

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Piasky 340 mg šķīdums injekcijām/infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs 2 ml flakons satur 340 mg krovalimaba.

Katrs ml šķīduma injekcijām/infūzijām satur 170 mg krovalimaba (*crovalimabum*).

Krovalimabs ir humanizēta monoklonāla antivielā, kas iegūta Ķīnas kāmjū olnīcu (CHO) šūnās, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām/infūzijām (injekcija/infūzija).

Dzidrs līdz izteikti opalescējošs un gandrīz bezkrāsains līdz brūngani dzeltens šķīdums. Šķīduma pH ir aptuveni 5,8 un osmolalitāte ir aptuveni 297 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Piasky monoterapijā ir indicēts paroksismālas nakts hemoglobīnūrijas (PNH) ārstēšanai pieaugušiem un pediatriem pacientiem no 12 gadu vecuma, ar ķermeņa masu 40 kg un vairāk:

- pacientiem, kuriem ir hemolīze ar klīnisku(-iem) simptomu(-iem), kas liecina par augstu slimības aktivitāti;
- pacientiem, kuru stāvoklis ir klīniski stabils pēc tam, kad viņi vismaz pēdējos 6 mēnešus ir ārstēti ar komplementa komponenta 5 (C5) inhibitoru.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk hematoloģisko traucējumu ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Devas

Ieteicamā dozēšanas shēma sastāv no vienas piesātinošās devas, ko ievada intravenozas infūzijas veidā (1. dienā), kam seko vēl četras piesātinošās devas vienu reizi nedēļā, ko ievada subkutānas injekcijas veidā (2., 8., 15. un 22. dienā). Uzturošo devu sāk lietot 29. dienā, un pēc tam to ievada ik pēc 4 nedēļām subkutānas injekcijas veidā. Ievadāmās devas ir atkarīgas no pacienta ķermeņa masas, kā norādīts 1. tabulā.

Pacientiem, kuriem ārstēšanu nomaina no cita komplementa inhibitora lietošanas, pirmā Piasky intravenozā piesātinošā deva jāievada nākamās plānotās komplementa inhibitora lietošanas laikā

(papildu informāciju, kas saistīta ar komplementa komponenta 5 [C5] inhibitora terapijas maiņu, skatīt 4.4. apakšpunktā). Piasky papildu subkutānās piesātinošās devas un uzturošās devas ievada saskaņā ar 1. tabulā norādīto shēmu.

1. tabula. Piasky dozēšanas shēma atkarībā no ķermeņa masas

Ķermeņa masa	No ≥ 40 kg līdz < 100 kg	≥ 100 kg
Piesātinošā deva		
1. diena	1000 mg (intravenozi)	1500 mg (intravenozi)
2., 8., 15., 22. diena	340 mg (subkutāni)	340 mg (subkutāni)
Uzturošā deva		
29. diena un Q4W ^a pēc tam	680 mg (subkutāni)	1 020 mg (subkutāni)

^a Q4W = ik pēc 4 nedēļām

Dozēšanas shēma var novirzīties no plānotās lietošanas dienas 2 dienu diapazonā (izņemot 1. un 2. dienu). Ja tā notiek, nākamā deva jāievada saskaņā ar parasto shēmu.

Ārstēšanas ilgums

Piasky ir paredzēts ilgstošai ārstēšanai, ja vien šo zāļu lietošanas pārtraukšana nav klīniski indicēta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atliktas vai izlaistas devas

Ja visa plānotā Piasky deva vai tās daļa ir izlaista, trūkstošā deva vai plānotās devas daļa jāievada pēc iespējas ātrāk pirms nākamās plānotās devas. Nākamā deva jāievada parastajā iepļānotajā dozēšanas dienā. Nelietojiet divas devas un neievadiet vairāk par parakstīto devu tajā pašā dienā, lai aizvietotu izlaisto devu.

Devas pielāgošana

Ja pacienta ķermeņa masa ārstēšanas laikā pastāvīgi mainās vismaz par 10 % un pastāvīgi kļūst lielāka vai mazāka par 100 kg, jāmaina uzturošā deva (ieteicamo devu skatīt 1. tabulā). Tādēļ vajadzības gadījumā periodiski un pastāvīgi jākontrolē pacienta ķermeņa masa.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem ≥ 65 gadu vecumā deva nav jāpielāgo, lai gan pieredze par krovalimaba lietošanu gados vecākiem pacientiem klīniskajos pētījumos ir ierobežota (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama. Krovalimaba lietošana nav pētīta pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, un ieteikumus par devām nevar sniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bērniem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu ≥ 40 kg krovalimaba deva nav jāpielāgo. Krovalimaba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem un bērniem ar ķermeņa masu < 40 kg, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Piasky ievada intravenozas infūzijas veidā (pirmā deva) un subkutānas injekcijas veidā (turpmākās devas).

Intravenoza ievadīšana

Piasky jāpagatavo intravenozai ievadīšanai, izmantojot aseptisku metodi. Piasky jāatšķaida un jāievada veselības aprūpes speciālistam intravenozas infūzijas veidā 60 minūšu $\pm$ 10 minūšu (1000 mg) vai 90 minūšu $\pm$ 10 minūšu (1500 mg) laikā. Piasky nedrīkst ievadīt straujas intravenozas injekcijas vai bolusa veidā.

Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Ja pacientam rodas ar infūziju saistīta reakcija, krovalimaba infūziju var palēnināt vai pārtraukt. Infūzija nekavējoties jāpārtrauc, ja pacientam rodas nopietna paaugstinātas jutības reakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Subkutāna ievadīšana

Piasky jālieto neatšķaidīts un jāpagatavo, izmantojot atbilstošu aseptisku metodi. Piasky ieteicams injicēt vēdera priekšējā sienā. Katra injekcija jāveic citā vietā vēdera priekšējā sienā. Nekādā gadījumā nedrīkst injicēt dzimumzīmēs, rētās vai apvidos, kur āda ir jutīga, ar asinsizplūdumu, apsārtusi, cieta vai bojāta.

Ja zāles ievada pacients un/vai aprūpētājs

Pēc atbilstošas apmācības par subkutānas injicēšanas tehniku pacients vai pacienta aprūpētājs Piasky var injicēt patstāvīgi, bez veselības aprūpes speciālista (VAS) uzraudzības, ja ārstējošais ārsts to uzskata par piemērotu.

Visaptveroši norādījumi par Piasky ievadīšanu ir sniegti lietošanas instrukcijas beigās.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacienti ar neizārstētu *Neisseria meningitidis* infekciju.
- Pacienti, kuri nav vakcinēti pret *Neisseria meningitidis*, ja vien viņi nesaņem profilaktisku ārstēšanu ar piemērotām antibiotikām līdz 2 nedēļām pēc vakcinācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Nopietna meningokoku infekcija

Krovalimaba darbības mehānisma dēļ tā lietošana var palielināt pacienta uzņēmību pret meningokoku infekcijām (septicēmiju un/vai meningītu). Ziņots par nopietnu vai letālu meningokoku

infekciju/sepses gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar terminālā komplementa inhibitoriem, kas ir zināma zāļu klases iedarbība.

Meningokoku infekcija var strauji kļūt dzīvībai bīstama vai letāla, ja tā netiek atpazīta un agrīni ārstēta. Lai samazinātu infekcijas risku, visi pacienti jāvakcinē ar tetravalentu meningokoku vakcīnu vismaz 2 nedēļas pirms pirmās krovalimaba devas saņemšanas. Ja nevakcinētam pacientam indicēta tūlītēja ārstēšana ar krovalimabu, nepieciešamā vakcīna jāievada pēc iespējas ātrāk un pacientiem profilaktiski jāsaņem antibiotikas no brīža, kad viņi sāk lietot krovalimabu, līdz 2 nedēļām pēc vakcinācijas. Lai novērstu inficēšanos ar biežāk sastopamajām patogēnajām meningokoku serogrupām, ieteicams izmantot vakcīnas pret A, C, Y, W un B serogrupām, ja tās ir pieejamas. Pacientiem jāturpina vakcinēties atbilstoši vietējām vakcinācijas vadlīnijām. Ja pacients pāriet no citas terminālā komplementa inhibitora terapijas, ārstam jāpārbauda, vai meningokoku vakcinācija ir aktuāla saskaņā ar vietējām vakcinācijas vadlīnijām. Vakcinācija var papildus aktivēt komplementu sistēmu. Tā rezultātā pacientiem ar komplementa mediētām slimībām, tostarp PNH, var īslaicīgi pasliktināties pamatslimības, piemēram, hemolīzes, pazīmes un simptomi. Tādēļ pēc ieteicamās vakcinācijas pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas slimības simptomi.

Vakcinācija var nebūt pietiekama, lai novērstu meningokoku infekciju. Jāapsver profilaktiska antibakteriālo līdzekļu lietošana, pamatojoties uz vietējām vadlīnijām. Visi pacienti jākontrolē, vai nerodas meningokoku infekcijas agrīnās pazīmes, infekcijas aizdomu gadījumā nekavējoties jānovērtē un, ja nepieciešams, jāārstē ar piemērotām antibiotikām. Pacienti jāinformē par šīm pazīmēm, simptomiem un rīcību, kas viņiem jāveic, lai nekavējoties meklētu medicīnisko palīdzību. Ārstiem ar pacientiem jāpārrunā ārstēšanas ar Piasky ieguvumi un riski un jāizsniedz viņiem informācija pacientam/aprūpētājam un pacienta kartīte (skatīt tālāk "Izglītojošie materiāli"). Saskaņā ar ikgadējiem atgādinājumiem veselības aprūpes speciālistiem jānodrošina, ka pacientu vakcinācija tiek regulāri atjaunināta.

Citas sistēmiskas infekcijas

Krovalimaba darbības mehānisma dēļ tas jālieto piesardzīgi pacientiem ar aktīvām sistēmiskām infekcijām. Pacientiem var būt paaugstināta uzņēmība pret infekcijām, īpaši pret *Neisseria* sugām un citām iekapsulētām baktērijām. *Streptococcus pneumoniae* un b tipa *Haemophilus influenzae* (Hib) infekciju profilaksei nepieciešamā vakcinācija jāveic saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

Ja vietējās vadlīnijās ir paredzēta vakcinācija *Streptococcus pneumoniae* un b tipa *Haemophilus influenzae* (Hib) infekciju profilaksei, tā jāveic vismaz 2 nedēļas pirms pirmās krovalimaba devas saņemšanas. Ja nevakcinētam pacientam indicēta tūlītēja ārstēšana ar krovalimabu, nepieciešamā vakcīna jāievada pēc iespējas ātrāk, un pacientiem profilaktiski jāsaņem antibiotikas no tā brīža, kad sāk lietot krovalimabu, līdz 2 nedēļām pēc vakcinācijas vai atbilstoši vietējam aprūpes standartam atkarībā no tā, kurš periods ir ilgāks.

Ja Piasky lieto pacientiem ar aktīvām sistēmiskām infekcijām, rūpīgi jākontrolē, vai pacientiem nerodas infekcijas pastiprināšanās pazīmes un simptomi. Pacienti tika izslēgti no krovalimaba klīniskajiem pētījumiem, ja 14 dienu laikā pirms ārstēšanas uzsākšanas viņiem bija aktīvas sistēmiskas bakteriālas, vīrusu vai sēnīšu infekcijas.

Pacienti jānodrošina ar informāciju no lietošanas instrukcijas, lai veicinātu viņu izpratni par iespējamo nopietno infekciju pazīmēm un simptomiem.

III tipa imūnkompleksu reakcijas

Imūnkompleksi veidojas pacientiem, kuri pāriet no ārstēšanas ar citiem komplementa inhibitoriem, kas saista dažādus epitopus (skatīt 4.5. apakšpunktu). Dažiem pacientiem šo kompleksu veidošanās var izraisīt III tipa imūnkompleksu mediētas reakcijas, ko sauc arī par III tipa imūnkompleksu reakcijām. Pacientiem, kuri nekad iepriekš nav ārstēti ar C5 inhibitoriem, vai pacientiem, kuriem iepriekšējā C5 inhibitoru terapija ir izvadīta no organisma (t.i., kopš iepriekšējās terapijas pēdējās devas ir pagājuši vismaz 5,5 eliminācijas pusperiodi), nav III tipa imūnkompleksu reakciju riska. Krovalimaba

klīniskajos pētījumos ziņots par III tipa imūnkompleksu mediētām blakusparādībām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos novērotās III tipa imūnkompleksu reakciju pazīmes un simptomi bija artralģija un citi skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi, izsitumi un citi ādas un zemādas bojājumi, drudzis, astēnija/nogurums, kuņģa un zarnu trakta distress, galvassāpes un aksonāla neiropātija. III tipa imūnkompleksu reakcijas var izpausties arī kā nieru patoloģijas, tomēr tās netika novērotas krovalimaba klīniskajos pētījumos.

Pamatojoties uz laiku līdz III tipa imūnkompleksu reakciju sākumam, kas novērots klīniskajos pētījumos, ieteicams pacientus kontrolēt pirmās 30 dienas pēc pārejas no ārstēšanas ar ekulizumabu vai ravulizumabu uz krovalimaba terapiju (un otrādi), vai nerodas III tipa imūnkompleksu reakciju simptomi. Vieglu vai vidēji smagu III tipa imūnkompleksu reakciju gadījumā var apsvērt simptomātisku terapiju (piemēram, lokāli lietojamus kortikosteroīdus, antihistamīna līdzekļus, pretināšanu un/vai pretspāņu līdzekļus). Smagu reakciju gadījumā var uzsākt perorālu vai parenterālu kortikosteroīdu terapiju un samazināt devu atbilstoši klīniskām indikācijām.

Ar infūziju un injekciju saistītas reakcijas

Atkarībā no ievadīšanas veida krovalimabs var izraisīt ar infūziju saistītas reakcijas vai sistēmiskas ar injekciju saistītas reakcijas. Tās var ietvert alerģiskas vai paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot anafilaksi), kā arī virkni citu simptomu, piemēram, galvassāpes vai muskuļu sāpes.

Ja pēc Piasky intravenozas ievadīšanas rodas smaga ar infūziju saistīta reakcija, ārstēšana jāpārtrauc un jānozīmē atbilstoša ārstēšana. Ja pēc subkutānas ievadīšanas rodas smaga ar injekciju saistīta reakcija vai rodas smaga alerģiska reakcija pēc intravenozas vai subkutānas ievadīšanas, pacientiem/aprūpētājiem nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība un jāsaņem atbilstoša medicīniska ārstēšana. Pacientiem ir jākonsultējas ar veselības aprūpes speciālistu, vai ārstēšanu ar Piasky var turpināt.

Smaga hemolīze PNH pacientiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas

Ja Piasky lietošana tiek pārtraukta, pacienti, kuriem PNH ārstēšana netiek nomainīta uz citu terapiju, rūpīgi jākontrolē, vai nerodas nopietnas intravaskulāras hemolīzes pazīmes un simptomi, ko identificē ar paaugstinātu laktātdehidrogenāzes (LDH) līmeni kopā ar pēkšņu PNH klona izmēra samazināšanos vai hemoglobīna līmeņa pazemināšanos vai tādu simptomu kā nogurums, hemoglobīnūrija, sāpes vēderā, elpas trūkums (aizdusa), nopietni nevēlami vaskulāri notikumi (tai skaitā tromboze), disfāģija vai erektilā disfunkcija, atjaunošanos. Ja pēc lietošanas pārtraukšanas parādās hemolīzes pazīmes un simptomi, tostarp paaugstināts LDH līmenis, jāapsver atbilstošas ārstēšanas atsākšana.

Imūngenitāte, kas izraisa iedarbības un efektivitātes zudumu

Pacientiem var rasties antivielas pret zālēm (*anti-drug antibodies*– ADA), kas var ietekmēt krovalimaba iedarbību. ADA veidošanās var izraisīt krovalimaba iedarbības zudumu, kas vēlāk var izraisīt krovalimaba efektivitātes zudumu. Klīniskajos pētījumos ar krovalimabu ārstētiem pacientiem novēroja efektivitātes zudumu un iedarbības zudumu ADA rašanās dēļ. Regulāri jākontrolē, vai pacientiem nerodas iedarbības un efektivitātes zuduma klīniskās pazīmes, ieskaitot nopietnu intravaskulāru hemolīzi. Ja, neskatoties uz atbilstošu ārstēšanu ar krovalimabu, saglabājas nopietna intravaskulāra hemolīze, pacienti nekavējoties jānovērtē, lai noteiktu etioloģiju, un jāapsver ADA rašanās iespējamība, kas var izraisīt iedarbības un efektivitātes zudumu. Jāizvērtē krovalimaba lietošanas turpināšanas ieguvumi un riski un jāapsver pāreja uz alternatīvu terapiju. Pacientiem/aprūpētājiem jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja pacientam rodas PNH pasliktināšanās pazīmes. Skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu.

Izglītojošie materiāli

Visiem veselības aprūpes speciālistiem, kuri varētu parakstīt, ievadīt vai uzraudzīt Piasky ievadīšanu, jāpārliecinās, ka viņi ir saņēmuši un pārzina veselības aprūpes speciālista rokasgrāmatu. Veselības aprūpes speciālisti ik gadu saņems atgādinājumu, lai nodrošinātu, ka pacienta vakcinācija tiek atjaunināta. Ārstam ir jāizskaidro un jāapspriež ar pacientu un/vai viņa aprūpētāju Piasky terapijas ieguvumi un riski un jānodrošina, ka tiek izsniegta pacienta/aprūpētāja rokasgrāmata un pacienta kartīte.

Veselības aprūpes speciālistiem jāinformē pacientus un/vai viņu aprūpētājus par to, ka vienmēr līdzī jānēsā pacienta kartīte ar informāciju par meningokoku infekciju un smagu alerģisku reakciju galvenajām pazīmēm un simptomiem, un jāmeklē neatliekamā medicīniskā palīdzība, ja rodas meningokoku infekciju simptomi un/vai smagas alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Krovalimabs un citi C5 inhibitori saistās ar dažādiem C5 epitopiem tā, ka asinsritē var veidoties imūnkompleksi, kas sastāv no C5 savienotajām antivielām. Šie imūnkompleksi, ko sauc arī par zāļu-mērķa-zāļu kompleksiem (*drug-target-drug complexes - DTDC*), var sastāvēt no vienas vai vairākām C5 vienībām, kas saistās gan ar krovalimabu, gan citu C5 inhibitoru, un sagaidāms, ka tie tiks izvadīti aptuveni 8 nedēļu laikā (ekulizumaba gadījumā). Imūnkompleksi var tikt izvadīti pēc ilgāka laika, ja pāriet no ārstēšanas ar C5 inhibitoriem ar pagarinātu eliminācijas pusperiodu, piemēram, ravulizumabu. Dažiem pacientiem šo kompleksu veidošanās izraisa III tipa imūnkompleksu reakcijas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri pāriet no cita C5 inhibitora terapijas, īslaicīgi palielinās klīrenss, jo veidojas imūnkompleksi, kas izraisa ātrāku krovalimaba elimināciju. Tomēr šī pārejošā klīrensa palielināšanās nav klīniski nozīmīga, un pacientiem, kuri pāriet no ārstēšanas ar citu C5 inhibitoru, deva nav jāpielāgo.

Īpaši mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Nav sagaidāms, ka krovalimabam būs farmakokinētiska mijiedarbība ar citām zālēm, kas ietekmē metabolizējošos citohroma P450 (CYP) enzīmus, jo imūnglobulīnu G (IgG) klīrensa ceļi atšķiras no mazu molekulu klīrensa ceļiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par krovalimaba lietošanu grūtniecēm nav.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Zināms, ka cilvēka IgG šķērso placentu pēc pirmā grūtniecības trimestra. Pamatojoties uz tā darbības mehānismu, krovalimabs var potenciāli izraisīt terminālā komplementa inhibīciju augļa asinsritē.

Tāpēc Piasky lietošanu grūtniecēm var apsvērt, ja sievietes klīniskais stāvoklis ir tāds, ka nepieciešama ārstēšana ar krovalimabu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai krovalimabs izdalās cilvēka pienā. Zināms, ka cilvēka IgG1 izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdaiņim.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Piasky jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu zīdaiņim un ieguvumu no terapijas mātei.

Fertilitāte

Klīniskie dati par krovalimaba ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie dati neliecināja par ietekmi uz tēviņu vai mātīšu reproduktīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Piasky neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija III tipa imūnkompleksu mediēta reakcija (18,9 % pacientiem, kuriem terapiju nomainīja no ārstēšanas ar citu C5 inhibitoru uz krovalimabu), augšējo elpceļu infekcija (18,6 %), drudzis (13,5 %), galvassāpes (10,9 %) un ar infūziju saistīta reakcija (10,2 %). Visbiežāk novērotās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija III tipa imūnkompleksu mediēta reakcija (4,0 % pacientiem, kuriem terapiju nomainīja no ārstēšanas ar citu C5 inhibitoru uz krovalimabu) un pneimonija (1,5 %).

Drošuma rezultāti 44 pacientiem COMPOSER pētījumā, kur ārstēšanas ilguma mediāna bija 4,69 gadi (diapazons: 0,4–6,3 gadi), neatklāja nekādas papildu bažas par drošumu, kas būtu saistītas ar krovalimaba ilgtermiņa lietošanu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Krovalimaba drošums pacientiem ar PNH tika vērtēts trīs III fāzes pētījumos– COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311) un COMMODORE 1 (BO42161) un vienā I/II fāzes pētījumā (COMPOSER, BP39144).

2. tabulā uzskaitītas blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar krovalimaba lietošanu apkopotā analīzē par 393 pacientiem, kuri iekļauti III fāzes pētījumos, ja vien nav norādīts citādi. Ārstēšanas ilguma mediāna ar krovalimabu, pamatojoties uz 393 pacientu apkopoto analīzi, bija 64 nedēļas (diapazons: 0,1–136,4 nedēļas).

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Atbilstošā sastopamības biežuma kategorija katrai nevēlamajai blakusparādībai ir noteikta, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma kategorijā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums ar Piasky ārstētajiem pacientiem

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības (MedDRA)	Biežuma kategorija
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija	Ļoti bieži
	Pneimonija	Bieži
	Elpceļu infekcija	
	Urīnceļu infekcija	
	Nazofaringīts	
	Sepse	Retāk
	Septiskais šoks	
	Bakterēmija	
	Pielonefrīts	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības (MedDRA)	Biežuma kategorija
Imūnās sistēmas traucējumi	III tipa imūnkompleksu mediēta reakcija*	Ļoti bieži
	Paaugstināta jutība	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā	Bieži
	Caureja	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Drudzis	Ļoti bieži
	Astēnija	Bieži
	Nogurums	
	Reakcija injekcijas vietā	Retāk
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ar infūziju saistīta reakcija	Ļoti bieži
	Ar injekciju saistīta reakcija	Bieži

*III tipa imūnkompleksu mediēta reakcija (saukta arī par III tipa imūnkompleksu reakciju) attiecas uz pacientiem, kuri pāriet no ārstēšanas ar citu C5 inhibitoru uz krovalimabu vai no ārstēšanas ar krovalimabu uz citu C5 inhibitoru. III tipa imūnkompleksu reakciju biežums ir ziņots n = 201 pacientu apakšgrupā, kurā terapiju ar citu C5 inhibitoru nomainīja uz krovalimabu, sastopamības aprēķinos par saucēju izmantojot šos n = 201 pacientu. Skatīt turpmāk.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

III tipa imūnkompleksu reakcijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)

Visos III fāzes pētījumos 19,4 % (39 no 201) pacientu, kuriem terapija ar ekulizumabu vai ravulizumabu tika nomainīta uz krovalimabu, radās III tipa imūnkompleksu reakcija (ziņota kā III tipa imūnkompleksu mediēta reakcija). No šiem 39 pacientiem 2 pacientiem pēc krovalimaba lietošanas pārtraukšanas un pārejas uz ravulizumaba lietošanu radās otra III tipa imūnkompleksu reakcija. Biežākās pazīmes un simptomi, par kuriem ziņots, bija artralģija un izsitumi, un citi ziņotie simptomi ietver drudzi, galvassāpes, mialģiju, sāpes vēderā, astēniju/nogurumu un aksonālu neiropātiju. Laika mediāna līdz III tipa imūnkompleksu reakcijas sākumam pacientiem, kuri terapiju no ekulizumaba vai ravulizumaba nomainīja uz krovalimabu, bija 1,6 nedēļas (diapazons: 0,7–4,4 nedēļas), 5,1 % pacientu (2 no 39) attīstījās III tipa imūnkompleksu reakcija, un laiks līdz tās sākumam pārsniedza 4 nedēļas. Vairumā gadījumu III tipa imūnkompleksu reakcijas ilguma mediāna bija 1,7 nedēļas (diapazons 0,4–34,1 nedēļa). Vairumam pacientu bija 1. vai 2. pakāpes blakusparādība (23 no 39 pacientiem), 3. pakāpes blakusparādības bija 8 % (16 no 39) ar krovalimabu ārstēto pacientu, kuri pārgāja no ārstēšanas ar ekulizumabu vai ravulizumabu. Vairums gadījumu izzuda bez izmaiņām krovalimaba terapijā pētījumu ietvaros.

Pētījumā COMPOSER no 26 pacientiem, kuri pārgāja no ārstēšanas ar ekulizumabu uz krovalimabu, 2 pacientiem (katrs) ziņoja par 1 nevēlamu blakusparādību – III tipa imūnkompleksu reakciju. Šīs blakusparādības bija vieglas/vidēji smagas un bija mazāk būtiskas. Vēl vienam pacientam pēc krovalimaba lietošanas pārtraukšanas un pārejas uz ārstēšanu ar citu C5 inhibitoru attīstījās viegla III tipa imūnkompleksu reakcija.

Imūngenitāte

Divos randomizētos III fāzes pētījumos (COMMODORE 1 un COMMODORE 2) un vienā vienas grupas III fāzes pētījumā (COMMODORE 3) ADA statusu varēja novērtēt 392 pacientiem. No šiem

392 pacientiem 118 (30,1 %) atklāja antivielas pret zālēm (ADA). ADA pozitīviem un ADA negatīviem pacientiem nenovēroja ar imūngenitāti parasti saistīto nevēlamo blakusparādību (piemēram, ar infūziju saistītās reakcijas, reakcijas injekcijas vietā vai paaugstināta jutība) rādītāju atšķirības (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Imūngenitāte, kas izraisa iedarbības un efektivitātes zudumu

Pacientiem var rasties ADA, kas var ietekmēt krovalimaba iedarbību. No 392 pacientiem, kuriem novērtēja ADA statusu, 23 pacientiem (5,9 %) novēroja daļēju vai pilnīgu iedarbības zudumu, kas saistīts ar ADA rašanos; no tiem 17 (4,3 %) bija farmakoloģiskās aktivitātes zudums, kas sakrita ar iedarbības zudumu un efektivitātes zudumu, kas izpaudās kā ilgstošs hemolīzes kontroles zudums 7 pacientiem (1,8 %).

Ja rodas klīniskas efektivitātes zuduma pazīmes, nekavējoties nepieciešams veselības aprūpes speciālista novērtējums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar infūziju un injekciju saistītās reakcijas

Visos III fāzes pētījumos 10,2 % ar krovalimabu ārstēto pacientu radās ar infūziju saistīta reakcija. Visbiežāk novērotās pazīmes un simptomi bija galvassāpes (7,1 %), izsitumi (0,8 %), reibonis (0,8 %), sāpes vēderā (0,5 %), eritēma (0,5 %), slikta dūša (0,5 %), drudzis (0,5 %) un parestēzija (0,3 %). Visi ziņotie gadījumi bija 1.-2. pakāpes.

Visos III fāzes pētījumos 8,4 % pacientu, kurus ārstēja ar krovalimabu, radās ar injekciju saistīta reakcija. Visbiežāk novērotās pazīmes un simptomi bija galvassāpes (2,5 %), eritēma injekcijas vietā (1,0 %), sāpes injekcijas vietā (1,0 %) un izsitumi injekcijas vietā (1,0 %). Vairums gadījumu bija 1.–2. pakāpes.

Iekapsulētu baktēriju infekcijas

Pamatojoties uz tā darbības mehānismu, krovalimaba lietošana var paaugstināt infekciju risku, īpaši infekcijas, ko izraisa iekapsulētas baktērijas, tostarp *Streptococcus pneumoniae*, A, C, W, Y un B tipa *Neisseria meningitidis* un *Haemophilus influenzae* (skatīt 4.4. apakšpunktu).

III fāzes pētījumos infekcijas ar iekapsulētām baktērijām, par kurām tika ziņots, bija *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (bez citas norādes), *Haemophilus influenzae* un *Neisseria subflava*, un pēdējā no šīm infekcijām pacientam izraisīja bakteriēmijas blakusparādību.

Pediatriskā populācija

Divpadsmit pediatriskajiem PNH pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg (13–17 gadu vecumā), kuri tika iekļauti pētījumos COMMODORE 1, COMMODORE 2 un COMMODORE 3, drošuma profils bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem PNH pacientiem. Ar krovalimaba lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pediatriskajiem PNH pacientiem, ir augšējo elpceļu infekcija (16,7 %), urīnceļu infekcija (16,7 %), nogurums (16,7 %), drudzis (16,7 %), galvassāpes (8,3 %), ar infūziju saistīta reakcija (8,3 %) un ar injekciju saistīta reakcija (8,3 %).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, komplementa inhibitori, ATĶ kods: L04AJ07

Darbības mehānisms

Krovalimabs ir rekombinanta, humanizēta imūnglobulīna G1 (IgG1) monoklonāla antivielā, kas ar augstu afinitāti specifiski saistās ar komplementa sistēmas 5. komponentu (C5), inhibējot tā šķelšanos C5a un C5b un tādējādi novēršot membrānas uzbrukuma kompleksa (*membrane attack complex* – MAC) veidošanos. Krovalimabs izraisa terminālā komplementa aktivitātes inhibīciju. Pacientiem ar PNH krovalimabs inhibē terminālā komplementa mediētu intravaskulāru hemolīzi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskajos pētījumos ar PNH pacientiem pēc ārstēšanas ar krovalimabu tika novērota no koncentrācijas atkarīga terminālā komplementa aktivitātes inhibīcija. Terminālā komplementa aktivitāte (CH50, nosakot ar liposomu imūnanalīzi [*Liposome Immunoassay* – LIA]) inhibīcija tika sasniegta uzreiz pēc sākotnējās krovalimaba infūzijas beigām un kopumā saglabājās visu krovalimaba terapijas laiku. Līdzīgi brīvā C5 vidējā koncentrācija samazinājās līdz zēmam līmenim (< 0,0001 g/l), salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, un visā ārstēšanas periodā saglabājās zēma.

Brīvā C5 un CH50 līmenis ar krovalimabu ārstētiem pediātriskajiem un pieaugušajiem pacientiem bija līdzīgs.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Krovalimaba drošums un efektivitāte pacientiem ar PNH tika novērtēta efektivitātes līdzvērtības III fāzes pētījumā (COMMODORE 2, BO42162) un atbalstīta ar klīniskiem pierādījumiem no diviem papildu III fāzes pētījumiem (COMMODORE 3, YO42311 un COMMODORE 1, BO42161).

Visos III fāzes pētījumos pacientiem bija jābūt vakcinētiem pret *Neisseria meningitidis* vai nu 3 gadu laikā pirms ārstēšanas uzsākšanas, vai 7 dienu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas ar krovalimabu. Pacienti, kuri tika vakcinēti 2 nedēļu laikā pirms krovalimaba lietošanas uzsākšanas vai pēc pētījuma terapijas uzsākšanas, saņēma atbilstošu profilaktisku antibakteriālo terapiju no brīža, kad viņi sāka lietot Piascopy, līdz vismaz 2 nedēļām pēc vakcinācijas (brīdinājumus un piesardzības pasākumus saistībā ar nopietnu meningokoku infekciju skatīt 4.4. apakšpunktā). Pacienti, kuriem anamnēzē bija *Neisseria meningitidis* infekcija 6 mēnešus pirms skrīninga un līdz pirmajai pētāmo zāļu ievadīšanai, tika izslēgti no pētījuma.

Pētījumā netika iekļauti pacienti ar alogēnu kaulu smadzeņu transplantāciju anamnēzē.

Krovalimabu III fāzes pētījumos ievadīja atbilstoši 4.2. apakšpunktā aprakstītajai ieteicamajai devai. Ja pacientam radās PNH pazīmes un simptomi, pamatojoties uz pētnieka vērtējumu glābējterapijai bija atļautas 340 mg krovalimaba devas, ievadot intravenozi, tomēr šie pētījumi nebija plānoti, lai novērtētu glābšanas devas lietošanas ietekmi uz krovalimaba efektivitāti. Ekulizumabu ievadīja atbilstoši vietējai zāļu parakstīšanas informācijai vai valstī, kurā ekulizumabs komerciāli nebija pieejams (COMMODORE 2), pirmās 4 nedēļas vienu reizi nedēļā intravenozi ievadīja 600 mg ekulizumaba, bet pēc tam – 900 mg ik pēc 2 nedēļām. Ekulizumaba glābšanas devas pētījumā nebija atļautas.

III fāzes pētījumi sastāvēja no 24 nedēļu primārā ārstēšanas perioda, pēc kura pacientiem bija iespēja turpināt/pāriet uz krovalimaba lietošanu pagarinājuma periodā.

Pacientu ar PNH, kuri nav saņēmuši komplementu inhibitoru, pētījums

COMMODORE 2 (pētījums BO42162)

COMMODORE 2 bija randomizēts, atklāts, aktīvi kontrolēts, daudzcentru III fāzes klīniskais pētījums, kas bija plānots, lai novērtētu krovalimaba efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar ekulizumabu pacientiem ar PNH, kuri iepriekš nebija ārstēti ar komplementa inhibitoru. 204 pacienti (ķermeņa masa ≥ 40 kg) tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu krovalimabu ($n = 135$) vai ekulizumabu ($n = 69$). Pētījumā aprakstotajā grupā papildus tika iekļauti 6 pediatrikie pacienti (vecumā < 18 gadi un ar ķermeņa masu ≥ 40 kg) krovalimaba lietošanai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Piemērotiem pacientiem atlases laikā bija augsta slimības aktivitāte, ko apliecināja LDH līmenis $\geq 2 \times$ normas augšējā robeža (NAR) un viena vai vairākas ar PNH saistītas pazīmes vai simptomi pēdējo 3 mēnešu laikā: nogurums, hemoglobīnūrija, sāpes vēderā, elpas trūkums (aizdusa), anēmija (hemoglobīns < 10 g/dl), būtiska nevēlama vaskulāra blakusparādība anamnēzē (ieskaitot trombozi), disfāģija, erektilā disfunkcija vai eritrocītu masas (pRBC – *packed red blood cells*) transfūzija anamnēzē PNH dēļ.

Randomizācija tika stratificēta pēc jaunākās LDH vērtības (no ≥ 2 līdz $\leq 4 \times$ NAR vai $> 4 \times$ NAR) un pēc asins pārliešanas anamnēzes (0, > 0 līdz ≤ 6 vai > 6 pRBC vienības, kas ievadītas 6 mēnešu laikā pirms randomizācijas); attiecīgās stratifikācijas kategorijas visās ārstēšanas grupās bija līdzsvarotas.

Randomizētās pētījuma populācijas demogrāfiskie un sākotnējie slimības rādītāji abās terapijas grupās kopumā bija līdzvērtīgi un apkopoti 3. tabulā.

3. tabula. COMMODORE 2 demogrāfiskie un sākotnējie slimības rādītāji (randomizētā populācija)

Rādītāji	Krovalimabs (n = 135)	Ekulizumabs (n = 69)
Vecums (gadi) PNH diagnozes noteikšanas brīdī		
Vidējā vērtība (SD)	35,8 (15,5)	37,4 (16,4)
Mediāna (diapazons)	31,0 (11,5–74,7)	32,1 (11,2–76,8)
Vecums (gadi) pētāmās terapijas pirmajā ievadīšanas reizē*		
Vidējā vērtība (SD)	40,5 (15,2)	41,9 (16,0)
Mediāna (diapazons)	36,0 (18–76)	38,0 (17–78)
< 18 gadi (n, %)	0	2 (2,9 %)
18–64 gadi (n, %)	122 (90,4 %)	58 (84,1 %)
≥ 65 gadi (n, %)	13 (9,6 %)	9 (13,0 %)
Ķermeņa masa		
40 – < 100 kg (n, %)	131 (97,0 %)	66 (95,7 %)
≥ 100 kg (n, %)	4 (3,0 %)	3 (4,3 %)
Dzimums		
Vīrieši (n, %)	77 (57,0 %)	35 (50,7 %)
Sievietes (n, %)	58 (43,0 %)	34 (49,3 %)
LDH līmenis sākotnējā stāvoklī ($\times$ NAR)		
Mediāna (diapazons)	7,0 (2,0–16,3)	7,7 (2,0–20,3)

Rādītāji	Krovalimabs (n = 135)	Ekulizumabs (n = 69)
Anamnēzē pRBC pārliešanas 12 mēnešu laikā pirms skrīninga Jā (n, %)	103 (77,4 %)	50 (73,5 %)
pRBC vienības, kas pārlietas 12 mēnešu laikā pirms skrīninga Mediāna (diapazons)	3,8 (0–43,5)	3,0 (0–41,0)
Kopējais PNH granulocītu klona lielums (%) Mediāna (diapazons)	91,4 (5,8–100)	93,6 (6,8–99,9)
Kopējais PNH monocītu klona lielums (%) Mediāna (diapazons)	90,9 (42,5–99,9)	95,1 (41,5–99,9)
Kopējais PNH eritrocītu klona lielums (%) Mediāna (diapazons)	25,3 (3,5–96,0)	44,6 (0,1–88,9)
Hemoglobīna līmenis sākotnējā stāvoklī (g/l) Mediāna (IQR)	85,0 (77,0–93,0)	87,0 (81,0–97,0)
Aplastiska anēmija anamnēzē Jā (n, %)	53 (39,3 %)	26 (37,7 %)
Mielodisplastiskais sindroms anamnēzē Jā (n, %)	6 (4,4 %)	6 (8,7 %)
Nozīmīgi nevēlami asinsvadu notikumi anamnēzē (<i>Major Adverse Vascular Event</i> – MAVE) Jā (n, %)	21 (15,6 %)	10 (14,5 %)
Zāles terapijas sākumā**		
Antikoagulanti (n, %)	35 (25,9 %)	17 (24,6 %)
Steroīdi (n, %)	46 (34,1 %)	25 (36,2 %)
Imūnsupresīva terapija (n, %)	23 (17,0 %)	13 (18,8 %)
Ar PNH saistītas pazīmes un simptomi 3 mēnešu laikā pirms skrīninga		
Sāpes vēderā	21 (15,6 %)	11 (15,9 %)
Anēmija	109 (80,7 %)	57 (82,6 %)
Disfāģija	8 (5,9 %)	2 (2,9 %)
Erektīlā disfunkcija	13 (9,6 %)	4 (5,8 %)
Nogurums	113 (83,7 %)	63 (91,3 %)
Hemoglobīnūrija	79 (58,5 %)	45 (65,2 %)
MAVE (ieskaitot trombozi)	9 (6,7 %)	5 (7,2 %)
Elpas trūkums (aizdusa)	29 (21,5 %)	14 (20,3 %)

Piezīme: IQR = starpkvartiļu diapazons.

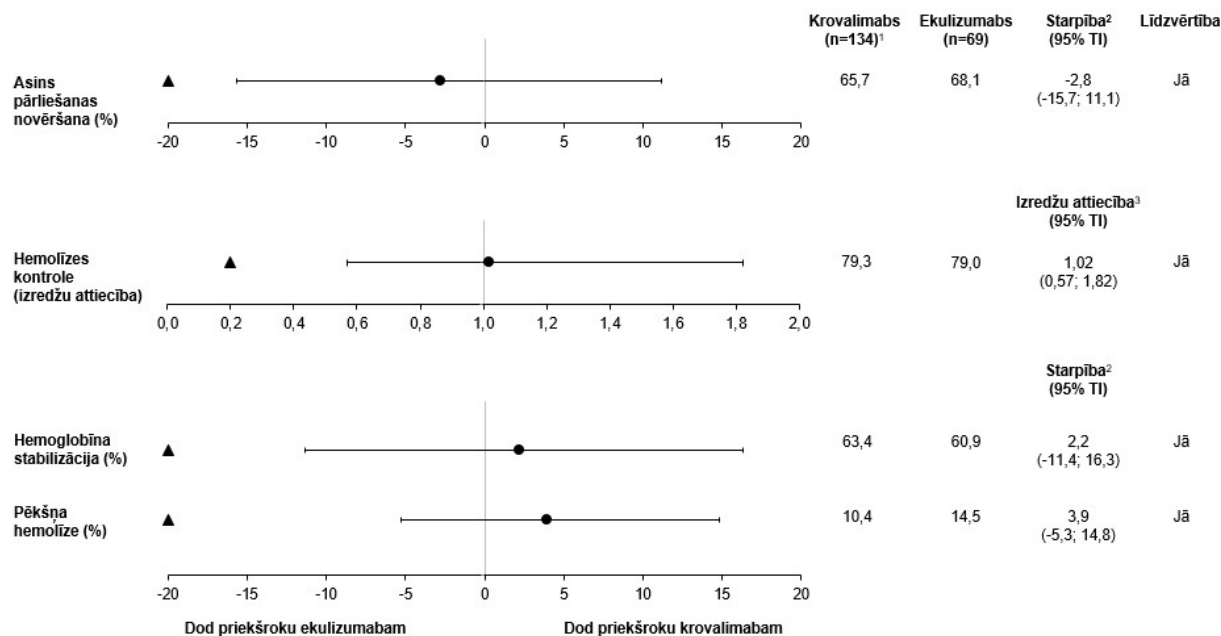
*Divi pusaudžu vecuma pacienti (abi 17 gadus veci) tika randomizēti ekulizumaba grupā pirms atsevišķas aprakstošās pediatrikās grupas atvēršanas. Abi pacienti pārgāja uz krovalimaba lietošanu pagarinājuma periodā pēc primārā ārstēšanas perioda beigām; viens pacients joprojām bija < 18 gadus vecs, bet otram pacientam pirmās krovalimaba terapijas laikā bija apritējuši 18 gadi. Skatīt tālāk sadaļu „Pediatrikā populācija”.

**Ietver zāles, kuru lietošana tika sākta pirms pētījuma terapijas uzsākšanas, un kuru lietošana tika pārtraukta pirms pētījuma terapijas uzsākšanas vai tā tika turpināta pētījuma terapijas uzsākšanas laikā.

Pētījuma primārais mērķis bija novērtēt krovalimaba efektivitāti, salīdzinot ar ekulizumabu, pamatojoties uz efektivitātes līdzvērtības (*non-inferiority* – NI) novērtējumu šādiem kombinētiem primārajiem mērķa kritērijiem: hemolīzes kontrole, ko mēra ar pacientu vidējo īpatsvaru, kuriem LDH no 5. līdz 25. nedēļai bija $\leq 1,5 \times \text{NAR}$, un pacientu īpatsvaru, kuriem no sākotnējā stāvokļa līdz 25. nedēļai nebija nepieciešama asins pārliešana – definēti kā pacienti, kuriem netika veikta pRBC pārliešana. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars ar pēkšņu hemolīzi, pacientu īpatsvars ar stabilizētu hemoglobīnu un noguruma izmaiņas (noteiktas pēc FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*) noguruma skalas) no sākotnējā stāvokļa līdz 25. nedēļai.

Krovalimabs bija līdzvērtīgs, salīdzinot ar ekulizumabu, attiecībā uz abiem primārajiem mērķa kritērijiem – hemolīzes kontroli un asins pārliešanas novēršanu, un attiecībā uz sekundārajiem mērķa kritērijiem – hemoglobīna stabilizāciju un pēkšņu hemolīzi (1. attēls). 2. attēlā ir redzams pacientu īpatsvars, kuriem LDH no sākotnējā stāvokļa līdz 25. nedēļai bija $\leq 1,5 \times \text{NAR}$.

1. attēls. Kombinēto primāro un sekundāro mērķa kritēriju rezultāti (COMMODORE 2 pētījumā, primārās analīzes populācija)



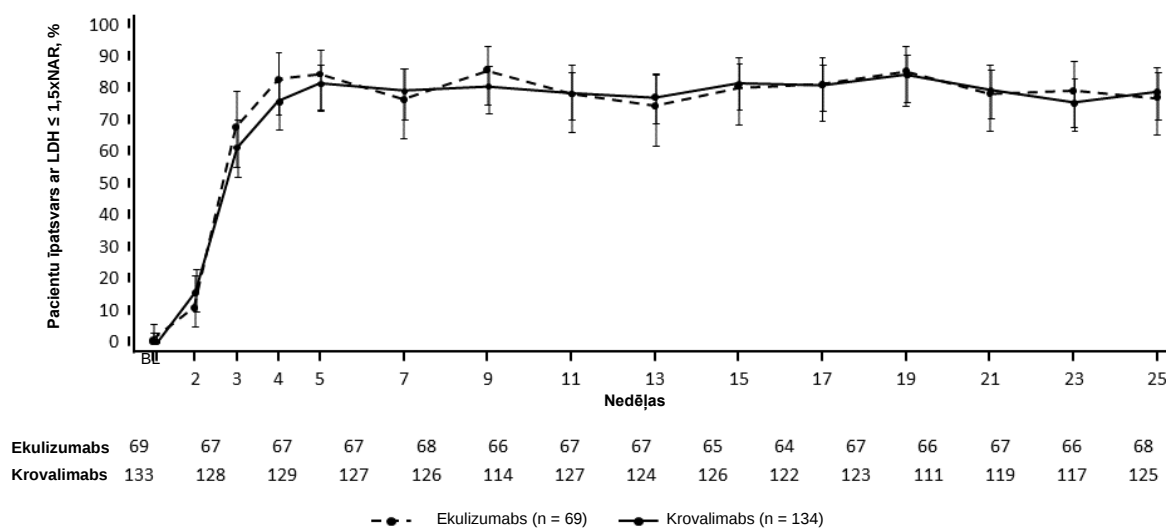
Piezīme. Trijstūri norāda līdzvērtības robežas, un aplī norāda punktu novērtējumus. TI = ticamības intervāls.

¹ Vienam pacientam, kurš tika randomizēts krovalimaba lietošanai, nebija LDH rādītāja pēc sākotnējā stāvokļa, un viņš netika iekļauts primārajā efektivitātes analīzē.

² Asins pārliešanas novēršanai un hemoglobīna stabilizācijai starpība aprēķināta kā svērtā starpība, no krovalimaba atņemot ekulizumabu. Pēkšņai hemolīzei starpība aprēķināta kā svērtā starpība, no ekulizumaba atņemot krovalimabu.

³ Izredžu attiecība, kas aprēķināta, krovalimaba izredzes dalot ar ekulizumaba izredzēm.

2. attēls. Pacientu īpatsvars ar LDH $\leq 1,5 \times \text{NAR}$ no sākotnējā stāvokļa līdz 25. nedēļai ar 95 % TI (COMMODORE 2, primārās analīzes populācija)



PNH pacientu, kuri iepriekš ārstēti ar komplementu C5 inhibitoru terapiju, pētījumi

COMMODORE 1 (pētījums BO42161) – randomizēti pacienti, kuriem mainīta ārstēšana no ekulizumaba

COMMODORE 1 bija randomizēts, atklāts, aktīvi kontrolēts, daudzcentru III fāzes klīniskais pētījums, kurā tika novērtēts krovalimaba drošums, farmakodinamika, farmakokinētika un pētnieciskā efektivitāte pacientiem, kas pārgāja no ārstēšanas ar citu komplementa C5 inhibitoru. Šī pētījuma primārais mērķis bija novērtēt drošumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Astoņdesmit deviņi pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu krovalimabu ($n = 45$) vai ekulizumabu ($n = 44$). Pacienti bija piemēroti iekļaušanai randomizētajās grupās, ja viņi pārgāja no ārstēšanas ar apstiprinātām ekulizumaba devām un skrīninga laikā viņiem tika nodrošināta hemolīzes kontrole, ko definēja kā LDH līmeni $\leq 1,5 \times \text{NAR}$. Pacienti tika izslēgti no pētījuma, ja viņiem 6 mēnešu laikā pirms pirmās pētījuma zāļu ievadīšanas bija nozīmīgs nevēlams asinsvadu notikums (*major adverse vascular event* – MAVE). Randomizācija tika stratificēta pēc pārliešanas pacienta anamnēzē (vai pacientam bijusi pRBC pārliešana 12 mēnešu laikā pirms randomizācijas).

Randomizētās pētījuma populācijas demogrāfiskie un sākotnējie slimības rādītāji abās terapijas grupās bija līdzsvaroti. LDH vērtības mediāna sākotnēji bija $1,01 \times \text{NAR}$ (diapazons: 0,6–1,7) krovalimabam un $0,96 \times \text{NAR}$ (diapazons: 0,7–1,9) ekulizumabam. Pacientu īpatsvars, kuriem anamnēzē bija transfūzijas 12 mēnešu laikā pirms skrīninga, bija 22,7 % krovalimaba grupā un 25 % ekulizumaba grupā, un vidējais (SN) bija 1,6 (3,7) un 2,3 (5,4) vienības pRBC transfūzijas attiecīgi krovalimaba un ekulizumaba grupā. Sākotnējā stāvokļa vidējais (diapazons) PNH klonu izmērs kopējam eritrocītu, monocītu un granulocītu skaitam krovalimaba un ekulizumaba grupās bija šāds: attiecīgi 44,6 % (2,6–100), salīdzinot ar 54,2 % (1,3–100), 88,6 % (13,8–100), salīdzinot ar 96,4 % (7,6–99,9) un 88,1 % (5,2–100), salīdzinot ar 95,7 % (7,9–99,9).

No 89 randomizētiem pacientiem efektivitāti pētnieciskā veidā vērtēja 76 pacienti ($n = 39$ krovalimaba grupā un $n = 37$ ekulizumaba grupā), kuri bija iekļauti pētījumā vismaz 24 nedēļas pirms primārās analīzes beigu datuma. Kopumā pētnieciskie efektivitātes mērķa kritēriju rezultāti liecināja, ka pacientiem, kuri pārgāja no ārstēšanas ar ekulizumaba uz krovalimabu, saglabājās slimības kontrole. Vidējais pacientu īpatsvars, kuriem saglabājās hemolīzes kontrole no sākotnējā stāvokļa līdz 25. nedēļai, bija 92,9 % [95 % TI: 86,6; 96,4] pacientiem, kuri tika randomizēti krovalimaba lietošanai, un 93,7 % [95 % TI: 87,3; 97,0] pacientiem, kuri tika randomizēti ekulizumaba lietošanai. Transfūzijas novēršanu novēroja 79,5 % [95 % TI: 63,1; 90,1] pacientu, kuri tika randomizēti krovalimaba grupā, un 78,4 % [95 % TI: 61,3; 89,6] pacientu, kuri tika randomizēti ekulizumaba grupā.

COMMODORE 1 (pētījums BO42161) un COMMODORE 2 (pētījums BO42162) – klīniski stabili pacienti, kuriem mainīja terapiju

Atbalstoši dati par klīniski stabiliem pacientiem, kuri pārgāja no ārstēšanas ar ekulizumabu, tika saņemti no pacientiem COMMODORE 1 (25 pacienti, kuriem varēja novērtēt efektivitāti) un COMMODORE 2 (29 pacienti, kuriem varēja novērtēt efektivitāti), kuri vismaz 24 nedēļas primārās ārstēšanas periodā tika ārstēti ar ekulizumabu un kuriem LDH līmenis bija $\leq 1,5 \times \text{NAR}$, sākotnējā stāvoklī, pārejot uz krovalimaba terapiju.

Efektivitāte tika novērtēta pacientiem, kuri vismaz 24 nedēļas bija lietojuši krovalimabu (vai pārtrauca lietošanu cita iemesla dēļ pirms ārstēšanas 24. nedēļas). Vidējā to klīniski stabilo pacientu daļa, kuri pārgāja un saglabāja hemolīzes kontroli, sākot no pārejas brīža līdz 25. nedēļai pēc pārejas pētījumos COMMODORE 1 un COMMODORE 2 attiecīgi bija 98,7 % [95 % TI: 96,2; 99,5] un 95,3 % [95 % TI: 89,5; 97,9]. Transfūzija nebija nepieciešama attiecīgi 80,0 % [95 % TI: 58,70; 92,39] un 86,2 % [95 % TI: 67,43; 95,49] klīniski stabilo pacientu, kuriem mainīja terapiju. Šie rezultāti klīniski stabilo pacientu grupā, kurā mainīja ārstēšanu no ekulizumaba, atbilda rezultātiem to randomizēto pacientu grupā, kuri pārgāja no ārstēšanas ar ekulizumabu COMMODORE 1 primārās ārstēšanas periodā.

Turklāt pētījuma COMMODORE 1 nerandomizētajā grupā no 19 klīniski stabiliem pacientiem, kuri pārgāja no ārstēšanas ar ravulizumabu, 95,8 % [95 % TI; 89,11; 98,43] saglabājās hemolīzes kontrole un 57,9 % [95 % TI; 33,97; 78,88] pacientu nebija nepieciešama transfūzija periodā no sākotnējā stāvokļa līdz 25. nedēļai.

Imūngenitāte

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā, iespējama imūnā atbildes reakcija uz krovalimabu.

Imūngenitātes testa rezultāti ir ļoti atkarīgi no vairākiem faktoriem, tostarp testa jutīguma un specifiskuma, testa metodikas, rīkošanās ar paraugu, parauga ņemšanas laika, vienlaicīgi lietotām zālēm un pamatslimības. Šo iemeslu dēļ antivieli pret krovalimabu un antivieli pret citām zālēm sastopamības salīdzinājums var būt maldinošs.

III fāzes pētījumā COMMODORE 2 ārstēšanas izraisītas antivielas pret zālēm (ADA) tika novērotas 35,0 % (49/140) iepriekš neārstētu pacientu, kuri saņēma krovalimabu, un 38,2 % (26/68) pacientu, kuriem terapiju nomainīja no ārstēšanas ar citu C5 inhibitoru uz krovalimabu. Laika mediāna līdz pirmo ADA attīstībai pēc terapijas sākuma bija 16,1 nedēļa (diapazons: no 1,1 līdz 72,3 nedēļām) un 16,6 nedēļas (diapazons: no 2,1 līdz 36,3 nedēļām) attiecīgi iepriekš neārstētiem pacientiem un pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar citu C5 inhibitoru. Visos III fāzes pētījumos terapijas izraisītu ADA sastopamība bija 35,1 % (67 pacientiem no 191) un 25,4 % (51 pacientam no 201) attiecīgi iepriekš neārstētiem pacientiem un pacientiem, kuriem terapija ar citu C5 inhibitoru tika nomainīta uz krovalimabu.

Visos III fāzes pētījumos koncentrācijas laika gaitā mediāna pacientiem ar pozitīvu ADA bija nedaudz zemāka, salīdzinot ar ADA pozitīviem pacientiem. Neskatoties uz šo efektu, koncentrācija saglabājās virs 100 µg/ml (pilnīgas terminālā komplementa inhibīcijas sliekšnis) vairāk nekā 80 % ADA pozitīvu pacientu. Lielākajai daļai pacientu ADA klātbūtne nebija saistīta ar klīniski nozīmīgu ietekmi uz farmakokinētiku, farmakodinamiku un efektivitāti. Tomēr no 392 pacientiem, kuriem novērtēja ADA statusu, daļēju vai pilnīgu iedarbības zudumu, kas saistīts ar ADA rašanos, novēroja 23 pacientiem (5,9 %); no tiem 17 (4,3 %) pacientiem ar pozitīvu ADA atradi bija farmakoloģiskās aktivitātes zudums (pamatojoties uz CH50 vai brīvo C5), kas sakrita ar iedarbības zudumu un efektivitātes zudumu, kas izpaudās kā ilgstošs hemolīzes kontroles zudums 7 pacientiem (1,8 %). Pierādījumu par ADA statusa klīnisko ietekmi uz Piasky drošuma profilu nebija (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Efektivitāte tika vērtēta desmit pediatriem pacientiem (ar ķermeņa masu ≥ 40 kg), kuri tika ārstēti ar krovalimabu COMMODORE 2 (n = 7; 13–17 gadi) un COMMODORE 3 (n = 3; 15–17 gadi) pētījumā.

Deviņi pacienti iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu, un 1 pacients pagarinājuma periodā pārgāja no ārstēšanas ar ekulizumaba uz krovalimabu. Visi pediatriem pacienti saņēma tādas pašas devas kā pieaugušie, pamatojoties uz ķermeņa masu. Visi 9 iepriekš neārstētie pacienti sasniedza hemolīzes kontroli (definēta kā LDH $\leq 1,5 \times \text{NAR}$) līdz 4. nedēļai, un tā saglabājās 7 pacientiem katrā vizītē no pētījuma sākuma līdz 25. nedēļai; pacients, kas pārgāja no ekulizumaba lietošanas uz krovalimabu, saglabāja hemolīzes kontroli 24 nedēļas ilgas ārstēšanas pagarinājuma periodā. Septiņi no 10 pediatriem pacientiem sasniedza asins pārliešanas novēršanu un hemoglobīna stabilizāciju, un nevienam pacientam 24 nedēļu ārstēšanas periodā nebija pēkšņas hemolīzes.

Kopumā krovalimaba terapijas efektivitāte pediatriem pacientiem bija līdzīga tai, kāda novērota pieaugušajiem PNH pacientiem.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Piasky vienā vai vairākās pediatriem populācijas apakšgrupās ar PNH (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Krovalimaba farmakokinētika ir raksturota gan veseliem brīvprātīgajiem, gan pacientiem ar PNH. Farmakokinētika tika raksturota, izmantojot nelineāras jauktas iedarbības farmakokinētikas analīzes metodes, pamatojoties uz apvienotu datu bāzi, kurā bija iekļauti attiecīgi 9 veseli brīvprātīgie un 210 un 211 iepriekš neārstēti pacienti, kā arī pacienti, kuri iepriekš lietoja terapiju ar citu C5 inhibitoru nomaiņā ar krovalimabu.

Krovalimaba koncentrācijas-laika līkni vislabāk var aprakstīt, izmantojot divu nodalījumu atvērtu modeli ar pirmās kārtas elimināciju un pirmās kārtas subkutānās uzsūkšanās konstanti. Lai aprakstītu pārejošu klīrensa palielināšanos imūnkompleksu veidošanās dēļ, ko novēroja pacientiem, kuri pārgāja no ārstēšanas ar citu C5 inhibitoru uz krovalimabu, tika pievienots papildu, laikā mainīgs klīrensa parametrs, kas laika gaitā eksponenciāli samazinās. Sagaidāms, ka līdzsvara koncentrācijā iedarbība būs līdzīga iepriekš neārstētiem pacientiem un pacientiem, kuri maina terapiju.

Uzsūkšanās

Uzsūkšanās ātruma konstante tika novērtēta kā $0,126 \text{ dienas}^{-1}$ [CV%: 38,3]. Pēc subkutānas ievadīšanas aprēķinātā biopieejamība bija 83,0 % [CV%: 116].

Izkliede

Aprēķinātais centrālais izklijes tilpums bija 3,23 l [CV%: 22,4], un aprēķinātais perifēriskais izklijes tilpums bija 2,32 l [CV%: 70,6].

Nelielais izklijes tilpums liecina, ka krovalimabs galvenokārt izklijējas serumā un/vai ar asinsvadiem bagātos audos.

Biotransformācija

Krovalimaba metabolisms nav tieši pētīts. IgG antivielas galvenokārt tiek katabolizētas lizosomu proteolīzes ceļā un pēc tam izvadītas no organisma vai izmantotas atkārtoti.

Eliminācija

Klīrenss tika novērtēts kā $0,0791 \text{ l/dienā}$ [CV%: 20,6]. Aprēķinātais krovalimaba terminālais eliminācijas pusperiods bija 53,1 diena [CV%: 39,9], kas ir garāks, salīdzinot ar citām humanizētām IgG antivielām. Šis ilgais eliminācijas pusperiods atbilst krovalimaba reciklēšanas īpašībām.

Īpašas pacientu grupas

Farmakokinētikas pētījumi ar krovalimabu īpašām pacientu grupām nav veikti. Pierādīts, ka ķermeņa masa ir nozīmīgs kovariāts, ar klīrensa un izklijes tilpuma palielināšanos un krovalimaba iedarbības samazināšanos, palielinoties ķermeņa masai. Tādēļ krovalimaba deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pēc ķermeņa masas iekļaušanas modelī populācijas farmakokinētikas analīzes pacientiem ar PNH liecināja, ka vecums (13–85 gadi) un dzimums būtiski neietekmē krovalimaba farmakokinētiku. Turpmāka devas pielāgošana nav nepieciešama.

Tika arī pierādīts, ka rase/etniskā piederība neietekmē krovalimaba farmakokinētiku; tomēr dati par melnās rases pacientiem ir ierobežoti, tāpēc tos neuzskata par pārliecinošiem šajā populācijā.

Gados vecāki cilvēki

Īpaši pētījumi, lai novērtētu krovalimaba farmakokinētiku ≥ 65 gadus veciem pacientiem, nav veikti, tomēr klīniskajos pētījumos tika iekļauti 46 (10,9 %) gados vecāki PNH pacienti, tostarp 35 pacienti

65–74 gadu vecumā, 10 pacienti 75–84 gadu vecumā un 1 pacients ≥ 85 gadu vecumā. PNH klīniskajos pētījumos iegūtie dati liecina, ka iedarbība ≥ 65 gadus veciem pacientiem ir salīdzināma ar iedarbību jaunākiem pacientiem citās vecuma grupās, tomēr ierobežoto datu dēļ par ≥ 85 gadus veciem pacientiem krovalimaba farmakokinētika šiem pacientiem nav zināma.

Nieru darbības traucējumi

Īpaši pētījumi, lai novērtētu krovalimaba farmakokinētiku pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, nav veikti, tomēr PNH klīniskajos pētījumos iegūtie dati (62 [14,7 %] pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem, 38 [9 %] pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un 4 [1 %] pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem) liecina, ka iedarbība pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ir līdzīga kā pacientiem bez nieru darbības traucējumiem. Tomēr PNH klīniskajos pētījumos ir iegūti ierobežoti dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Īpaši pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti, tomēr PNH klīniskajos pētījumos iegūtie dati liecina, ka iedarbība pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (46 [11 %], pakāpe noteikta, pamatojoties uz alanīna aminotransferāzes līmeni) ir salīdzināma ar iedarbību pacientiem bez aknu darbības traucējumiem. PNH pacientiem ar vidēji smagiem (0 [0 %]) līdz smagiem (1[0,23 %]) aknu darbības traucējumiem bija pieejami ierobežoti farmakokinētikas dati, tāpēc vidēji smagu vai smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz krovalimaba farmakokinētiku nav zināma un ieteikumus par devām nevar sniegt (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

PNH klīniskajos pētījumos iegūtie dati par 12 pediatriskajiem pacientiem (13–17 gadu vecumā) liecina, ka iedarbība pediatriskajiem pacientiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu 40 kg un vairāk ir salīdzināma ar iedarbību pieaugušajiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti (ietverot drošuma farmakoloģijas mērķa kritērijus) un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku, kas saistīts ar krovalimaba lietošanu cilvēkiem.

Genotoksicitāte

Īpaši pētījumi, lai noteiktu krovalimaba genotoksisko potenciālu, nav veikti.

Nav sagaidāms, ka monoklonālās antivielas tieši mijiedarbosies ar DNS vai citu hromosomu materiālu.

Kancerogenitāte

Pētījumi, lai noteiktu krovalimaba kancerogēno potenciālu, nav veikti. Pieejamo pierādījumu, kas saistīti ar farmakodinamisko iedarbību, un dzīvnieku toksikoloģijas datu novērtējums neliecina par krovalimaba kancerogēno potenciālu.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Atkārtota krovalimaba lietošana grūsnām makaka sugas pērtiķu mātītēm gestācijas periodā neizraisīja toksisku ietekmi uz mātīti un neietekmēja grūtniecības iznākumu. 6 mēnešu pēcdzemdību periodā netika novērota ietekme uz pērtiķu zīdaiņu dzīvotspēju, augšanu un attīstību.

Fertilitāte

Makaka sugas pērtiķiem pēc atkārtotas krovalimaba lietošanas līdz 6 mēnešiem nenovēroja ietekmi uz mātišu vai tēviņu reproduktīvajiem orgāniem. Atsevišķi fertilitātes pētījumi dzīvniekiem ar krovalimabu nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Asparagīnskābe
Arginīna hidrohlorīds
Poloksamērs 188
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Pirms lietošanas neatvērtus Piasky flakonus var uzglabāt ārpus ledusskapja istabas temperatūrā, ja nepieciešams, un pēc tam ievietot atpakaļ ledusskapī. Temperatūras svārstību ārpus 2 °C–8 °C gadījumā, neatvērtu flakonu var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) ārējā iepakojumā, kopēju laiku, kas nav ilgāks par 7 dienām. Zāles jāizmet, ja uzglabātas ārpus ledusskapja istabas temperatūrā ilgāk par 7 dienām.

Atšķaidīts šķīdums intravenozām infūzijām

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais šķīdums intravenozām infūzijām ir jāizlieto nekavējoties, ja vien atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ja tas netiek izlietots nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem lietošanas laikā ir atbildīgs lietotājs.

Ja atšķaidītais šķīdums ir sagatavots kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos, zāles var uzglabāt ledusskapī no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā un istabas temperatūrā (līdz 30 °C). Detalizēti pagatavotā infūziju šķīduma uzglabāšanas nosacījumi atkarībā no izmantotā infūzijas maisa veida ir norādīti 4. tabulā.

4. tabula. Aseptiskos apstākļos sagatavotā infūziju šķīduma uzglabāšanas nosacījumi

Infūzijas maisi	Uzglabāšanas nosacījumi
PO/PE/PP	Līdz 30 dienām no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, sargājot no gaismas, un līdz 24 stundām istabas temperatūrā (līdz 30 °C) apkārtējā apgaismojumā. Sargāt no tiešas saules gaismas.
PVH	Līdz 12 stundām no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, sargājot no gaismas, un līdz 12 stundām istabas temperatūrā (līdz 30 °C) apkārtējā apgaismojumā. Sargāt no tiešas saules gaismas.

poliolefini (PO), polietilēns (PE), polipropilēns (PP), polivinilhlorīds (PVH)

Neatšķaidīts šķīdums subkutānai injekcijai

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu lietošanas laikā un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā, izņemot gadījumus, kad atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Ja Piasky tiek pārņemts no flakona šļircē kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos, zāles slēgtajā šļircē var uzglabāt ledusskapī no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā līdz 14 dienām, sargājot no gaismas, un istabas temperatūrā (līdz 30 °C) līdz 24 stundām apkārtējā apgaismojumā.

Piasky šķīdums jāsaug no tiešiem saules stariem.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērts flakons

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesalsdēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atšķaidīta šķīduma intravenozām infūzijām un neatšķaidīta šķīduma subkutānām injekcijām uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Šķīdums injekcijām/infūzijām 2 ml vienreizējas lietošanas flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (gumijas) un vāciņu (alumīnija).

Katrā kastītē ir viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Piasky flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Piasky lieto atšķaidītu intravenozai infūzijai vai neatšķaidītu subkutānai injekcijai.

Pirms ievadīšanas Piasky ir vizuāli jāpārbauda, lai pārliecinātos, ka tas nesatur sīkas daļiņas un nav mainījis krāsu. Piasky ir dzidrs līdz stipri opalescējošs un gandrīz bezkrāsains līdz brūngani dzeltens šķīdums. Piasky jāiznīcina, ja zāles izskatās duļķainas, mainījušas krāsu vai tajās ir daļiņas.

Intravenoza ievadīšana

Piasky jāsaņem veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptisku metodi. Pirms ievadīšanas Piasky šķīdums jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu infūzijām. Ievadīšanas laikā jāizmanto infūzijas sistēma ar 0,2 µm integrētu filtru.

Intravenozas ievadīšanas laikā ir jāizmanto tikai šai infūzijai paredzēta infūzijas sistēma.

Atšķaidīšana

1. Izmantojot sterilu šļirci no flakona jāatvelk nepieciešamais Piasky tilpums (skatīt 5. tabulu) un jāatšķaida to infūzijas maisā. Lai nodrošinātu nepieciešamo Piasky tilpumu, kas jāpievieno infūzijas maisam, jāizmanto vairāki flakoni. Flakonā atlikusī neizlietotā daļa ir jāiznīcina.

Piasky atšķaidīšanai infūzijas maisos, kas satur nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu infūzijām, jābūt diapazonā 4–15 mg/ml (galīgā koncentrācija pēc atšķaidīšanas).

Var izmantot intravenozās infūzijas maisus ar tilpumu 100 ml vai 250 ml.

5. tabula. Devas parauga tilpuma noteikšana

Deva (mg)	Koncentrācija maisā (mg/ml)	Piasky tilpums 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumā* (ml)	Infūzijas maisu izmērs (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

* Katrs 340 mg flakons satur nominālo uzpildes tilpumu 2,0 ml.

2. Uzmanīgi samaisīt infūzijas maisu, lēnām apgriežot maisu. Nekratīt.
3. Pārbaudīt infūzijas maisu, vai tajā nav sīku daļiņu un, ja tādas ir, iznīcināt to.
4. Infūzijas sistēmas skalošana ir nepieciešama, lai nodrošinātu pilnīgu visas devas ievadīšanu.

Nav novērota nesaderība starp Piasky un intravenozās infūzijas maisiem ar materiāliem, kas saskaras ar zālēm un ir izgatavoti no polivinilhlorīda (PVH) vai poliolefīniem (PO), piemēram, polietilēna (PE) un polipropilēna (PP). Turklāt nav novērota nesaderība ar infūzijas sistēmām vai infūzijas palīg līdzekļiem, kuru materiāli, kas nonāk saskarē ar zālēm, ir izgatavoti no PVH, PE, poliuretāna (PU), polibutadiēna (PBD), akrilnitrilbutadiēnstirola (ABS), polikarbonāta (PK) vai politetrafluoretilēna (PTFE).

Infūzijas maisu uzglabāšanas nosacījumus skatīt 6.3. apakšpunktā.

Subkutāna ievadīšana

Piasky jālieto neatšķaidītā veidā un jāzagatavo izmantojot aseptisku metodi. Piasky šķīduma ievilkšanai no flakona un subkutānai injicēšanai nepieciešama šļirce, adata šķīduma pārņemšanai un injekciju adata.

Katras injekcijas tilpums ir 2 ml, kas atbilst 340 mg. Katrai injekcijai jāizmanto 2 ml vai 3 ml izmēra šļirce. 680 mg deva tiek sasniegta, injicējot divas secīgas 340 mg subkutānas injekcijas. 1 020 mg deva tiek sasniegta, injicējot trīs secīgas 340 mg subkutānas injekcijas.

2 ml vai 3 ml šļirce

Kritēriji: caurspīdīga polipropilēna vai polikarbonāta šļirce ar *Luer-Lock* galu (ja nav pieejama uz vietas, var izmantot šļirci ar *Luer Slip* galu), sterila, vienreizējas lietošanas, lateksu nesaturoša un apirogēna.

Adata šķīduma pārņemšanai

Kritēriji: nerūsējošais tērauds, sterila, ieteicams 18 G izmērs ar vienu slīpinājumu aptuveni 45 grādu leņķī, lai samazinātu adatas dūriena traumas risku, vai arī 21 G izmēra standarta adata vienreizējai lietošanai, lateksu nesaturoša un apirogēna. Šķīduma pārņemšanai ieteicams izmantot adatu bez filtra.

Injekciju adata

Kritēriji: hipodermiska adata, nerūsējošais tērauds, sterila, izmērs 25 G, 26 G vai 27 G, garums no 9 līdz 13 mm, vienreizējai lietošanai, lateksu nesaturoša un apirogēna, vēlams, ar adatas aizsargu.

Papildu informāciju par ievadīšanu, lūdzu, skatīt 4.2. apakšpunktā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Atiecībā uz šļircu un citu asu medicīnisko instrumentu lietošanu un iznīcināšanu stingri jāievēro šādi nosacījumi:

- Aduatas un šļirces nekādā gadījumā nedrīkst lietot atkārtoti vai lietot citām personām.
- Visas izmantotās adatas un šļirces jāievieto asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē (necaurduramā vienreizējas lietošanas tvertnē).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1848/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 22. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Vācija

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Piasky tirdzniecības uzsākšanas katrā dalībvalstī Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par izglītojošo materiālu saturu un formātu, un atgādinājumu par vakcināciju/revakcināciju.

Izglītojošo materiālu mērķis ir informēt veselības aprūpes speciālistus (VAS) par riskiem, kas saistīti ar Piasky lietošanu un to, kā mazināt un risināt drošuma jautājumus, izmantojot atbilstošu vakcināciju, un lai informētu pacientus/aprūpētājus par riska pazīmēm un simptomiem, par labāko rīcību, ja šādi riski parādās, un par to, kādos gadījumos nekavējoties jāvērsas pēc palīdzības pie veselības aprūpes speciālista.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā izplata Piasky, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuri varētu parakstīt/izsniegt un lietot Piasky, ir pieejami/tiek nodrošināti šādi izglītojošie materiāli:

- informācija veselības aprūpes speciālistam;
- informācija pacientam/aprūpētājam;
- pacienta kartīte;
- vakcinācijas/revakcinācijas atgādinājumi veselības aprūpes speciālistiem.

Informācijai veselības aprūpes speciālistiem (VAS) jā satur informācija par nopietnām infekcijām, meningokoku infekciju un nopietnu hemolīzi pēc krovalimaba lietošanas pārtraukšanas PNH pacientiem un var ietvert:

- sīkāku informāciju par to, kā mazināt bažas par drošumu, izmantojot atbilstošu vakcināciju, kontroli un ārstēšanu;
- galveno informāciju, kas sniedzama, konsultējot pacientu;
- norādījumus par to, kā rīkoties iespējamo nevēlamo notikumu gadījumā;
- piezīmes par to, cik svarīgi ir ziņot par blakusparādībām.

RAĪ katru gadu zāļu parakstītājiem un/vai farmaceitiem, kas paraksta/izsniedz krovalimabu, jānosūta atgādinājums, lai nodrošinātu, ka pacienti, kuri saņem krovalimabu, tiktu vakcinēti (izmantojot tetravalento vācīnu) pret *Neisseria meningitidis* infekcijām.

Informācijai pacientam/aprūpētajam jā satur informācija par nopietnām infekcijām, ar infūziju un injekciju saistītām reakcijām, meningokoku infekciju un nopietnu hemolīzi pēc krovalimaba lietošanas pārtraukšanas PNH pacientiem, un tā var ietvert:

- riska pazīmju un simptomu aprakstu;
- labākās rīcības aprakstu, ja rodas šo risku pazīmes un simptomi;
- aprakstu par to, kādos gadījumos nekavējoties jāvērsas pēc palīdzības pie veselības aprūpes speciālista, ja rodas šo risku pazīmes un simptomi;
- piezīmes par to, cik svarīgi ir ziņot par blakusparādībām.

Pacientiem izsniegs kartīti, kas viņiem vienmēr jānēsā līdz un kurā ir informācija par meningokoku infekciju un smagu alerģisku reakciju galvenajām pazīmēm un simptomiem, kā arī norādījumi vērsties pēc neatliekamās medicīniskās palīdzības, ja rodas meningokoku infekciju simptomi un/vai smagas alerģiskas reakcijas.

Pacienta kartītē ir arī brīdinājuma paziņojums veselības aprūpes speciālistiem, kas ārstē pacientu, norādot, ka pacients saņem krovalimabu.

Pacienta kartītes galvenā informācija ir šāda:

- meningokoku infekciju un smagu alerģisku reakciju galveno pazīmju un simptomu apraksts;
- norādījums, ka pacienta kartīte jā saglabā 11 mēnešus pēc pēdējās krovalimaba devas saņemšanas;
- apraksts par to, kuros gadījumos jāmeklē neatliekamā medicīniskā palīdzība, ja parādās šo risku pazīmes un simptomi;
- ārstējošā ārsta kontaktinformācija.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Piasky 340 mg šķīdums injekcijām/infūzijām
crovalimabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 2 ml flakons satur 340 mg krovalimaba.
Katrs ml šķīduma injekcijām/infūzijām satur 170 mg krovalimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Histidīns, asparagīnskābe, arginīna hidrohlorīds, poloksamērs 188, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām/infūzijām
340 mg/2 ml
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nekratīt
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Tikai vienreizējai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas

Informāciju par temperatūras svārstībām skatīt lietošanas instrukcijā

Atzīmējiet vienu lodziņu katrai dienai, kas uzglabāta ārpus ledusskapja, nepārsniedzot 7 dienas
Nesasaldēt

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS UN ADRESE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1848/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS KLASIFIKĀCIJA**15. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

piasky 340 mg/2 ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Piasky 340 mg injekcijām/infūzijām
crovalimabum
i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas/s.c. lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

340 mg/2 ml

6. CITI

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Piasky 340 mg šķīdums injekcijām/infūzijām *crovalimabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Papildus šai lietošanas instrukcijai ārsts Jums izsniegs „**Pacienta kartīti**”, kurā uzskaitītas meningokoku infekcijas un sepses pazīmes:

- vienmēr nēsājiet to sev līdzī ārstēšanas laikā un
- vēl 11 mēnešus pēc pēdējās Piasky devas saņemšanas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Piasky un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Piasky lietošanas
3. Kā lietot Piasky
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Piasky
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. Norādījumi par lietošanu

1. Kas ir Piasky un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Piasky

Piasky satur aktīvo vielu krovalimabu. Tā pieder pie zāļu grupas, ko sauc par monoklonālām antivielām, kas ir olbaltumvielas, kuras paredzētas, lai organismā piesaistītos specifiskam mērķim. Piasky sauc arī par komplementa komponenta 5 (C5) inhibitoru.

Kādam nolūkam lieto Piasky

Piasky lieto, lai ārstētu slimību, ko sauc par paroksismālu nakts hemoglobinūriju (PNH). To izmanto pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuri sver 40 kg vai vairāk, tai skaitā pacientiem ar hemolīzi (sarkano asins šūnu sabrukšanu) un klīniskiem simptomiem, kas liecina par augstu slimības aktivitāti, un pacientiem, kuru slimība ir stabila pēc ārstēšanas ar C5 inhibitoru vismaz pēdējos 6 mēnešus.

PNH var izraisīt imūnās sistēmas uzbrukumu organisma sarkanajām asins šūnām, izraisot hemolīzi un attiecīgi:

- anēmijas (zems sarkano asins šūnu līmenis) simptomus, piemēram, nogurumu vai enerģijas trūkumu un tumšu urīnu;
- sāpes vēderā;
- apgrūtinātu rīšanu;
- grūtības panākt vai saglabāt erekciju (erektilā disfunkcija);

- nieru darbības traucējumus;
- asins recekļus ar tādiem simptomiem kā progresējošs vienas kājas pietūkums vai elpas trūkums, neveicot aktīvas darbības.

Pacientiem ar PHN var būt nepieciešama regulāra asins pārliešana.

Kā Piasky darbojas

Piasky aktīvā viela krovalimabs piesaistās komplementa 5 (C5) olbaltumvielai, kas ir daļa no organisma aizsargsistēmas, ko sauc par “komplementa sistēmu”. Šādi tā bloķē C5 aktivāciju, kas novērš imūnās sistēmas uzbrukumu sarkanajām asinīm un to bojāšanu, tā ierobežojot sarkano asinīm šūnu noārdīšanos. Tas palīdz mazināt PNH simptomus un var samazināt nepieciešamo asinīm pārliešanas skaitu.

2. Kas Jums jāzina pirms Piasky lietošanas

Nelietojiet Piasky šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret krovalimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir meningokoku infekcija (nopietna infekcija, ko izraisa baktērija *Neisseria meningitidis*, kas var ietekmēt galvas smadzeņu un muguras smadzeņu apvalku un izplatīties asinīs);
- ja Jūs neesat vakcinēts pret meningokoku infekciju, ja vien Jūs profilaktiski nelietojat antibiotikas 2 nedēļas pēc šīs vakcīnas saņemšanas.

Nelietojiet Piasky, ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, pirms Piasky lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzības pasākumi

Pirms Piasky lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Jums un/vai Jūsu aprūpētajam tiks izsniegta arī pacienta/aprūpētāja rokasgrāmata, kurā ietverta papildu informācija par Piasky.

Nopietnas meningokoku infekcijas

Piasky var paaugstināt *Neisseria meningitidis* baktērijas izraisītas meningokoku infekciju rašanās risku, jo tas bloķē daļu no imūnās sistēmas. Tas ietver tādas smagas infekcijas kā septicēmija (asinīm saindēšanās) un meningīts (apvalku, kas aptver galvas smadzenes un muguras smadzenes, iekaisums).

- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jebkas no tālāk uzskaitītā, kas var būt meningokoku infekcijas pazīmes:
 - drudzis;
 - slikta pašsajūta (slikta dūša);
 - vemšana;
 - galvassāpes;
 - apjukums vai aizkaitināmība;
 - stīvs kakls vai mugura;
 - muskuļu sāpes, ar gripai līdzīgām pazīmēm vai simptomiem;
 - acu jutība pret gaismu;
 - izsitumi vai plankumi uz ādas.

Pirms Piasky lietošanas uzsākšanas konsultējieties ar ārstu, lai pārliecinātos, ka Jums ir savlaicīgi veikta vakcinācija pret meningokoku infekcijām – Jums ir jābūt pilnīgi vakcinētam vismaz 2 nedēļas pirms Piasky lietošanas uzsākšanas. Pat tad, ja vakcinējāties bērnībā, Jūsu ārsts var izlemt, ka Jums jāvakcinējas atkārtoti.

Ja Jūsu vakcinācija nav pilnīga, bet Piasky Jums ir jālieto nekavējoties, vakcīna jāievada pēc iespējas ātrāk. Lai mazinātu infekcijas risku, ārsts Jums izrakstīs antibiotikas no brīža, kad sākat lietot Piasky, līdz 2 nedēļām pēc vakcinācijas.

Vakcinācija ne vienmēr var novērst šāda veida infekciju. Ārsts var izlemt, ka Jums ir nepieciešami papildu pasākumi, lai novērstu infekciju.

Pacienta kartīte

Ārsts izsniegs Jums **Pacienta kartīti**, kurā uzskaitītas meningokoku infekcijas un sepses pazīmes:

- vienmēr nēsājat to sev līdz Piasky terapijas laikā un
- vēl 11 mēnešus pēc pēdējās Piasky devas saņemšanas.

Citas nopietnas infekcijas

Piasky var arī paaugstināt citu nopietnu infekciju risku, piemēram, *Streptococcus pneumoniae* un *Haemophilus influenzae* izraisītu infekciju risku.

- Pastāstiet farmaceitam vai ārstam, ja Jums rodas jebkas no tālāk uzskaitītā, kas var būt infekcijas pazīmes:
 - drudzis;
 - klepus;
 - sāpes krūtīs;
 - nogurums;
 - elpas trūkums;
 - sāpīgi izsitumi;
 - sāpes rīklē;
 - dedzinošas sāpes urinēšanas laikā;
 - vājuma sajūta vai slikta vispārējā pašsajūta.

Konsultējieties ar ārstu, pirms sākat lietot Piasky, lai pārliecinātos, ka Jūsu vakcinācija pret *Streptococcus pneumoniae* un *Haemophilus influenzae* izraisītām infekcijām ir aktuāla – Jums ir jābūt pilnīgi vakcinētam vismaz 2 nedēļas pirms Piasky lietošanas uzsākšanas. Pat tad, ja vakcinējāties bērnībā, ārsts var izlemt, ka Jums jāvakcinējas atkārtoti.

Ja Jūsu vakcinācija nav pilnīga, bet Jums nekavējoties nepieciešams Piasky, Jums vakcīna jāsaņem pēc iespējas ātrāk. Lai samazinātu infekcijas risku, ārsts Jums izrakstīs antibiotikas no brīža, kad sākat lietot Piasky, līdz 2 nedēļām pēc vakcinācijas.

Ārsts var ieteikt Jums pirms ārstēšanas saņemt citas vakcīnas. Pirms ārstēšanas uzsākšanas konsultējieties ar ārstu.

Reakcija, ko izraisa pārejas no ārstēšanas ar citu C5 inhibitoru

Pirms Piasky lietošanas pastāstiet ārstam, ja kādreiz esat ārstēts ar kādu citu C5 inhibitoru. Tas ir tāpēc, ka pirmajās 30 dienās pēc pārejas no ārstēšanas ar citu C5 inhibitoru uz Piasky Jums var rasties īslaicīga reakcija, ko sauc par III tipa imūnkompleksu reakciju. Tas var notikt arī gadījumā, ja pārtraucat lietot Piasky un sākat lietot citu C5 inhibitoru.

- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir jebkādas šāda veida reakcijas pazīmes, piemēram,
 - locītavu sāpes vai citi traucējumi, kas saistīti ar muskuļiem, kauliem un audiem;
 - nejutīgums un tirpšana vai durstīšanas sajūta, īpaši plaukstās un pēdās;
 - izsitumi vai citi ādas bojājumi;
 - drudzis.

Ar infūziju un injekciju saistītas reakcijas

Ja Piasky ievada intravenozas infūzijas (pilināšana vēnā) vai subkutānas injekcijas (zemādas injekcijas) veidā, Jums var rasties reakcijas uz infūziju vai injekciju. Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas jebkas no tālāk norādītā, kas var būt infūzijas vai injekcijas pazīmes:

- galvassāpes;
- sāpes muguras lejasdaļā;
- sāpes infūzijas vietā un citur;
- pietūkums;
- asinsizplūdumi vai asiņošana;
- apsārtusi āda;
- nieze un izsitumi.

Jums var būt arī alerģiska reakcija uz infūziju vai injekciju. Nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja Jums rodas jebkāda no šīm smagu alerģisku reakciju pazīmēm:

- spiedoša sajūta krūškurvī vai sēkšana;
- elpas trūkums;
- drudzis vai drebuļi;
- smags reibonis vai viegls reibonis;
- lūpu, mēles, sejas pietūkums;
- ādas nieze, nātrene vai izsitumi.

Ja Jums ir bijusi ar infūziju vai injekciju saistīta reakcija, tostarp alerģiska reakcija, Jums jākonsultējas ar ārstu vai medmāsu par ārstēšanas ar Piasky turpināšanu.

Ārstēšanas ar Piasky pārtraukšana

Ja pārtraucat lietot Piasky un neuzsākat lietot citu PNH terapiju, nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums parādās simptomi, kas ir intravaskulāras hemolīzes pazīmes (sarkano asins šūnu sabrukšana asinsvados), ieskaitot:

- anēmijas simptomus (zems sarkano asins šūnu līmenis), piemēram, nogurums vai enerģijas trūkums un tumšs urīns;
- sāpes vēderā;
- apgrūtinātu rīšanu;
- grūtības panākt vai saglabāt erekciju (erektilā disfunkcija);
- nieru darbības traucējumus;
- asins recekļus ar tādiem simptomiem kā progresējošs vienas kājas pietūkums vai elpas trūkums, neveicot aktīvas darbības.

Antivielu veidošanās (imūngenitāte)

Jūsu imūnā sistēma var izstrādāt antivielas (olbaltumvielas, ko izstrādā organisms un kas vērstas pret nevēlamu vielu) pret krovalimabu, kas var izraisīt vājāku atbildes reakciju uz Piasky vai tās izzušanu. Ja Jums rodas jebkāds no tālāk norādītajiem simptomiem, nekavējoties informējiet savu ārstu:

- anēmijas simptomi (zems sarkano asins šūnu līmenis), piemēram, nogurums vai enerģijas trūkums un tumšs urīns;
- sāpes vēderā;
- apgrūtināta rīšana;
- grūtības panākt vai saglabāt erekciju (erektilā disfunkcija);
- nieru darbības traucējumi;
- asins recekļi ar tādiem simptomiem kā progresējošs vienas kājas pietūkums vai elpas trūkums, neveicot aktīvas darbības.

Bērni un pusaudzī

Piasky nedrīkst lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam vai bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg. Tas ir tāpēc, ka zāļu lietošana šajā vecuma grupā vēl nav pētīta.

Citas zāles un Piasky

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši, Jums jāpastāsta ārstam, ja Jūs pašlaik tiekat ārstēts vai kādreiz esat ārstēts ar jebkādu citu C5 inhibitoru. Tas ir tāpēc, ka Jums var būt īslaicīgas reakcijas veids, ko sauc par III tipa imūnkompleksu reakciju (skatīt “Brīdinājumi un piesardzības pasākumi”).

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Informācijas par Piasky lietošanu grūtniecēm nav, un ietekme uz nedzimušu bērnu nav zināma. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās Piasky lietošanas riskus grūtniecības laikā.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, nav zināms, vai Piasky izdalās cilvēka pienā, tomēr, ņemot vērā tā raksturīgās iezīmes, ir sagaidāms, ka tas izdalīsies pienā. Ārsts pārrunās ar Jums iespējamās riskus, lietojot Piasky bērna barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Piasky neietekmē vai maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Piasky

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam.

Vakcīnas, kas ievadītas pirms Piasky lietošanas

Vismaz 2 nedēļas pirms Piasky terapijas uzsākšanas ārsts Jums nozīmēs vakcīnu pret meningokoku infekcijām, ja Jūs to neesat saņēmis iepriekš vai ja Jūsu vakcīnas darbības termiņš ir beidzies.

Ja Jūs uzsāksiet ārstēšanu ar Piasky mazāk nekā 2 nedēļas pēc šīs vakcinācijas saņemšanas, ārsts Jums parakstīs antibiotikas lietošanai vismaz 2 nedēļas pēc vakcinācijas, lai samazinātu infekcijas risku.

Kā lietot Piasky

Piasky ievada intravenozas infūzijas veidā (pilināšana vēnā) vai zemādas injekcijas veidā (subkutāna injekcija).

Tikai pirmo devu veselības aprūpes speciālists ievadīs intravenozas infūzijas veidā. Nākamās devas ievada subkutānas injekcijas veidā. Pēc apmācības, Jūs vai Jūsu aprūpētājs var subkutāni injicēt Piasky mājās bez medicīniskas uzraudzības.

Ārsts vai medmāsa apmācīs Jūs vai Jūsu aprūpētāju, kā sagatavot šīs zāles un kā injicēt subkutānās injekcijas. Rūpīgi izlasiet un ievērojiet šīs lietošanas instrukcijas beigās **Norādījumos par lietošanu** sniegtos norādījumus.

Kad lietot Piasky

Pirmo devu 1. dienā ievadīs veselības aprūpes speciālists. Šī ir pirmā piesātinošā deva, kas ir lielāka nekā devas, ko ievada vēlāk Jūsu ārstēšanas laikā. Papildu piesātinošās devas tiks ievadītas 2., 8., 15. un 22. dienā.

Pēc tam Piasky tiks ievadīts 29. dienā un tad ik pēc 4 nedēļām subkutānas injekcijas veidā. Šīs ir uzturošās devas.

Ja iepriekš esat saņēmis citas zāles PNH ārstēšanai, ko sauc par komplementa inhibitoru, pirmā Piasky piesātinošā deva jāievada, kad Jums bija plānots saņemt nākamo šo zāļu devu.

Cik daudz Piasky lietot

Ārsts nozīmēs Jums devu un ārstēšanas plānu, ņemot vērā Jūsu ķermeņa masu.

Ja Jūsu ķermeņa masa ir 40 kg vai vairāk, bet mazāka par 100 kg:

- pirmā piesātinošā deva 1. dienā būs 1000 mg, ko ievadīs intravenozas infūzijas veidā 60 minūšu laikā;
- nākamās piesātinošās devas 2., 8., 15. un 22. dienā būs 340 mg, ko ievadīs vienas subkutānas injekcijas veidā;
- Jūs saņemsiet uzturošo devu 680 mg, ko ievadīs divu subkutānu injekciju veidā 29. dienā un pēc tam ik pēc 4 nedēļām.

Ja Jūsu ķermeņa masa ir 100 kg vai vairāk:

- pirmā piesātinošā deva 1. dienā būs 1 500 mg, ko ievadīs intravenozas infūzijas veidā 90 minūšu laikā;
- nākamās piesātinošās devas 2., 8., 15. un 22. dienā būs 340 mg, ko ievadīs vienas subkutānas injekcijas veidā;
- Jūs saņemsiet uzturošo devu 1 020 mg, ko ievadīs trīs subkutānu injekciju veidā, 29. dienā un pēc tam ik pēc 4 nedēļām.

Gadījumā, ja Jūsu ķermeņa masa mainās ārstēšanas ar Piasky laikā, var tikt mainīta uzturošā deva. Konsultējieties ar ārstu, ja Jūsu ķermeņa masa pārsniedz vai kļūst mazāka par 100 kg. Ārstam vai medmāsai pastāvīgi jākontrolē Jūsu ķermeņa masa.

Ja esat lietojis Piasky vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka esat lietojis Piasky vairāk, nekā noteikts, lūdzu, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja esat aizmirsis lietot Piasky

Lai ārstēšana būtu pilnībā efektīva, ir ļoti svarīgi lietot Piasky, kā norādīts.

- Ja izlaižat vizīti pie ārsta vai medmāsas, lai saņemtu injekcijas, nekavējoties vienojieties par nākamo vizīti.
- Ja Jūs vai Jūsu aprūpētājs aizmirstat injicēt visu vai daļu Piasky devas mājās, lietojiet izlaisto devu vai izlaistās devas daļu, cik drīz vien iespējams, un pēc tam lietojiet nākamo devu parastajā plānotajā laikā. Neinjicējiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ja pārtraucat lietot Piasky

Nepārtrauciet ārstēšanu ar Piasky, ja vien neesat to pārrunājis ar ārstu. Tas nepieciešams, jo ārstēšanas pārtraukšanas gadījumā, tiks pārtraukta zāļu iedarbība. Tas var izraisīt PNH simptomu atjaunošanos vai pasliktināšanos.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ārsts ar Jums pārrunās iespējamās blakusparādības un pirms ārstēšanas ar Piasky izskaidros šo zāļu radīto risku un ieguvumu.

Piasky var izraisīt dažas blakusparādības, par kurām Jums nekavējoties jāinformē ārsts.

Visnopietnākās blakusparādības ir **meningokoku infekcija un smaga alerģiska reakcija**.

- Ja Jums rodas jebkāda no tālāk minētajām **meningokoku infekcijas** pazīmēm, nekavējoties informējiet ārstu:
 - drudzis;
 - slikta pašsajūta (slikta dūša vai vemšana);
 - galvassāpes;
 - apjukums vai aizkaitināmība;
 - stīvs kakls vai mugura;
 - muskuļu sāpes ar gripai līdzīgiem simptomiem;
 - acu jutība pret gaismu;
 - ādas izsitumi vai plankumi.
- Jums nekavējoties jāinformē ārsts, ja Jums rodas jebkāda no šīm **smagu alerģisku reakciju** pazīmēm:
 - spiedoša sajūta krūškurvī vai sēkšana;
 - elpas trūkums;
 - drudzis vai drebuļi;
 - smags reibonis;
 - reiboņa sajūta;
 - lūpu, mēles, sejas pietūkums;
 - ādas nieze, nātrene vai izsitumi.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- drudzis;
- reakcija, ko izraisa pāreja no ārstēšanas ar citu C5 inhibitoru (III tipa imūnkompleksa reakcija; simptomi var ietvert apsārtušu ādu, niezi vai sāpes);
- deguna un rīkles (augšējo elpceļu) infekcija. Simptomi var ietvert iesnas, šķavas, sāpes rīklē un klepu;
- ar infūziju saistītas reakcijas;
- galvassāpes.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība);
- urīnceļu infekcija;
- plaušu infekcija (pneimonija);
- ar injekciju saistīta reakcija;
- sāpes kaklā un iesnas (nazofaringīts);
- locītavu sāpes (artrālģija);
- sāpes vēderā;
- caureja;
- izteikts nogurums/vājums (astēnija);
- nogurums;
- izsitumi;
- elpceļu infekcija.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- bakteriāla infekcija (bakteriēmija);
- nieru infekcija (pielonefrīts);
- smaga reakcija uz infekciju (sepsē), kas var būt ar stipri pazeminātu asinsspiedienu (septisks šoks);
- vietēja reakcija injekcijas vietā.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja pamanāt jebkādu no iepriekš minētajām blakusparādībām. Ja neesat pārliecināts par to, ko nozīmē iepriekš norādītās blakusparādības, lūdziet ārstam tās izskaidrot.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.^{*} Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Piasky

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt.

Pirms lietošanas neatvērtus Piasky flakonus var uzglabāt ārpus ledusskapja istabas temperatūrā, ja nepieciešams, un pēc tam ievietot atpakaļ ledusskapī. Temperatūras svārstību ārpus 2 °C–8 °C gadījumā, neatvērtus flakonus oriģinālā iepakojumā var uzglabāt kopēju laiku, kas nav ilgāks par 7 dienām istabas temperatūrā (līdz 30 °C). Katru dienu, kad Piasky tiek uzglabāts ārpus ledusskapja, atzīmējiet vienu lodziņu flakona kastītes iekšpusē. Zāles jāizmet, ja uzglabātas ārpus ledusskapja istabas temperatūrā ilgāk par 7 dienām.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neuzglabājiēt šļirces, kas piepildītas ar šīm zālēm. Ar Piasky pildītās šļirces jāizlieto nekavējoties.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās ir duļķainas, mainījušas krāsu vai satur daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

Sīkāka informācija ir sniegta lietošanas pamācībā. Lūdzam to rūpīgi izlasīt pirms Piasky flakona lietošanas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Piasky satur

- Aktīvā viela ir krovalimabs. Katrs stikla flakons satur 340 mg krovalimaba 2 ml šķīduma. Katrs ml šķīduma injekcijām/infūzijām satur 170 mg krovalimaba.

- Citas sastāvdaļas ir histidīns, asparagīnskābe, arginīna hidrohlorīds, poloksamērs 188 un ūdens injekcijām.

Piasky ārējais izskats un iepakojums

Piasky ir dzidrs līdz izteikti opalescējošs un gandrīz bezkrāsains līdz brūngani dzeltens šķīdums injekcijām/infūzijām (injekcijām/infūzijām).

Katrā Piasky iepakojumā ir 1 stikla flakons ar 2 ml.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Norādījumi par lietošanu

Pirms flakona lietošanas

Pirms Jūs vai Jūsu aprūpētājs sākat lietot Piasky flakonu un katru reizi, kad saņemat jaunu recepti, izlasiet **visus šos norādījumus par lietošanu**. Iespējams, ka ir pieejama jauna informācija. Šī informācija neaizstāj pārrunas ar ārstu par Jūsu veselības stāvokli vai ārstēšanu.

Ārsts var izlemēt, ka Jūs vai Jūsu aprūpētājs varat ievadīt Piasky injekcijas.

- Šādā gadījumā ārsts vai medmāsa parādīs Jums vai Jūsu aprūpētājam, kā pareizi injicēt Piasky devu.
- **Nelietojiet** Piasky flakonu, kamēr ārsts vai medmāsa nav apmācījuši Jūs vai Jūsu aprūpētāju, kā pareizi veikt injekciju.
- **Neinjicējiet zāles** vēnā (intravenoza injekcija).

Uzglabāšana un rīkošanās

- Uzglabāt Piasky flakonu oriģinālā iepakojumā ledusskapī, temperatūrā no 2 °C–8 °C, līdz esat gatavs to lietot.
- Pēc izņemšanas no ledusskapja neatvērtus flakonus oriģinālā iepakojumā var uzglabāt kopēju laiku, kas nav ilgāks par 7 dienām istabas temperatūrā (līdz 30 °C).
- Temperatūras svārstību ārpus 2 °C–8 °C gadījumā, katru dienu, kad Piasky tiek uzglabāts ārpus ledusskapja istabas temperatūrā, atzīmējiet vienu lodziņu flakona kastītes iekšpusē. Zāles jāizmet, ja uzglabātas ārpus ledusskapja istabas temperatūrā ilgāk par 7 dienām.
- Uzglabāt Piasky flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- **Pēc Piasky flakona izņemšanas no kastītes, sargāt Piasky no tiešas saules gaismas.**
- Uzglabāt Piasky flakonus, šļirci, adatas bērniem nepieejamā vietā.
- Katru Piasky flakonu, šļirci un adatu var lietot tikai 1 reizi.
- Lietošanas un likvidēšanas laikā turiet rokas tālāk no adatas gala.
- **Nesasadīt** flakonu. **Nelietot** flakonu, ja tas bijis sasalis. Drošā veidā izmetiet flakonu asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē (skatīt 43. darbību) un sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.
- **Nelietot** flakonu, ja tas uzglabāts istabas temperatūrā līdz 30 °C ilgāk par 7 dienām. Drošā veidā izmetiet flakonu asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē (skatīt 43. darbību) un sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.
- **Neuzglabāt** šļirci, kas piepildīta ar Piasky. Šļirce, kas piepildīta ar zālēm, jālieto nekavējoties.
- **Nekratīt** flakonu.
- **Nelietot** flakonu, šļirci vai adatas atkārtoti citai injekcijai.
- **Nedot** šļirci un adatas citiem cilvēkiem.

Pilna deva un injekciju skaits

Jūsu Piasky devai var **būt nepieciešamas līdz 3 injekcijām, viena pēc otras. Lai saņemtu pilnu devu, Jums var būt nepieciešami līdz 3 Piasky flakoni.**

- Ārsts vai farmaceits Jūs vai Jūsu aprūpētāju informēs, cik injekcijas Jums ir nepieciešamas un cik bieži Jums ir jāinjicē zāles.
- **Ja Jums parakstītā Piasky deva ir 680 mg, ievadiet 2 atsevišķas injekcijas vienu pēc otras.**
- **Ja Jums parakstītā Piasky deva ir 1020 mg, ievadiet 3 atsevišķas injekcijas vienu pēc otras.**
- Katrai injekcijai vienmēr izmantojiet jaunu Piasky flakonu.
- Ja neesat pārliecināts par devu, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- **Nesadaliet** pilno devu, ja Jums nav visu nepieciešamo Piasky flakonu. Sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

1 injekcijai nepieciešamie piederumi

Šis saraksts ir paredzēts vienai injekcijai. Mainiet piederumu skaitu atbilstoši nepieciešamajam injekciju skaitam (skatīt iepriekš sadaļu „Pilna deva un injekciju skaits”).

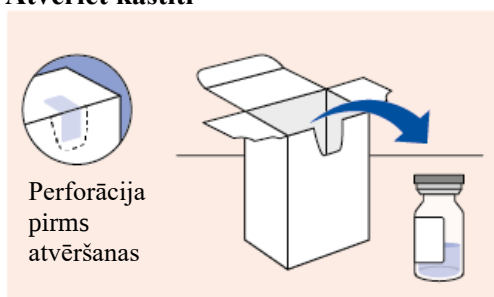
Iepakojumā ir:

- 1 Piasky flakons.

Iepakojumā nav:

- 18. izmēra slīpināta pārvešanas adata vai 21. izmēra standarta adata;
- 25., 26. vai 27. izmēra injekciju adata ar drošības aizsargu. Adata garumam jābūt no $\frac{3}{8}$ " (9 mm) līdz $\frac{1}{2}$ " (13 mm);
- 2 ml vai 3 ml šļirce;
- 2 spirta salvetes (1 ādai un 1 flakonam);
- 1 sterils vates tampons vai marle;
- 1 neliels plāksteris;
- 1 asiem priekšmetiem paredzēta vai necaurdurama tvertne (skatīt 43. darbību).

Atveriet kastīti



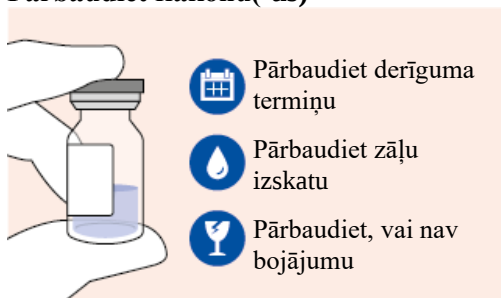
1. Izņemiet no ledusskapja nepieciešamo(-os) Piasky flakona iepakojumu(-us).
Atveriet kastīti(-es) un izņemiet flakonu(-us).

Pārbaudiet ārsta parakstīto devu. Lai ievadītu pilnu devu, var būt nepieciešamas līdz 3 injekcijām viena pēc otras. Lai saņemtu pilnu devu, Jums var būt nepieciešami līdz 3 flakoni. Paņemiet visus nepieciešamos flakonus.

2. Novietojiet flakonu(-us) uz tīras, līdzenas virsmas.

- **Nelietojiet** flakonu, ja kastīte ir bojāta, vai atvēruma perforācija ir bojāta. Drošā veidā izmetiet flakonu asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē (skatīt 43. darbību) un sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pārbaudiet flakonu(-us)



- 3 Pārbaudiet derīguma termiņu (EXP) uz flakona(-iem).

4. Pārbaudiet zāļu izskatu.

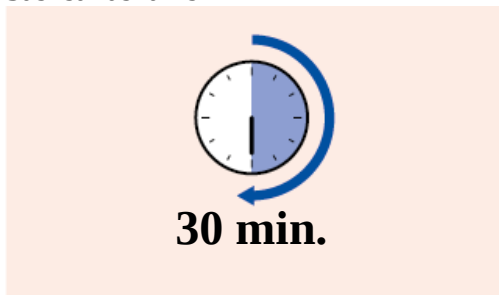
Zālēm jābūt dzidrām līdz izteikti opalescējošām un gandrīz bezkrāsainām līdz brūngani dzeltenām.

5. Pārbaudiet, vai flakons(-i) nav bojāts(-i), piemēram, vai nav plaisu vai skrāpējumu.

- **Nelietojiet**, ja beidzies derīguma termiņš (EXP).
- **Nelietojiet**, ja zāles izskatās duļķainas, mainījušas krāsu vai satur daļiņas.
- **Nelietojiet**, ja flakons ir ieplaisājis vai saplīsis.

Ja atklājat jebko no iepriekš minētā, drošā veidā izmetiet flakonu asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē (skatīt 43. darbību) un sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sasilšanas laiks



6. Atstājiat flakonu(-us) uz tīras, līdzenas virsmas 30 minūtes, sargājot **no tiešiem saules stariem**.

Tas ļaus zālēm sasniegt istabas temperatūru.

Ja flakons nav istabas temperatūrā, aukstas zāles var apgrūtināt zāļu ievilkšanu un injicēšanu. Tas var izraisīt arī nepatīkamu sajūtu.

- **Nekādā** veidā nepaātriniet sasilšanas procesu, piemēram, mikroviļņu krāsnī, siltā ūdenī vai tiešos saules staros.
- **Nenoņemiet** flakona vāciņu, kamēr flakons sasniedz istabas temperatūru.

Paņemiet pārējos piederumus



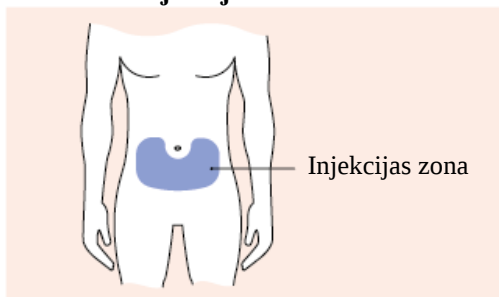
7. Paņemiet pārējos piederumus, kamēr flakons sasniedz istabas temperatūru.

Saraksts attiecas uz vienu injekciju. Mainiet piederumu skaitu atbilstoši nepieciešamo injekciju skaitam.

Piezīme: Jūsu piederumu krāsa var atšķirties no attēlā redzamās.

- 1 šķīduma pārvešanas adata.
- 1 injekciju adata ar drošības aizsargu.
- 1 šļirce.
- 2 spirta salvetes – 1 ādai un 1 flakonam.
- 1 sterils vates tampons vai marle.
- 1 neliels plāksteris.
- 1 asiem priekšmetiem paredzēta atkritumu tvertne.

Izvēlieties injekcijas vietu

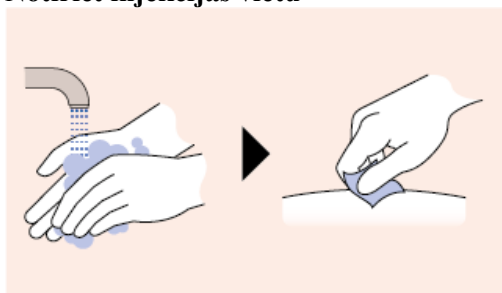


8. Piasky drīkst injicēt tikai vēdera zonā (vēderā).

Neinjicējiet vienā un tajā pašā vietā vairākas reizes pēc kārtas. Katrai injekcijai jābūt vismaz 5 cm attālumā no iepriekšējās.

- **Neinjicējiet** rokā vai augšstilbā.
- **Neinjicējiet** 5 cm zonā ap nabu.
- **Neinjicējiet** dzimumzīmēs, rētās vai apvidos, kur āda ir jutīga, ar asinsizplūdumiem, apsārtusi, sacietējusi vai bojāta.

Notīriet injekcijas vietu



9. Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

10. Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti un ļaujiet tai nožūt.

- **Nepieskarieties** notīrītajai vietai, nevēdiniet to un nepūtiet uz tās.

Notīriet flakona augšdaļu

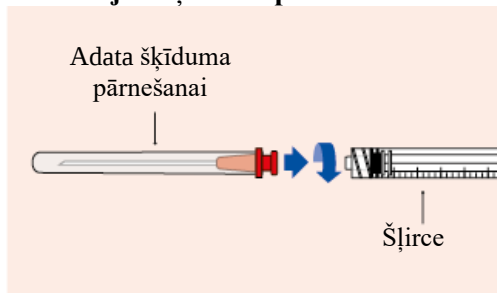


11. Noņemiet krāsaino vāciņu no flakona. Izmetiet krāsaino vāciņu asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē (skatīt 43. darbību).

12. Notīriet gumijas aizbāzni ar otru spirta salveti.

- **Pēc notīrīšanas nepieskarieties** gumijas aizbāžnim.

Pievienojiet šķīduma pārvešanas adatu

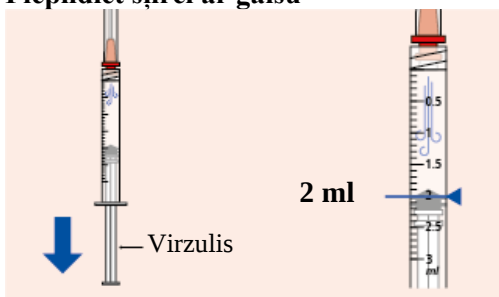


13. Izņemiet šļirci un šķīduma pārvešanas adatu no iepakojuma.

14. Uzspiediet un pagrieziet šķīduma pārvešanas adatu, līdz tā ir pilnīgi piestiprināta šļircei. Nenoņemiet adatas uzgali.

- **Nelietojiet** injekcijas adatu (ar drošības aizsargu), lai ievilktu zāles.

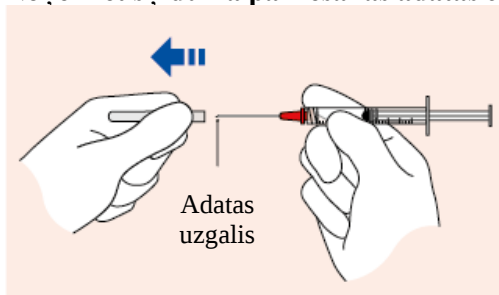
Piepildiet šļirci ar gaisu



15. Nenoņemot adatas vāciņu, lēnām atvelciet virzuli un ievelciet šļircē gaisu līdz **2 ml** atzīmei.

Piezīme: flakons nesatur gaisu. Flakonā injicētais gaiss ļaus vieglāk ievilkt zāles un novērsīs virzuļa kustēšanos.

Noņemiet šķīduma pārvešanas adatas uzgali



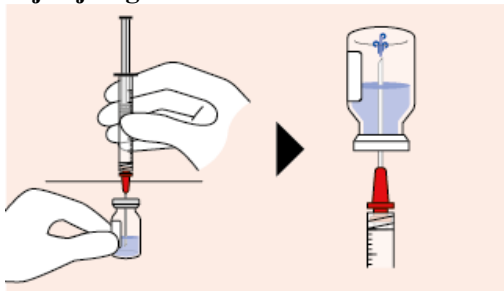
16. Turiet šļirci vidusdaļā un uzmanīgi noņemiet adatas uzgali no šļirces.

17. Turiet vāciņu uz līdzenas virsmas.

Pēc zāļu pārvešanas Jums tas būs jāuzliek atpakaļ uz adatas.

- **Neizmetiet** vāciņu.
- **Pēc vāciņa noņemšanas nepieskarieties** adatai un neļaujiet tai pieskarties nevienai virsmai.

Injicējiet gaisu flakonā



18. Turiet flakonu uz līdzenas virsmas un ieduriet adatu taisni uz leju gumijas aizbāžņa centrā.

19. Turiet adatu flakonā un apgrieziet flakonu otrādi.

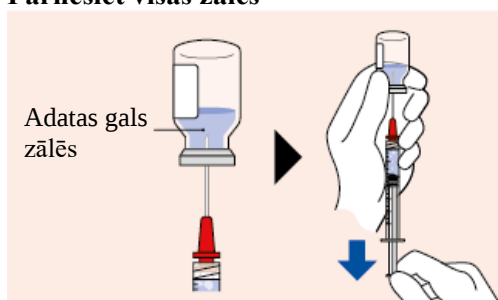
20. Adatas galam jāatrodas virs zālēm.

21. Turot flakonu uz augšu, spiediet virzuli, lai ievadītu gaisu flakonā.

22. Turiet virzuli piespiestu ar pirkstiem, lai tas nekustētos.

- **Neinjicējiet** gaisu zālēs, jo tad zālēs veidosies gaisa pūslīši.

Pārnēsiet visas zāles



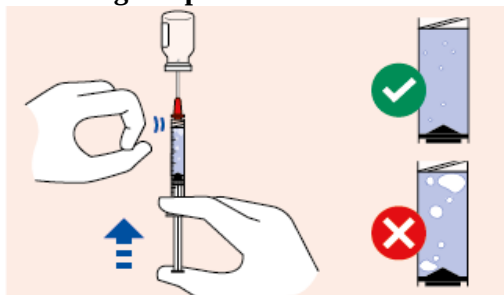
23. Virziet adatas galu uz leju, lai tas nonāktu zālēs.

24. Lēni atvelciet virzuli, lai **pārnestu visas zāles** šļircē.

Adatas galam visu laiku jāatrodas zālēs, kamēr zāles tiek pārnestas šļircē. Iespējams, ka adata būs jāvirza uz leju, jo citādi šļircē ieplūdis gaiss.

- **Neizvelciet** adatu pavisam no flakona.
- **Neizvelciet** virzuli pavisam no šļirces.

Izvadiet gaisa pūslīšus

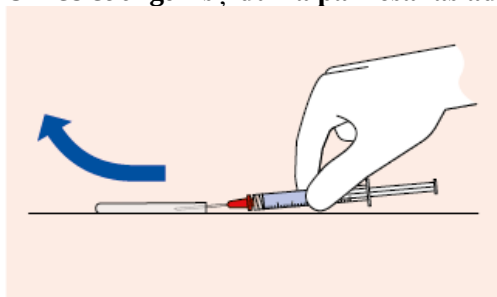


25. Ja šļircē ir gaisa pūslīši vai ar gaisu piepildīta vieta, ar pirkstu uzmanīgi uzsitiet pa šļirces sāniem, līdz gaisa pūslīši paceļas šļirces augšpusē.

26. Lēni spiediet virzuli uz augšu, lai gaisa pūslīši tiktu iespiesti atpakaļ flakonā.

Ja nedaudz zāļu iekļūst flakonā, lēnām atvelciet virzuli (lēnāk nekā iepriekš), lai pārnestu visas zāles no visa flakona (skatīt 23. un 24. darbību).

Uzlieciet uzgali šķīduma pārvešanas adatai



27. Izņemiet šļirci no flakona.

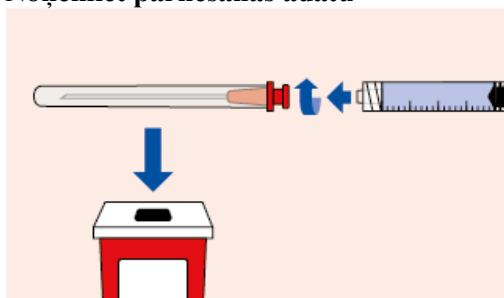
28. Izmantojot **tikai vienu roku**, iebīdīet adatu vāciņā, kas novietots uz līdzenas virsmas.

29. Kad adata ir nosegta, paceliet šļirci un uzspiediet uzgali adatai līdz galam.

- **Neturiet** uzgali ar pirkstiem, kamēr tajā iestumjat adatu.

Brīdinājums: nelietojiet šķīduma pārvešanas adatu zāļu injicēšanai. Pārvešanas adata ir par lielu zāļu injicēšanai.

Noņemiet pārvešanas adatu

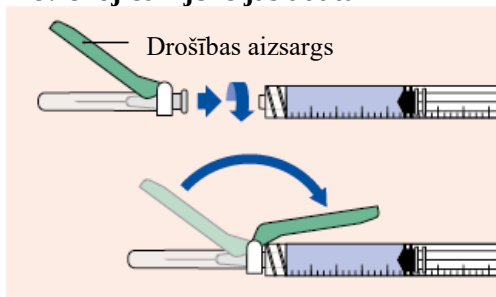


30. Turiet šļirci, pagrieziet adatu, lai to noņemtu.

31. Izmetiet šķīduma pārvešanas adatu asiem priekšmetiem paredzētajā atkritumu tvertnē (skatīt 43. darbību).

- Pēc šķīduma pārņemšanas adatas noņemšanas **nepieskarieties** šļirces galam.

Pievienojiet injekcijas adatu

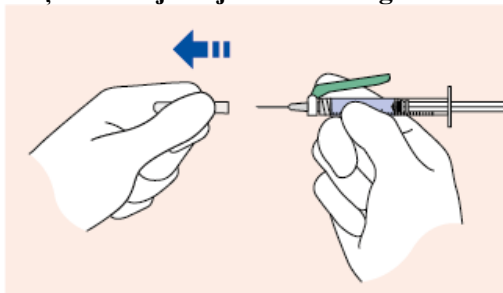


32. Izņemiet injekciju adatu no iepakojuma.

33. Uzspiediet un pagrieziņiet injekciju adatu, līdz tā ir pilnībā piestiprināta šļircei.

34. Pārvietojiet drošības aizsargu atpakaļ šļirces virzienā, kā parādīts attēlā.

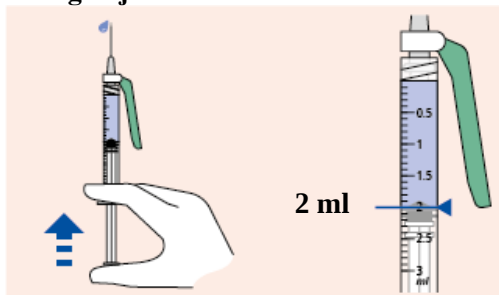
Noņemiet injekcijas adatas uzgali



35. Turiet šļirci vidusdaļā un uzmanīgi noņemiet adatas uzgali no šļirces.

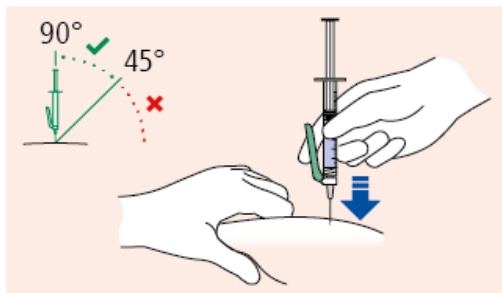
- Vāciņu **nedrīkst** pagriezt vai saliekt, kamēr to velkat.
- Pēc adatas vāciņa noņemšanas **nepieskarieties** adatai un neļaujiet tai pieskarties nevienai virsmai.
- Pēc vāciņa noņemšanas **nelieciet** to atpakaļ, jo tas var sabojāt adatu.
- **Nelietojiet** šļirci, ja tā bija nokritusi vai bojāta.

Noregulējiet virzuli



36. Lēni spiediet virzuli līdz 2 ml atzīmei.

Ieduriet adatu



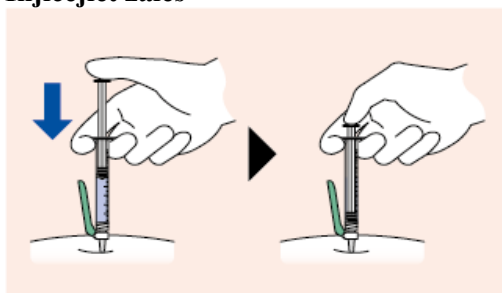
37. Ar vienu roku satveriet notīrīto ādas virsmu.

38. Ar otru roku turiet šļirci vidusdaļā 45° līdz 90° leņķī pret ādu.

39. Ar ātru kustību līdz galam ieduriet adatu satvertajā ādā.

- Ievadot adatu, **neturiet un nespiediet** virzuli.

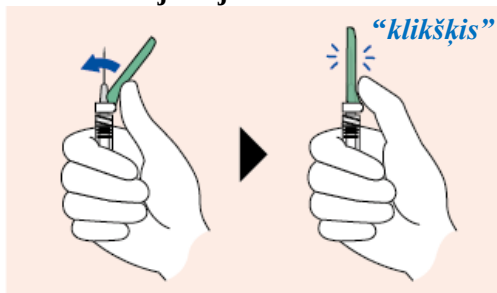
Injicējiet zāles



40. Lēni spiediet virzuli līdz galam, lai injicētu visas zāles.

41. Atlaidiet satverto ādu un izņemiet adatu.

Nosedziet injekcijas adatu



42. Pēc injekcijas ar īkšķi uzspiediet drošības aizsargu adatai, **līdz izdzirdat vai sajūtat “klikšķi”**. Ja nedzirdat “klikšķi”, paskatieties, vai drošības aizsargs pilnīgi nosedz adatu.

- **Nelieciet** atpakaļ uz adatas oriģinālo vāciņu.
- **Neizmantojiet** abas rokas, lai nosegtu adatu.
- **Nenoņemiet** adatu no šļirces.

Izmetiet šļirci un flakonu



43. Uzreiz pēc lietošanas izmetiet izlietoto Piasky flakonu, šļirci, adatas un atlikušos materiālus asiem priekšmetiem paredzētajā atkritumu tvertnē.

- **Neizmetiet** adatas, šļirci un flakonu sadzīves atkritumos.
- **Nemēģiniet** izjaukt šļirci.

Pārbaudiet injekcijas vietu



44. Injekcijas vietā var būt neliels asiņojums vai zāļu.

Jūs varat tai piespiest vates vai marles tamponu, līdz asiņošana apstājas. Ja nepieciešams, nosedziet injekcijas vietu ar nelielu plāksteri. Ja asiņošana neapstājas, sazinieties ar ārstu.

Tagad injekcija ir pabeigta.

- **Neberzējiet** un nemasējiet injekcijas vietu.

Otrā vai trešā injekcija

Ja parakstītā deva ir 2 vai 3 injekcijas viena pēc otras, atsāciet 8. darbību, izmantojot citu Piasky flakonu un jaunus piederumus. Lai ievadītu pilnu devu, Jums var būt nepieciešami līdz 3 flakoni. Nākamā injekcija nedrīkst būt tajā pašā vietā, kur iepriekšējā.

Šļirču un flakonu likvidēšana



Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos.

Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

Kad tvertne ir pilna, izmetiet to atbilstoši ārsta, medmāsas vai farmaceita norādījumiem.