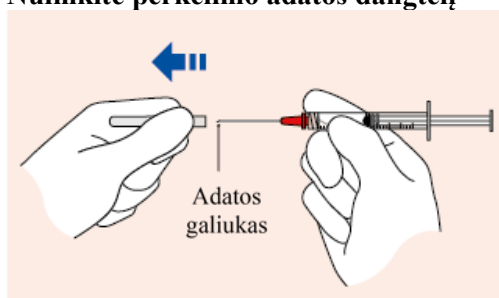
Užpildykite švirkštą oru



15 Nejudindami adatos dangtelio, lėtai traukite stūmoklį ir įtraukite oro į švirkštą **iki 2 ml linijos**.

Pastaba. Flakone nėra oro. Į flakoną sušvirkštas oras leis lengviau ištraukti vaistą ir neleis stūmokliui judėti.

Nuimkite perkėlimo adatos dangtelį

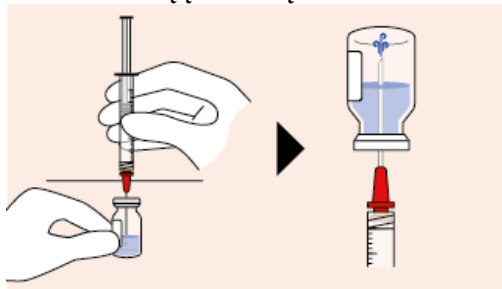


16 Laikykite švirkštą per vidurį ir atsargiai nuimkite adatos dangtelį nuo švirkšto.

17 Laikykite dangtelį ant lygaus paviršiaus.
Perkėlę vaistą, turėsite vėl uždėti jį ant adatos.

- **Negalima** išmesti dangtelio.
- **Negalima** nuėmus dangtelį liesti adatos arba leisti jai paliesti bet kokį paviršių.

Suleiskite orą į flakoną



18 Laikykite flakoną ant lygaus paviršiaus ir įdurkite adatą tiesiai į guminio kamščio centrą.

19 Laikykite adatą flakone ir apverskite flakoną dugnu aukštyn.

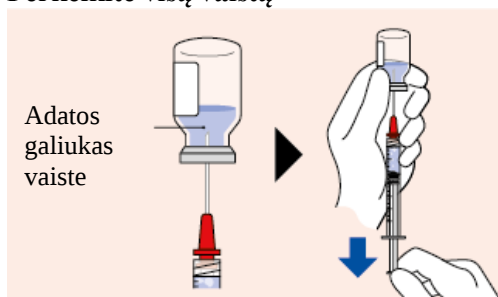
20 Įsitikinkite, kad adatos galiukas yra virš vaisto.

21 Flakonui esant viršuje, stumkite stūmoklį, kad į flakoną sušvirkštumėte orą.

22 Laikykite pirštus prispaustus prie stūmoklio, kad jis nejudėtų.

- **Negalima** švirkšti oro į vaistą, nes tuomet vaiste gali susidaryti burbuliukų.

Perkelkite visą vaistą



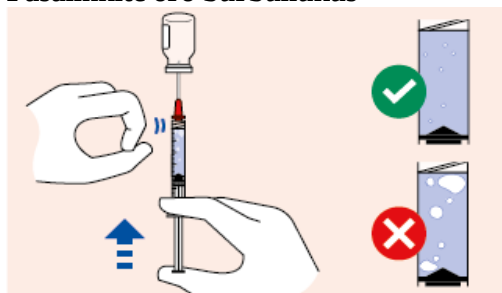
23 Adatos galiuką patraukite žemyn, kad jis panirtų į vaistą.

24 Lėtai traukite stūmoklį atgal, kad **perkeltumėte visą vaistą** į švirkštą.

Įsitikinkite, kad adatos galiuką visada laikysite vaiste, kai vaistas perkeliamas į švirkštą. Jums gali reikėti patraukti adatą žemyn, antraip į švirkštą gali patekti šiek tiek oro.

- **Negalima** visiškai ištraukti adatos iš flakono.
- **Negalima** visiškai ištraukti stūmoklio iš švirkšto.

Pašalinkite oro burbuliukus

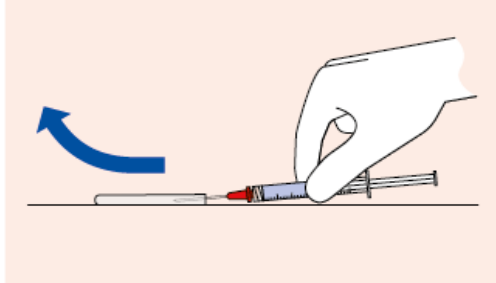


25 Jeigu švirkšte yra oro burbuliukų arba oro pripildyta ertmė, švelniai patapšnokite švirkšto šoną pirštu, kol oro burbuliukai pakils į švirkšto viršų.

26 Lėtai stumkite stūmoklį aukštyn, kad sustumtumėte oro burbuliukus atgal į flakoną.

Jeigu į flakoną įstumiate šiek tiek vaisto, lėtai traukite stūmoklį atgal (šį kartą lėčiau), kad visas vaistas būtų perkeltas iš viso flakono (žr. 23 ir 24 veiksmus).

Uždėkite dangtelį ant perkėlimo adatos



27 Ištraukite švirkštą iš flakono.

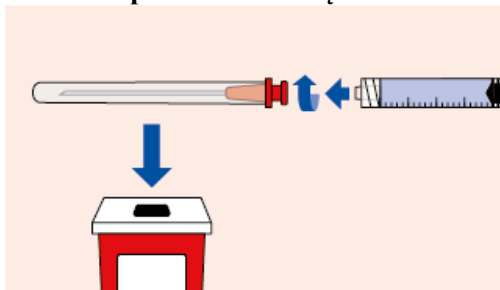
28 Naudodami tik vieną ranką, įstumkite adatą į dangtelį, paguldytą ant lygaus paviršiaus.

29 Kai adata pasislepia, pakelkite švirkštą aukštyn ir nuspauskite dangtelį, kad jis visiškai uždengtų adatą.

- **Negalima** laikyti dangtelio pirštais, kai stumiate adatą į jį.

Įspėjimas. Nenaudokite perkėlimo adatos vaistui suleisti. Perkėlimo adata yra per didelė, kad būtų galima suleisti vaistą.

Nuimkite perkėlimo adatą

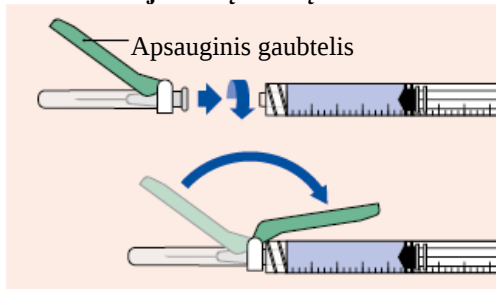


30 Laikydami švirkštą, pasukite perkėlimo adatą, kad ją nuimtumėte.

31 Perkėlimo adatą išmeskite į aštrių atliekų talpyklę (žr. 43 veiksmą).

- **Negalima** liesti švirkšto galiuko, kai nuimate perkėlimo adatą.

Uždėkite injekcinę adatą

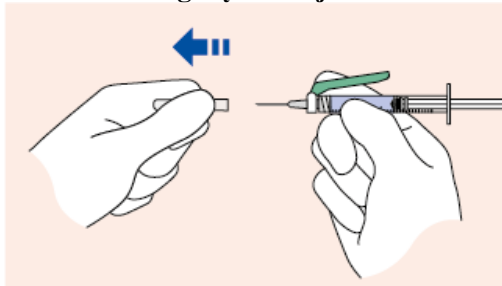


32 Išimkite injekcinę adatą iš jos pakuotės.

33 Stumkite ir sukite injekcinę adatą, kol ji visiškai prisitvirtins prie švirkšto.

34 Apsauginį gaubtelį atlenkite atgal prie švirkšto, kaip parodyta paveikslėlyje aukščiau.

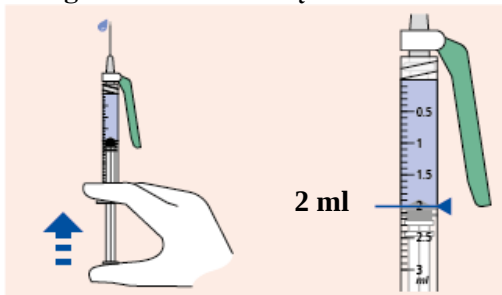
Nuimkite dangtelį nuo injekcinės adatos



35 Laikykite švirkštą per vidurį ir atsargiai nuimkite adatos dangtelį nuo švirkšto.

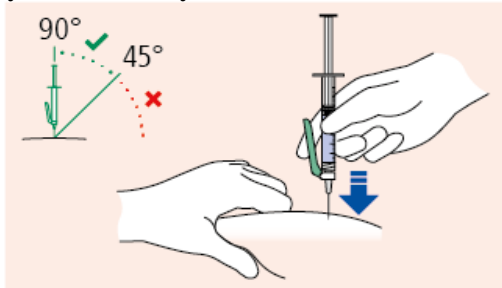
- **Negalima** sukti ar lenkti dangtelio, kai jį traukiate.
- **Negalima** nuėmus adatos dangtelį liesti adatos arba leisti jai paliesti bet kokius paviršius.
- **Negalima** nuimto dangtelio vėl uždėti, nes jis gali pažeisti adatą.
- **Negalima** naudoti švirkšto, jei jis buvo numestas ar pažeistas.

Sureguliuokite stūmoklį



36 Lėtai stumkite stūmoklį **iki 2 ml linijos**.

Įdurkite adatą



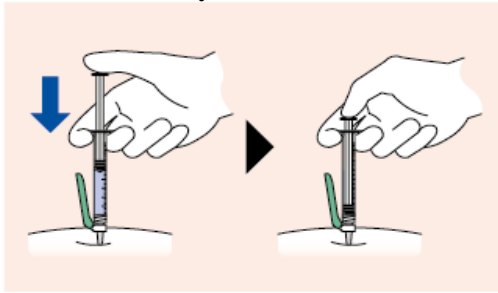
37 Viena ranka suimkite nuvalytą odos plotą.

38 Kita ranka laikykite švirkštą už vidurio 45–90° kampu odos atžvilgiu.

39 Staigiu judesiu įdurkite visą adatą į suimtą odą.

- **Negalima** laikyti arba stumti stūmoklio, kai duriate adatą.

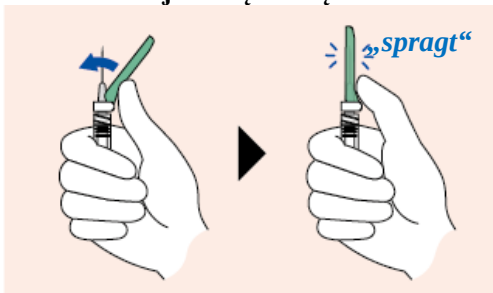
Suleiskite vaistą



40 Lėtai stumkite stūmoklį iki galo, kad suleistumėte visą vaistą.

41 Paleiskite suimtą odą ir ištraukite adatą.

Uždenkite injekcinę adatą



42 Po injekcijos nykščiu užspauskite adatos apsauginį gaubtelį, **kol išgirsite arba pajusite spragtelėjimą**. Jei spragtelėjimo negirdite, pažiūrėkite, ar apsauginis gaubtelis visiškai uždengė adatą.

- **Negalima** vėl uždėti ant adatos pradinio dangtelio.
- **Negalima** naudoti dviejų rankų uždengiant adatą.
- **Negalima** nuimti adatos nuo švirkšto.

Švirkštą ir flakoną išmeskite



43 Panaudotą Piasky flakoną, švirkštą, adatas ir likusias medžiagas išmeskite į aštrių atliekų talpyklę iškart po panaudojimo.

- **Negalima** atskirai išmesti adatų, švirkšto ir flakono su buitinėmis atliekomis.
- **Negalima** mėginti ardyti švirkšto.

Patikrinkite injekcijos vietą



44 Injekcijos vietoje gali būti šiek tiek kraujo ar vaisto.

Galite prispausti vatos gumulėlį arba marlę, kol nustos kraujuoti. Jei reikia, injekcijos vietą užklijuokite mažu pleistru. Jei kraujavimas nesustoja, kreipkitės į gydytoją.

Dabar injekcija baigta.

- **Negalima** trinti ar masažuoti injekcijos vietos.

Antroji arba trečioji injekcija

Jei paskirtą dozę sudaro 2 arba 3 viena po kitos injekcijos, pradėkite iš naujo nuo 8 veiksmo, naudodami kitą Piasky flakoną ir naujas priemones. Visai dozei gali prireikti iki 3 flakonų. Žiūrėkite, kad kitos injekcijos nesuleistumėte į lygiai tą pačią vietą, į kurią ką tik suleidote.

Švirkštų ir flakonų tvarkymas



Vaistų **negalima** išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis.

Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

Kai talpyklė bus pilna, išmeskite ją taip, kaip nurodė gydytojas, slaugytojas ar vaistininkas.