

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1 ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Piasky 340 mg soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni

2 GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' 2 mL fih 340 mg ta' crovalimab.

Kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni fih 170 mg crovalimab.

Crovalimab huwa antikorp monoklonali umanizzat magħmul fiċ-ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO, Chinese hamster ovary) permezz ta' teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3 GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni (injezzjoni/infużjoni).

Soluzzjoni minn trasparenti għal opalexxenti u kważi bla kulur għal isfar fil-kannella. Is-soluzzjoni għandha pH ta' madwar 5.8 u osmolalità ta' madwar 297 mOsm/kg.

4 TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Piasky bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi b'età ta' 12-il sena jew aktar b'piz minn 40 kg 'il fuq b'emoglobinurja notturna parossimali (PNH, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria):

- F'pazjenti b'emolisi b'sintomu/i kliniku/ċi li jindika(w) attività għolja tal-marda.
- F'pazjenti li huma klinikament stabbli wara li jkunu ġew ittrattati b'inibitur tal-komponent 5 (C5, *component 5*) tal-komplement għal mill-inqas l-aħħar 6 xhur.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament ta' disturbi ematoloġiċi.

Pożoloġija

Il-kors ta' dożaġġ rakkomandat jikkonsisti minn doża għolja tal-bidu waħda mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini (fil-Jum 1), segwita minn erba' dozi għoljin addizzjonali ta' kull ġimgħa mogħtija permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda (fil-Jiem 2, 8, 15, u 22). Id-doża ta' manutenzjoni tibda fil-Jum 29 u mbagħad tingħata kull 4 ġimgħat permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Id-dozi li għandhom jingħataw huma bbażati fuq il-piż tal-ġisem tal-pazjent, kif muri fit-Tabella 1.

Għal pazjenti li jaqilbu minn trattament b'inibitur tal-komplement ieħor, l-ewwel doża għolja ta' Piasky għol-vini għandha tingħata fil-hin tal-ghoti skedat li jmiss tal-inibitur tal-komplement (ara sezzjoni 4.4 għal informazzjoni addizzjonali relatata ma' bidla bejn trattamenti b'inibitur tal-komponent 5 [C5] tal-komplement). L-ghoti tad-doži għoljin addizzjonali taħt il-ġilda u d-doži ta' manutenzjoni ta' Piasky se jsegwu skont l-iskeda murija fit-Tabella 1.

Tabella 1: Kors ta' dożaġġ ta' Piasky abbażi tal-piż tal-ġisem

Piż tal-ġisem	≥ 40 kg sa < 100 kg	≥ 100 kg
Doża Għolja tal-Bidu		
Jum 1	1 000 mg (għol-vini)	1 500 mg (għol-vini)
Jiem 2, 8, 15, 22	340 mg (taħt il-ġilda)	340 mg (taħt il-ġilda)
Doża ta' manutenzjoni		
Jum 29 u Q4W ^a wara dan	680 mg (taħt il-ġilda)	1 020 mg (taħt il-ġilda)

^a Q4W=kull 4 ġimgħat

L-iskeda tad-dożaġġ tithalla tvarja kull tant fi żmien jumejn mill-jum tal-ghoti skedat (hlief fil-Jum 1 u l-Jum 2). Jekk isehh dan, id-doża sussegwenti għandha tingħata skont l-iskeda regolari.

Tul tat-trattament

Piasky huwa maħsub għal trattament fit-tul sakemm it-twaqqif ta' din il-medicina ma jkunx klinikament indikat (ara sezzjoni 4.4).

Doži ttardjati jew maqbuża

Jekk tinqabeż doża shiha ppjanata ta' Piasky jew parti minnha, id-doża maqbuża jew il-bqija tad-doża ppjanata għandha tingħata malajr kemm jista' jkun qabel il-jum tad-doża skedata li jmiss. Imbagħad id-doża li jmiss għandha tingħata fil-jum tad-dożaġġ regolari skedat. Tihux żewġ doži u tagħtix aktar mid-doża preskritta fl-istess jum biex tpatti għal doża maqbuża.

Modifiki fid-doża

Modifika fid-doża ta' manutenzjoni hija meħtieġa jekk il-piż tal-ġisem tal-pazjent jinbidel b'10% jew aktar biex isir b'mod konsistenti aktar minn jew inqas minn 100 kg matul il-kors tat-trattament (ara Tabella 1 għad-doża rakkomandata). Għalhekk, il-piż tal-ġisem tal-pazjent għandu jiġi mmonitorjat perjodikament u fuq bażi kontinwa, kif xieraq.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena, għalkemm l-esperjenza bi crovalimab f'pazjenti anzjani fl-istudji kliniċi hija limitata (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux rakkomandat agġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied. Crovalimab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment minn moderat għal sever tal-fwied u ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Mhux meħtieġ agġustament fid-doża ta' crovalimab f'pazjenti pedjatriki b'età ta' 12-il sena jew aktar b'piż tal-ġisem ta' ≥ 40 kg. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' crovalimab fi tfal b'età ta' inqas minn 12-il sena u tfal b'piż tal-ġisem ta' < 40 kg għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Piasky jingħata bħala infużjoni ġol-vini (l-ewwel doża) u bħala injezzjoni taħt il-ġilda (doži sussegwenti).

Għoti ġol-vini

Piasky għandu jiġi ppreparat għal għoti ġol-vini bl-użu ta' teknika aseptika xierqa. Piasky għandu jiġi dilwit u mogħti minn professjonist tal-kura tas-saħħa bħala infużjoni ġol-vini fuq medda ta' 60 minuta ± 10 minuti (1 000 mg) jew 90 minuta ± 10 minuti (1 500 mg). Piasky m'għandux jingħata bħala push jew bolus ġol-vini.

Għal istruzzjonijiet dwar id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

L-infużjoni ta' crovalimab tista' tingħata aktar bil-mod jew tiġi interrotta jekk il-pazjent jiżviluppa reazzjoni relatata mal-infużjoni. L-infużjoni għandha titwaqqaf immedjatament jekk il-pazjent ikollu reazzjoni ta' sensittività eċċessiva serja (ara sezzjoni 4.4).

Għoti taħt il-ġilda

Piasky għandu jintuża mhux dilwit u għandu jiġi ppreparat permezz ta' teknika aseptika xierqa. Huwa rrakkomandat li tinjetta Piasky fl-addome. Fl-addome, is-siti tal-injezzjoni għandhom ikunu mibdula ma' kull injezzjoni. L-injezzjonijiet qatt m'għandhom jingħataw go għazz, ċikatriċi, jew żoni fejn il-ġilda tkun tenera, imbengla, ħamra, iebsa, jew mhux intatta.

Għoti mill-pazjent u/jew mill-persuna li tiegħu ħsiebu

Wara taħriġ xieraq fit-teknika tal-għoti ta' injezzjoni taħt il-ġilda, il-pazjent jista' jagħti Piasky lilu nnifsu jew il-persuna li tiegħu ħsieb lill-pazjent tista' tagħti Piasky mingħajr is-sorveljanza ta' professjonist fil-kura tas-saħħa (HCP, healthcare professional) jekk it-tabib li jkun qed jagħti t-trattament jiddetermina li dan huwa xieraq.

Istruzzjonijiet komprensivi għall-għoti ta' Piasky huma mogħtija fl-aħħar parti tal-Fuljett ta' Tagħrif.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Pazjenti b'infezzjoni li għadha m'għaddietx ikkawżata minn *Neisseria meningitidis*.
- Pazjenti li attwalment mhumie x imlaqqma kontra *Neisseria meningitidis* sakemm ma jirċevux trattament profilattiku b'antibijotiċi xierqa sa ġimagħtejn wara t-tilqima (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Infezzjoni serja kkawżata minn meningokokki

Minhabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, l-użu ta' crovalimab jista' jżid is-suxxettibilità tal-pazjent għal infezzjonijiet ikkawżati minn meningokokki (settiċemija u/jew meningite). Każijiet ta' infezzjonijiet/sepsis serji jew fatali kkawżati minn meningokokki ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'inibituri tal-komplement terminali, li huwa effett tal-klassi magħruf.

Infezzjoni kkawżata minn meningokokki tista' ssir ta' theddida għall-ħajja jew fatali malajr jekk ma tiġix rikonoxxuta u ttrattata kmieni. Biex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni, il-pazjenti kollha għandhom jiġu mlaqqma b'vaċċin tetravalenti kontra l-meningokokki mill-inqas ġimagħtejn qabel ma jirċievu l-ewwel doża ta' crovalimab. Jekk ikun indikat trattament immedjat b'crovalimab f'pazjent mhux imlaqqam, il-vaċċin meħtieġ għandu jingħata malajr kemm jista' jkun u l-pazjenti għandhom jirċievu antibijotiċi profilattiċi minn meta jibdwew crovalimab sa ġimagħtejn wara t-tilqima. Vaċċini kontra s-serogrupperi A, C, Y, W, u B fejn disponibbli, huma rakkomandati biex jipprevjenu infezzjonijiet bis-serogrupperi ta' meningokokki li ġeneralment huma patoġeniċi. Il-pazjenti għandhom iżommu t-tilqim aġġornat skont il-linji gwida lokali kurrenti għall-użu tat-tilqim. Jekk il-pazjent ikun qed jinqaleb minn trattament b'inibitur tal-komplement terminali ieħor, it-tobba għandhom jivverifikaw li t-tilqim kontra l-meningokokki huwa kurrenti skont il-linji gwida lokali għall-użu tat-tilqim. It-tilqim jista' jattiva s-sistema tal-komplement aktar. B'riżultat ta' dan, pazjenti b'mard medjat mill-komplement, inkluż PNH, jista' jkollhom aggravar temporanju tas-sinjali u s-sintomi tal-marda sottostanti tagħhom, bħall-emolisi. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sintomi tal-marda wara t-tilqim rakkomandat.

It-tilqim jista' ma jkunx biżżejjed biex jipprevjeni infezzjoni kkawżata minn meningokokki. Għandu jiġi kkunsidrat l-użu profilattiku ta' sustanzi antibatterjiċi abbażi ta' gwida lokali. Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali bikrija ta' infezzjoni kkawżata minn meningokokki, evalwati immedjatament jekk ikun hemm suspett ta' infezzjoni, u ttrattati b'antibijotiċi xierqa jekk meħtieġ. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar dawn is-sinjali u sintomi u l-passi li jridu jieħdu biex ifittxu kura medika immedjatament. It-tobba għandhom jiddiskutu l-benefiċċji u r-riskji tat-trattament b'Piaskey mal-pazjenti u jipprovdulhom gwida għall-pazjent/persuna li tiegħu ħsieb lill-pazjent u kard tal-pazjent (ara hawn taħt, "Materjali edukattivi"). Skont l-istruzzjonijiet fit-tfakkiriet ta' kull sena, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jiżguraw li t-tilqim tal-pazjent jinżamm aġġornat.

Infezzjonijiet sistemici oħra

Minhabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, crovalimab irid jingħata b'kawtela lil pazjenti b'infezzjonijiet sistemici attivi. Il-pazjenti jista' jkollhom suxxettibilità akbar għal infezzjonijiet, speċjalment b'*Neisseria* spp. u batterji inkapsulati oħrajn. It-tilqim għall-prevenzjoni ta' infezzjonijiet ikkawżati minn *Streptococcus pneumoniae* u *Haemophilus influenzae* tip b (Hib, *Haemophilus influenzae* type b) għandu jingħata skont il-linji gwida lokali.

Jekk il-linji gwida lokali jobbligaw it-tilqim għall-prevenzjoni ta' infezzjonijiet ikkawżati minn *Streptococcus pneumoniae* u *Haemophilus influenzae* tip b (Hib, *Haemophilus influenzae* type b), dan għandu jsir mill-inqas ġimagħtejn qabel il-pazjent jirċievi l-ewwel doża ta' crovalimab. Jekk ikun indikat trattament immedjat b'crovalimab f'pazjent mhux imlaqqam, il-vaċċin meħtieġ għandu jingħata malajr kemm jista' jkun u l-pazjenti għandhom jirċievu antibijotiċi profilattiċi minn meta jibdwew crovalimab sa ġimagħtejn wara t-tilqima jew skont l-istandard ta' kura lokali, skont liema minnhom ikun l-itwal.

Jekk Piasky jinghata lil pazjenti b'infazzjonijiet sistemici attivi, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' infazzjoni li qed tmur għall-agħar. Il-pazjenti ġew esklużi mill-istudji klinici b'crovalimab jekk dawn kellihom xi infazzjoni sistemika attiva batterjali, virali, jew fungali fi żmien 14-il jum qabel il-bidu tat-trattament.

Il-pazjenti għandhom jinghataw informazzjoni mill-fuljett ta' tagħrif biex iżidu l-għarfien tagħhom dwar is-sinjali u s-sintomi ta' infazzjonijiet serji potenzjali.

Reazzjonijiet tal-kumpless immunitarju tat-Tip III

Il-formazzjoni ta' kumpless immunitarju ssehh f'pazjenti li jaqilbu minn inibitur tal-komplement għal iehor li jintrabat ma' epitopi differenti (ara sezzjoni 4.5). F'xi pazjenti, il-formazzjoni ta' dawn il-kumplessi tista' twassal għal reazzjonijiet medjati minn kumpless immunitarju tat-Tip III, imsejja wkoll reazzjonijiet tal-kumpless immunitarju tat-Tip III. Pazjenti li qatt ma kienu ttrattati qabel b'inibitur ta' C5 jew pazjenti fejn trattament preċedenti b'inibitur ta' C5 ikun tneħħa mill-ġisem (jiġifieri ikunu għaddew mill-inqas 5.5 half-lives tat-trattament preċedenti mill-aħħar doża) mhumie x f'riskju ta' reazzjonijiet tal-kumpless immunitarju tat-Tip III. Studji klinici b'crovalimab irrappurtaw avvenimenti avversi ta' reazzjonijiet medjati minn kumplessi immunitarji tat-Tip III (ara sezzjoni 4.8).

Sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet tal-kumpless immunitarju tat-Tip III osservati fi studji klinici kienu artralgja u disturbi muskuloskeletalici u tat-tessuti konnettivi oħra, raxx u disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda oħra, deni, astenja/gheja, dwejjaq gastrointestinali, uġigh ta' ras u newropatija tal-akżon. Reazzjonijiet tal-kumpless immunitarju tat-Tip III jistgħu jiġu osservati wkoll bħala anormalitajiet tal-kliewi, madankollu dan ma kienx osservat waqt studji klinici b'crovalimab.

Abbażi tal-hin sal-bidu għal reazzjonijiet tal-kumpless immunitarju tat-Tip III osservati fi studji klinici, huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mmonitorjati għall-ewwel 30 gurnata wara li jaqilbu minn eculizumab jew ravulizumab għal crovalimab (jew vice versa) għall-okkorrenza tas-sintomi ta' reazzjonijiet tal-kumpless immunitarju tat-Tip III. Għal reazzjonijiet tal-kumpless immunitarju tat-Tip III hief jew moderati, jista' jiġi kkunsidrat l-għoti ta' trattament sintomatiku (eż. kortikosteroidi topici, medicini antistamini, medicini kontra d-deni, u/jew analgeziċi). Għal reazzjonijiet severi, terapija orali jew parenterali b'kortikosteroidi tista' tinbeda u tinnaqqas gradwalment kif indikat klinikament.

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni u l-injezzjoni

L-għoti ta' crovalimab jista' jikkawża reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni jew reazzjonijiet sistemici relatati mal-injezzjoni, skont ir-rotta tal-għoti. Dawn jistgħu jinkludu reazzjonijiet allergici jew ta' sensitività eċċessiva (inkluża anafilassi) iżda wkoll firxa ta' sintomi oħra bħal uġigh ta' ras jew uġigh fil-muskoli.

F'każ ta' reazzjoni severa relatata mal-infuzjoni wara l-għoti ta' Piasky ġol-vini, it-trattament għandu jiġi interrott u għandha tinghata terapija medika xierqa. F'każ ta' reazzjoni severa relatata mal-injezzjoni wara l-għoti taht il-ġilda jew kwalunkwe incidenza ta' reazzjoni allergika serja wara għoti ġol-vini jew taht il-ġilda, il-pazjenti/persuni li jiehdu hsieb lill-pazjent għandhom ifittxu attenzjoni medika immedjata u għandha tinghata terapija medika xierqa. Il-pazjenti għandhom jikkonfermaw mal-professjonist tal-kura tas-saħħa tagħhom jekk it-trattament bi Piasky jistax jitkompla.

Emolisi serja wara t-twaqqif tat-trattament f'pazjenti b'PNH

F'każ ta' twaqqif ta' Piasky, pazjenti li ma jaqilbux għal trattament iehor għall-PNH għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' emolisi intravaskulari serja, identifikata minn livelli elevati ta' lactate dehydrogenase (LDH), flimkien ma' tnaqqis f'daqqa fid-daqs tal-klonu tal-PNH jew l-emoglobina, jew id-dehra mill-gdid ta' sintomi bħal gheja, emoglobinurja, uġigh addominali, qtugħ ta' nifs (dispnea), avvenimenti vaskulari avversi maġġuri (inkluż trombozi), disfaġġa, jew disfunzjoni erettili. Jekk isehhu sinjali u sintomi ta' emolisi wara t-twaqqif, inkluża zieda fl-LDH, wiehed għandu jikkunsidra li jerga' jibda trattament xierqa.

Immunogenicità li twassal għal telf ta' esponiment u effikaċja

Il-pazjenti jistgħu jiżviluppaw antikorpi kontra l-mediċina (ADAs, anti-drug antibodies) li jistgħu jinterferixxu mal-esponiment ta' crovalimab. L-iżvilupp ta' ADAs jista' jwassal għal telf ta' esponiment ta' crovalimab, li sussegwentement jista' jirriżulta f'telf ta' effikaċja ta' crovalimab. Telf ta' effikaċja u telf ta' esponiment li jirriżultaw mill-iżvilupp ta' ADA kienu osservati f'pazjenti ttrattati b'crovalimab fi studji kliniċi. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'mod regolari għal sinjali kliniċi ta' telf ta' esponiment u effikaċja, inkluża emolisi intravaskulari serja. F'każ ta' emolisi intravaskulari serja persistenti minkejja trattament konformi b'crovalimab, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati fil-pront biex tiġi evalwata l-etjoloġija u għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà ta' żvilupp ta' ADAs li jwassal għal telf ta' esponiment u effikaċja. Għandha ssir valutazzjoni tal-benefiċċji kontra r-riskji tat-tkomplija ta' crovalimab u għandha tiġi kkunsidrata bidla għal terapija alternattiva. Pazjenti/persuni li jiehdu hsieb lill-pazjent għandhom jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk il-pazjent jiżviluppa sinjali ta' PNH li qed taggrava. Ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1.

Materjali edukattivi

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha li huma mistennija li jippreskrivu, jużaw, jew jissorveljaw l-ghoti ta' Piasky iridu jiżguraw li jkunu rċevew u jkunu familjari mal-gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa se jirċievu tfakkira ta' kull sena biex jiżguraw li t-tilqim tal-pazjent jinżamm aġġornat. Dawk li jippreskrivu jridu jispjegaw u jiddiskutu l-benefiċċji u r-riskji tat-terapija b'Piasky mal-pazjent u/jew mal-persuni li jiehdu hsiebu, u jiżguraw li jiġu pprovduti l-gwida għall-pazjent/persuna li tiehu hsieb lill-pazjent u l-kard tal-pazjent.

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jagħtu istruzzjonijiet lill-pazjenti u/jew lill-persuni li jiehdu hsiebhom biex dejjem iġorru l-kard tal-pazjent magħhom bl-informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi ewlenin ta' infezzjonijiet ikkawżati minn meningokokki u reazzjonijiet allergiċi severi, u biex ifittxu kura medika ta' emerġenza jekk ikollhom sintomi ta' infezzjonijiet ikkawżati minn meningokokki u/jew reazzjonijiet allergiċi severi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Crovalimab u inibituri ta' C5 ohra jintrabtu ma' epitopi differenti fuq C5 b'tali mod li jistgħu jiffurmaw kumplessi immunitarji magħmulin mill-antikorpi mġhaqqa permezz ta' C5 meta t-tnejn ikunu preżenti fiċ-ċirkolazzjoni. Dawn il-kumplessi immunitarji, imsejha wkoll kumplessi ta' mediċina-mira-mediċina (DTDCs, drug-target-drug complexes), jistgħu jinkludu unità waħda jew aktar ta' C5 marbuta kemm ma' crovalimab kif ukoll ma' inibitur ta' C5 ieħor u huma mistennija li jitnehhew fi żmien ta' bejn wiehded u ieħor 8 ġimgħat (f'każ ta' eculizumab). Il-kumplessi immunitarji jistgħu jitnehhew wara tul ta' żmien itwal f'każ ta' bidla minn inibituri ta' C5 b'half-life estiza bħal ravulizumab. F'xi pazjenti, il-formazzjoni ta' dawn il-kumplessi twassal għal reazzjonijiet tal-kumpless immunitarju tat-Tip III (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). F'pazjenti li jaqilbu minn terapija b'inibitur ta' C5 ieħor, hija osservata żieda temporanja fit-tnehhija minhabba l-formazzjoni tal-kumplessi immunitarji, li twassal għal eliminazzjoni aktar mġhaġġla ta' crovalimab. Madankollu, din iż-żieda temporanja fit-tnehhija mhix klinikament rilevanti u ma teħtieġx aġġustament fid-doża f'pazjenti li jaqilbu minn inibitur ta' C5 ieħor.

Ma twettaq l-ebda studju ddedikat dwar l-interazzjonijiet.

Crovalimab mhux mistenni li juri interazzjonijiet farmakokinetiċi ma' prodotti mediċinali ohra li jinterferixxu mal-enzimi metabolizzanti taċ-ċitokromu P450 (CYP), peress li l-mogħdijiet ta' tnehhija tal-immunoglobulini G (IgGs, immunoglobulins G) huma differenti minn dawk ta' molekuli zġhar.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' crovalimab f'nisa tqal.

Studji f'annimali ma jurux effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-IgG uman huwa magħruf li jgħaddi mill-plaċenta wara l-ewwel trimestru tat-tqala. Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, crovalimab potenzjalment jista' jikkawża inibizzjoni tal-komplement terminali fiċ-ċirkolazzjoni tal-fetu.

Għalhekk, l-użu ta' Piasky jista' jiġi kkunsidrat fin-nisa tqal meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'crovalimab minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddigh

Mhux magħruf jekk crovalimab jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. IgG1 uman huwa magħruf li jitneħħa fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija li qed tiġi mreddgħa mhux eskluż.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Piasky, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-omm.

Fertilità

M'hemm l-ebda data klinika disponibbli dwar l-effett ta' crovalimab fuq il-fertilità tal-bniedem. Data mill-annimali minn studji dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti ma wriet l-ebda effett fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel jew tan-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Piasky m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati kienu reazzjoni medjata mill-kumpless immunitarju tat-Tip III (18.9% f'pazjenti li qalbu minn trattament b'inibitur ta' C5 ieħor għal crovalimab), infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq (18.6 %), deni (13.5%), uġiġħ ta' ras (10.9%) u reazzjoni relatata mal-infużjoni (10.2%). L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni osservati kienu reazzjoni medjata mill-kumpless immunitarju tat-Tip III (4.0% f'pazjenti li qalbu minn trattament b'inibitur ta' C5 ieħor għal crovalimab) u pulmonite (1.5%).

Ir-riżultati tas-sigurtà mill-44 pazjent fl-istudju COMPOSER fejn it-tul medjan tat-trattament kien ta' 4.69 snin (medda: 0.4 - 6.3 snin) ma żvelaw l-ebda thassib addizzjonali dwar is-sigurtà assoċjat mal-użu fit-tul ta' crovalimab.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà ta' crovalimab f'pazjenti b'PNH ġiet evalwata fi tliet studji ta' Fażi III, COMMODEORE 2 (BO42162), COMMODEORE 3 (YO42311), u COMMODEORE 1 (BO42161), u fi studju wieħed ta' Fażi I/II (COMPOSER, BP39144).

Tabella 2 telenka r-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni mal-użu ta' crovalimab f'analizi miġbura ta' 393 pazjent irreġistrat fl-istudji tal-Fażi III, sakemm ma jkunx iddikjarat mod

iehor. It-tul medjan tat-trattament għal crovalimab ibbażat fuq l-analiżi miġbura ta' 393 pazjent kien ta' 64 ġimgħa (medda: 0.1-136.4 ġimgħat).

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA. Il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari ħafna ($< 1/10\,000$). F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 2: Sommarju ta' reazzjonijiet avversi li jsehhu f'pazjenti ttrattati bi Piaskey

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Reazzjonijiet avversi (MedDRA)	Kategorija tal-frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq	Komuni ħafna
	Pulmonite	Komuni
	Infezzjoni fil-Passaġġ Respiratorju	
	Infezzjoni fil-Passaġġ tal-Awrina	
	Nażofaringite	
	Sepsis	Mhux komuni
	Xokk settiku	
	Batterimja	
	Pajelonefrite	
Disturbi fis-sistema immunitarja	Reazzjoni medjata mill-kumpless immunitarju tat-Tip III*	Komuni ħafna
	Sensittività eċċessiva	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġigh ta' ras	Komuni ħafna
Disturbi gastrointestinali	Uġigh addominali	Komuni
	Dijarea	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx	Komuni
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġija	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni	Komuni ħafna
	Astenja	Komuni
	Gheja	
	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	Mhux komuni
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjoni relatata mal-infużjoni	Komuni ħafna
	Reazzjoni relatata mal-injezzjoni	Komuni

*Reazzjoni medjata mill-kumpless immunitarju tat-Tip III (imsejha wkoll reazzjoni tal-kumpless immunitarju tat-Tip III) hija limitata għal pazjenti li jaqilbu minn inibitur ta' C5 iehor għal crovalimab jew minn crovalimab għal inibitur ta' C5 iehor. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet tal-kumpless immunitarju tat-Tip III hija rrapportata għal sottogrupp ta' N=201 pazjent li qalbu minn trattament b'inibitur ta' C5 iehor għal crovalimab, bir-rati ta' inċidenza jiġu kkalkulati bl-użu ta' dawn l-N=201 pazjent bhala d-denominatur. Ara isfel.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet tal-kumpless immunitarju tat-Tip III (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)

Matul l-istudji ta' Fażi III, 19.4% (39 minn 201) tal-pazjenti li qalbu minn trattament b'eculizumab jew ravulizumab għal crovalimab kellhom reazzjoni tal-kumpless immunitarju tat-Tip III (irrapportata bhala reazzjoni medjata mill-kumpless immunitarju tat-Tip III). Minn dawn id-39 pazjent, 2 pazjenti

esperjenzaw it-tieni reazzjoni tal-kumpless immunitarju tat-Tip III wara li waqqfu crovalimab u qalbu għal ravulizumab. L-aktar sinjali u sintomi komuni li ġew irrappurtati kienu artralġja u raxx, u sintomi oħra rrappurtati jinkludu deni, uġiġħ ta' ras, mijalġja, uġiġħ addominali, astenja/għeja u newropatija tal-akżon. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' reazzjoni tal-kumpless immunitarju tat-Tip III f'pazjenti li qalbu minn trattament b'eculizumab jew ravulizumab għal crovalimab kien ta' 1.6 ġimġhat (medda: 0.7 - 4.4 ġimġhat), b'5.1% tal-pazjenti (2 minn 39) jesperjenzaw reazzjoni tal-kumpless immunitarju tat-Tip III bi żmien għall-bidu li qabeż l-4 ġimġhat. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' reazzjoni tal-kumpless immunitarju tat-Tip III kienu temporanji b'tul medjan ta' 1.7 ġimġhat (medda 0.4 – 34.1 ġimġha). Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom avveniment ta' Grad 1 jew 2 (23 minn 39 pazjent), b'avvenimenti ta' Grad 3 jaffettwaw 8% (16 minn 39) tal-pazjenti ttrattati b'crovalimab li qalbu minn eculizumab jew ravulizumab. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti għaddew mingħajr l-ebda bidla fit-trattament b'crovalimab waqt l-istudju.

Fl-istudju COMPOSER, fost 26 pazjent li qalbu minn eculizumab għal crovalimab, 2 pazjenti rrappurtaw avveniment avvers kull wieħed ta' reazzjoni tal-kumpless immunitarju tat-Tip III. Dawn l-avvenimenti kienu hfief/moderati u ma kinux serji. Pazjent wieħed iehor żviluppa reazzjoni tal-kumpless immunitarju tat-Tip III hafifa wara li waqqaf crovalimab u qaleb għal inibitur ta' C5 differenti.

Immunogeniċità

Matul żewġ studji ta' Fażi III fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali (COMMODORE 1 u COMMODORE 2) u studju wieħed ta' Fażi III bi grupp wieħed (COMMODORE 3), l-istat ta' ADA seta' jiġi evalwat fi 392 pazjent. Minn dawn it-392 pazjent, 118 (30.1%) kienu pożittivi għal ADA. Ma kinux osservati differenzi fir-rati ta' reazzjonijiet avversi tipikament assoċjati mal-immunogeniċità (bħal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, jew sensitività eċċessiva) bejn pazjenti pożittivi għal ADA u dawk negattivi għal ADA (ara sezzjoni 5.1).

Immunogeniċità li twassal għal telf ta' esponiment u effikaċja

Il-pazjenti jistgħu jiżviluppaw ADAs li jistgħu jinterferixxu mal-esponiment ta' crovalimab. Minn 392 pazjent evalwat għall-istat tal-ADA, telf parzjali jew sħiħ tal-esponiment assoċjat mal-bidu tal-ADA kien osservat fi 23 pazjent (5.9%); fosthom, 17 (4.3%) kellhom telf tal-attività farmakoloġika li sehhet flimkien ma' telf ta' esponiment u b'telf tal-effikaċja, li jiġi osservat bħala telf sostnut tal-kontroll tal-emolisi f'7 pazjenti (1.8%).

F'każ ta' sinjali kliniċi ta' telf tal-effikaċja, wieħed għandu jfittex evalwazzjoni fil-pront minn professjonist tal-kura tas-saħħa (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni u l-Injezzjoni

Matul l-istudji ta' Fażi III, 10.2% tal-pazjenti li kienu ttrattati b'crovalimab kellhom reazzjoni relatata mal-infużjoni. L-aktar sinjali u sintomi komuni li ġew irrappurtati kienu uġiġħ ta' ras (7.1%), raxx (0.8%), sturdament (0.8%), uġiġħ addominali (0.5%), eritema (0.5%), dardir (0.5%), deni (0.5%), u parasteżija (0.3%). L-avvenimenti kollha rrappurtati kienu ta' Grad 1-2.

Matul l-istudji ta' Fażi III, 8.4% tal-pazjenti li kienu ttrattati b'crovalimab kellhom reazzjoni relatata mal-injezzjoni. L-aktar sinjali u sintomi komuni li ġew irrappurtati kienu wġiġħ ta' ras (2.5%), eritema fis-sit tal-injezzjoni (1.0%), uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni (1.0%), u raxx fis-sit tal-injezzjoni (1.0%). Il-maġġoranza tal-avvenimenti kienu ta' Grad 1-2.

Infezzjonijiet b'batterji inkapsulati

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, l-użu ta' crovalimab potenzjalment jista' jżid ir-riskju ta' infezzjonijiet, partikolarment infezzjonijiet ikkawżati minn batterji inkapsulati inklużi *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipi A, C, W, Y, u B, u *Haemophilus influenzae* (ara sezzjoni 4.4).

Matul l-istudji ta' Fażi III, l-infezzjonijiet b' batterji inkapsulati li ġew irrappurtati kienu *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (mhux speċifikata mod ieħor), *Haemophilus influenzae* u *Neisseria subflava*, bl-aħħar waħda li kkawżat avveniment avvers ta' batterimja f'pazjent.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi 12-il pazjent pedjatriku b'PNH b'piż tal-ġisem ta' ≥ 40 kg (b'età ta' 13-17-il sena) inkluzi fl-istudji COMMODORE 1, COMMODORE 2 u COMMODORE 3, il-profil tas-sigurtà deher simili għal dak osservat f'pazjenti adulti b'PNH. Ir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' crovalimab li kienu rrappurtati f'pazjenti pedjatriki b'PNH huma infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq (16.7%), infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina (16.7%), għeja (16.7%), deni (16.7%), uġiġħ ta' ras (8.3%), reazzjoni relatata mal-infużjoni (8.3%) u reazzjoni relatata mal-injezzjoni (8.3%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jingħata trattament sintomatiku xieraq.

5 PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, Inibituri tal-komplement, Kodiċi ATC: L04AJ07

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Crovalimab huwa antikorp monoklonali rikombinanti umanizzat ibbażat fuq l-immunoglobulina G1 (IgG1, immunoglobulin G1) li jingħaqad speċifikament b'affinità għolja mal-komponent 5 (C5, component 5) tas-sistema tal-komplement, u jinibixxi l-qsim tiegħu f'C5a u C5b u b'hekk jipprevjeni l-formazzjoni tal-kumpless tal-attakk tal-membrana (MAC, membrane attack complex). Crovalimab jikkawża inibizzjoni tal-attività tal-komplement terminali. F'pazjenti b'PNH, crovalimab jinibixxi l-emolisi intravaskulari medjata mill-komplement terminali.

Effetti farmakodinamiċi

Fi studji kliniċi b'pazjenti li għandhom PNH, ġiet osservata inibizzjoni dipendenti fuq il-konċentrazzjoni tal-attività tal-komplement terminali wara trattament b'crovalimab. L-inibizzjoni tal-attività tal-komplement terminali (CH50 kif imkejla permezz ta' Immunoassaġġ tal-Liposomi [LIA, Liposome Immunoassay]) inkisbet immedjatament sa tmiem l-infużjoni inizjali ta' crovalimab u ġeneralment kienet sostnuta matul it-trattament b'crovalimab. B'mod simili, il-konċentrazzjonijiet medji ta' C5 ħieles naqsu għal livelli baxxi (< 0.0001 g/L) meta mqabbla mal-linja bażi u baqgħu baxxi matul il-perjodu ta' trattament.

Il-livelli ta' C5 ħieles u CH50 kienu simili bejn pazjenti pedjatriki u adulti ttrattati b'crovalimab.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' crovalimab f'pazjenti b'PNH ġew evalwati fi studju ta' Fażi III dwar in-nuqqas ta' inferjorità (COMMODORE 2, BO42162) u appoġġjati minn evidenza klinika minn żewġ studji addizzjonali ta' Fażi III (COMMODORE 3, YO42311 u COMMODORE 1, BO42161).

Fl-istudji kollha ta' Fażi III, il-pazjenti kienu meħtieġa li jkunu mlaqqma kontra *Neisseria meningitidis*, jew fi żmien 3 snin qabel il-bidu tat-trattament jew fi żmien 7 ijiem wara l-bidu tat-trattament b'crovalimab. Pazjenti mlaqqma fi żmien ġimagħtejn qabel il-bidu ta' crovalimab jew wara l-bidu tat-trattament tal-istudju rċewew antibijotiċi profilattiċi xierqa minn meta bdew Piaskey sa mill-inqas ġimagħtejn wara t-tilqim (ara sezzjoni 4.4 għal twissijiet u prekawzjonijiet relatati ma' infezzjoni serja kkawżata minn meningokokki). Pazjenti bi storja medika ta' infezzjoni kkawżata minn *Neisseria meningitidis* fis-6 xhur qabel saret l-eżaminazzjoni tal-bidu u sal-ewwel għoti tal-medicina tal-istudju ġew esklużi.

Il-pazjenti kienu esklużi wkoll jekk kellhom storja medika ta' trapjant alloġeniku tal-mudullun.

Crovalimab inġhata fi studji ta' Fażi III skont id-doża rakkomandata deskritta fis-sezzjoni 4.2. Dożi ta' salvataġġ ta' 340 mg ta' crovalimab mogħtija ġol-vini kienu permessi abbażi tal-ġudizzju tal-investigaturi jekk pazjent kellu sinjali u sintomi ta' PNH; madankollu, dawn l-istudji ma kinux maħsuba biex jevalwaw l-impatt ta' dożaġġ ta' salvataġġ fuq l-effikaċja ta' crovalimab. Eculizumab inġhata skont l-informazzjoni lokali dwar l-għoti bir-riċetta tat-tabib, jew f'pajjiż mingħajr aċċess għal eculizumab kummerċjali (COMMODORE 2), eculizumab 600 mg inġhata ġol-vini darba kull ġimgħa għall-ewwel 4 ġimgħat, segwit minn 900 mg kull ġimagħtejn wara dan. Dożi ta' salvataġġ ta' eculizumab ma kinux permessi fl-istudju.

L-istudji ta' Fażi III kienu jikkonsistu f'perjodu ta' trattament primarju ta' 24 ġimgħa, u wara l-pazjenti kellhom l-għażla li jkomplu/jaqilbu għal crovalimab f'perjodu ta' estensjoni.

Studju f'pazjenti b'PNH li qatt ma rċewew inibitur tal-komplement qabel

COMMODORE 2 (Studju BO42162)

COMMODORE 2 kien studju kliniku ta' Fażi III, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, ikkontrollat b'sustanza attiva, u b'aktar minn ċentru wieħed maħsub biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' crovalimab meta mqabbel ma' eculizumab f'pazjenti b'PNH li ma kinux ittrattati qabel b'inibitur tal-komplement. 204 pazjenti (piż tal-ġisem ta' ≥ 40 kg), intgħażlu b'mod każwali 2:1 biex jirċievu jew crovalimab ($n = 135$) jew eculizumab ($n = 69$). Barra dan, l-istudju dahhal ukoll 6 pazjenti pedjatriċi (b'età ta' < 18 -il sena u b'piż tal-ġisem ta' ≥ 40 kg) fi grupp deskrittiv biex jirċievu crovalimab (ara sezzjoni 5.1). Pazjenti eliġibbli kellhom attività tal-marda għolja meta saret l-eżaminazzjoni tal-bidu, murija minn livell ta' LDH ta' $\geq 2 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal) u mill-preżenza ta' sinjal jew sintomu wieħed jew aktar relatat(i) ma' PNH fl-aħħar 3 xhur: għeja, emoglobinurja, uġiġħ addominali, qtugħ ta' nifs (dispnea), anemija (emoglobina < 10 g/dL), storja medika ta' avveniment vaskulari avvers maġġuri (inkluża trombożi), disfagġja, jew disfunzjoni erettili; jew storja medika ta' trasfużjoni ta' ċelluli ħomor tad-demmi ippakkjati (pRBC, packed red blood cells) minhabba PNH.

L-għażla b'mod każwali kienet stratifikata skont l-aktar valur reċenti ta' LDH (≥ 2 sa $\leq 4 \times$ ULN, jew $> 4 \times$ ULN) u mill-istorja medika ta' trasfużjoni (0, > 0 sa ≤ 6 , jew > 6 unitajiet ta' pRBC mogħtija fi żmien 6 xhur qabel l-għażla b'mod każwali); il-kategoriji ta' stratifikazzjoni rispettivi kienu bbilanċjati fil-gruppi ta' trattament.

Id-demografika u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju li ntgħażlet b'mod każwali ġeneralment kienu bbilanċjati bejn il-gruppi ta' trattament u huma ppreżentati fit-Tabella 3.

Tabella 3: Id-demografika u l-karatteristiċi fil-linja bażi għal COMMODORE 2 (popolazzjoni li ntgħażlet b'mod każwali)

Parametri	Crovalimab (N= 135)	Eculizumab (N= 69)
Età (snin) meta saret id-dijanżosi ta' PNH Medja (SD) Medjan (Medda)	35.8 (15.5) 31.0 (11.5 – 74.7)	37.4 (16.4) 32.1 (11.2 - 76.8)
Età (snin) fl-ewwel għoti tat-trattament tal-istudju* Medja (SD) Medjan (Medda) < 18-il sena (n, %) 18 – 64 sena (n, %) ≥ 65 sena (n, %)	40.5 (15.2) 36.0 (18 – 76) 0 122 (90.4%) 13 (9.6%)	41.9 (16.0) 38.0 (17 – 78) 2 (2.9%) 58 (84.1%) 9 (13.0%)
Piż 40 – < 100 kg (n, %) ≥ 100 kg (n, %)	131 (97.0%) 4 (3.0%)	66 (95.7%) 3 (4.3%)
Sess tal-persuna Irġiel (n, %) Nisa (n, %)	77 (57.0%) 58 (43.0%)	35 (50.7%) 34 (49.3%)
Livelli ta' LDH fil-linja bażi (x ULN) Medjan (Medda)	7.0 (2.0 - 16.3)	7.7 (2.0 - 20.3)
Storja medika ta' trasfużjonijiet ta' pRBC fit-12-il xahar qabel l-eżaminazzjoni tal-bidu Iva (n, %)	103 (77.4%)	50 (73.5%)
Unitajiet ta' pRBC trasfużi fit-12-il xahar qabel l-eżaminazzjoni tal-bidu Medjan (Medda)	3.8 (0 - 43.5)	3.0 (0 - 41.0)
Daqs totali tal-klonu tal-granuloċiti ta' PNH (%) Medjan (Medda)	91.4 (5.8 - 100)	93.6 (6.8 - 99.9)
Daqs totali tal-klonu tal-monoċiti ta' PNH (%) Medjan (Medda)	90.9 (42.5 - 99.9)	95.1 (41.5 - 99.9)
Daqs totali tal-klonu tal-eritroċiti ta' PNH (%) Medjan (Medda)	25.3 (3.5 - 96.0)	44.6 (0.1 – 88.9)
Livelli tal-emoglobina fil-linja bażi (g/L) Medjan (IQR)	85.0 (77.0 - 93.0)	87.0 (81.0 - 97.0)
Storja medika ta' anemija aplastika Iva (n, %)	53 (39.3%)	26 (37.7%)
Storja medika ta' sindrome majelodisplastiku Iva (n, %)	6 (4.4%)	6 (8.7%)
Storja medika ta' Avveniment Vaskulari Avvers Maġġuri (MAVE, Major Adverse Vascular Event) Iva (n, %)	21 (15.6%)	10 (14.5%)
Prodotti mediċinali fil-linja bażi** Antikoagulanti (n, %) Sterojdi (n, %) Terapija immunosoppressiva (n, %)	35 (25.9%) 46 (34.1%) 23 (17.0%)	17 (24.6%) 25 (36.2%) 13 (18.8%)

Parametri	Crovalimab (N= 135)	Eculizumab (N= 69)
Sinjali jew sintomi relatati ma' PNH fi żmien 3 xhur qabel l-eżaminazzjoni tal-bidu		
Ugħigh addominali	21 (15.6%)	11 (15.9%)
Anemija	109 (80.7%)	57 (82.6%)
Disfaġja	8 (5.9%)	2 (2.9%)
Disfunzjoni erettili	13 (9.6%)	4 (5.8%)
Għeja	113 (83.7%)	63 (91.3%)
Emoglobinurja	79 (58.5%)	45 (65.2%)
MAVE (inkluża Trombozi)	9 (6.7%)	5 (7.2%)
Qtugħ ta' Nifs (Dispnea)	29 (21.5%)	14 (20.3%)

Nota: IQR = interquartile range (firxa interkwartili).

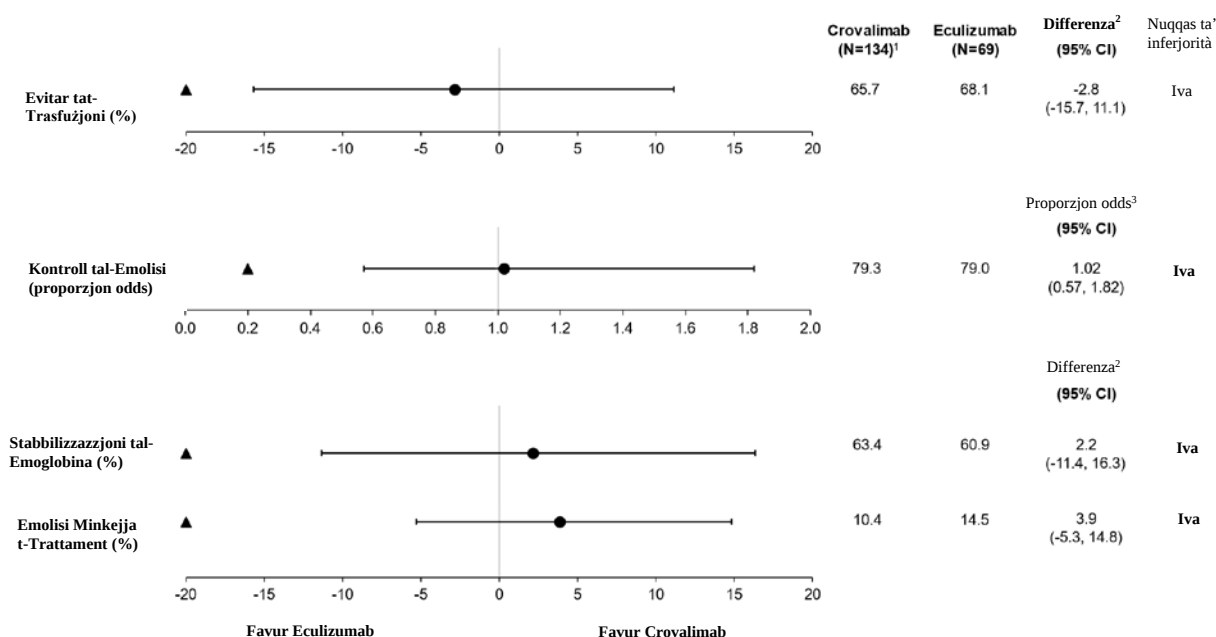
* Żewġ pazjenti adolexxenti (it-tnejn b'età ta' 17-il sena) intgħażlu b'mod każwali għal-grupp ta' eculizumab qabel il-ftuħ tal-grupp pedjatriku deskrittiv separat. Iż-żewġ pazjenti qalbu għal crovalimab fil-perjodu ta' estensjoni wara li spiċċaw il-perjodu ta' trattament primarju; pazjent wiehed kien għadu ta' < 18-il sena, filwaqt li l-pazjent l-iehor kien għalaq 18-il sena fi żmien l-ewwel trattament b'crovalimab. Ara hawn taht "Popolazzjoni pedjatrika"

**Jinkludu prodotti mediċinali li nb dew qabel il-bidu tat-trattament tal-istudju, u kienu twaqqfu qabel jew kienu għadhom jingħataw meta nbeda t-trattament tal-istudju.

L-għan primarju tal-istudju kien li jevalwa l-effikaċja ta' crovalimab meta mqabbel ma' eculizumab, abbażi tal-valutazzjoni ta' nuqqas ta' inferjorità (NI, non-inferiority) tal-punti finali koprimarji li ġejjin: kontroll tal-emolisi, imkejjel mill-proporzjon medju ta' pazjenti b'LDH ta' $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ minn Ġimgħa 5 sa Ġimgħa 25; u l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu evitar tat-trasfużjoni, definiti bħala pazjenti li ma kellhomx trasfużjoni ta' pRBC, mil-linja bażi sa Ġimgħa 25. Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu jinkludu l-proporzjon ta' pazjenti b'emolisi minkejja t-trattament, il-proporzjon ta' pazjenti b'emoglobina stabbilizzata, u l-bidla fl-għeja (imkejla permezz tal-iskala FACIT [Valutazzjoni Funzjonali tat-Terapija għal Mard Kroniku, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*]-Għeja) mil-linja bażi sa Ġimgħa 25.

Crovalimab ma kienx inferjuri meta mqabbel ma' eculizumab kemm għall-punti finali koprimarji tal-kontroll tal-emolisi u l-evitar tat-trasfużjoni kif ukoll għall-punti finali sekondarji tal-istabbilizzazzjoni tal-emoglobina u l-preżenza ta' emolisi minkejja t-trattament (Figura 1). Il-Figura 2 turi l-proporzjon ta' pazjenti b'LDH ta' $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ mil-linja bażi sa Ġimgħa 25.

Figura 1: Riżultati tal-punt finali koprimarju u sekondarju f'(COMMODORE 2, popolazzjoni tal-analiżi primarja)



Nota: It-triangoli jindikaw il-margini ta' nuqqas ta' inferjorità, u ċ-ċrieki jindikaw stimi tal-punt.

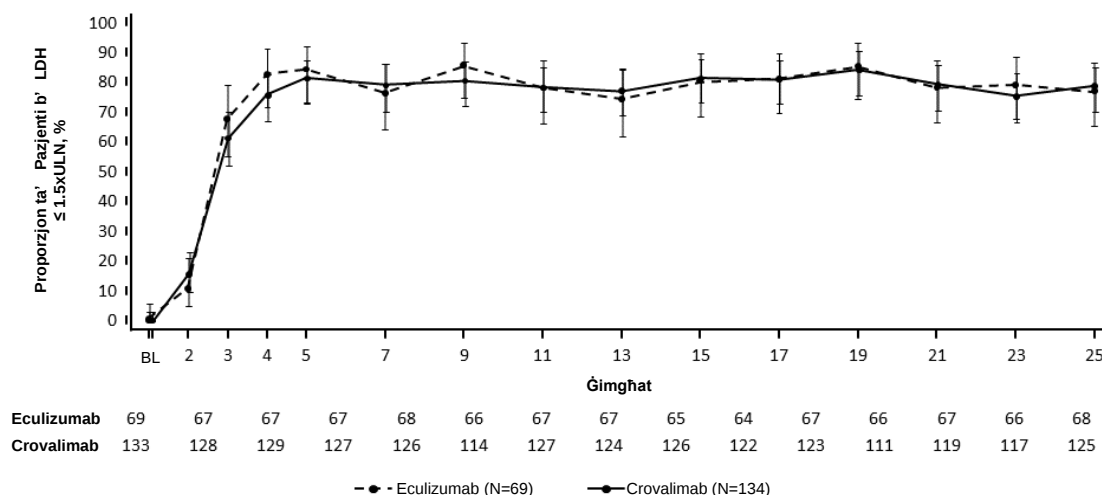
CI = confidence interval (intervall ta' kunfidenza);

¹ Pazjent wiehed li ntgħażel b'mod każwali għal crovalimab ma kellux LDH wara l-linja bażi u ma kienx inkluz fl-analiżi primarja tal-effikaċja.

² Għall-Evitar tat-Trasfużjoni u l-Istabbilizzazzjoni tal-Emoglobina, id-differenza hija kkalkulata bħala differenza ppeżata ta' crovalimab nieqes eculizumab. Għall-Emolisi Minkejja t-Trattament, id-differenza hija kkalkulata bħala differenza ppeżata ta' eculizumab nieqes crovalimab.

³ Il-proporzjon tal-odds ikkalkulat bħala l-odds għal crovalimab diviż bl-odds għal eculizumab

Figura 2: Proporzjon ta' pazjenti b'LDH ≤ 1.5 × ULN mil-linja bażi sa Ġimgha 25, b'CI ta' 95% (COMMODORE 2, popolazzjoni tal-analiżi primarja)



Studji f'pazjenti b'PNH li qabel kienu ttrattati b'terapija b'inibitur ta' C5 tal-komplement

COMMODORE 1 (Studju BO42161) - pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali li qalbu minn trattament b'eculizumab

COMMODORE 1 kien studju kliniku ta' Fażi III, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, ikkontrollat b'sustanza attiva u b'aktar minn ċentru wiehed li evalwa s-sigurtà, il-farmakodinamika, il-

farmakokinetika u l-effikaċja esploratorja ta' crovalimab f'pazjenti li qalbu minn terapija b'inibitur ta' C5 tal-komplement iehor. L-għan primarju ta' dan l-istudju kien li tiġi evalwata s-sigurtà (ara sezzjoni 4.8). Disgħa u tmenin pazjent kienu ntgħażlu b'mod każwali 1:1 biex jirċievu jew crovalimab (n = 45) jew eculizumab (n = 44). Il-pazjenti kienu eliġibbli biex jinkitbu fil-gruppi bl-għażla tal-pazjenti b'mod każwali jekk kienu qed jaqilbu minn dożi approvati ta' eculizumab u kellhom kontroll tal-emolisi waqt l-eżaminazzjoni tal-bidu, definit minn livell ta' LDH ta' $\leq 1.5 \times \text{ULN}$. Il-pazjenti kienu esklużi jekk kellhom Avveniment Vaskulari Avvers Maġġuri (MAVE, Major Adverse Vascular Event) fis-6 xhur ta' qabel l-ewwel għoti tal-medicina tal-istudju. L-għażla b'mod każwali kienet stratifikata skont l-istorja medika ta' trasfużjoni tal-pazjent (skont jekk il-pazjent irċevix trasfużjoni ta' pRBCs fit-12-il xahar ta' qabel l-għażla b'mod każwali).

Id-demografika u l-karatteristiċi fil-linja bażi tal-popolazzjoni tal-istudju li ntgħażlu b'mod każwali kienu bbilanċjati bejn il-gruppi ta' trattament. Il-valur medjan tal-LDH fil-linja bażi kien ta' $1.01 \times \text{ULN}$ (medda: 0.6-1.7) għal crovalimab u $0.96 \times \text{ULN}$ (medda: 0.7-1.9) għal eculizumab. Il-proporzjon ta' pazjenti bi storja medika ta' trasfużjonijiet fit-12-il xahar qabel l-eżaminazzjoni tal-bidu kien ta' 22.7% fil-grupp ta' crovalimab u ta' 25% fil-grupp ta' eculizumab, b'medja (SD) ta' 1.6 (3.7) u 2.3 (5.4) unitajiet ta' pRBC trasfużi fil-gruppi ta' crovalimab u eculizumab rispettivament. Id-daqsijiet medjani tal-klonu tal-PNH fil-linja bażi (medda) għat-total ta' eritrociti, monociti, u granuloċiti għall-grupp ta' crovalimab kontra l-gruppi ta' eculizumab huma kif ġej: 44.6% (2.6 - 100) kontra 54.2% (1.3 - 100), 88.6% (13.8 - 100) kontra 96.4% (7.6 - 99.9), u 88.1% (5.2 - 100), kontra 95.7% (7.9 - 99.9), rispettivament.

Minn 89 pazjent li ntgħażel b'mod każwali, l-effikaċja kienet evalwata b'mod esploratorju f'76 pazjent (n=39 għal crovalimab u n=37 għal eculizumab) li kienu rreġistrati mill-inqas 24 ġimġha qabel id-data ta' meta waqfet tingabar id-data għall-analiżi primarja. B'mod ġenerali, ir-riżultati tal-punti finali esploratorji tal-effikaċja wrew li pazjenti li jaqilbu għal crovalimab minn eculizumab żammew il-kontroll tal-marda. Il-proporzjon medju ta' pazjenti li żammew il-kontroll tal-emolisi mil-linja bażi sa matul Ġimġha 25 kien ta' 92.9% [CI ta' 95%: 86.6, 96.4] għal pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal crovalimab u ta' 93.7% [CI ta' 95%: 87.3, 97.0] għal pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal eculizumab. Evitar tat-trasfużjoni kien osservat f'79.5% [CI ta' 95%: 63.1, 90.1] tal-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwal għal crovalimab u fi 78.4% [CI ta' 95%: 61.3, 89.6] tal-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwal għal eculizumab.

COMMODORE 1 (Studju BO42161) u COMMODORE 2 (Studju BO42162) - pazjenti klinikament stabbli li qalbu minn trattament iehor

Data ta' sostenn f'pazjenti klinikament stabbli li qalbu minn trattament b'eculizumab giet irrappurtata minn pazjenti f'COMMODORE 1 (25 pazjent li setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja) u f'COMMODORE 2 (29 pazjent li setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja) li kienu ġew ittrattati b'eculizumab għal mill-inqas 24 ġimġha fil-perjodu ta' trattament primarju u li kellhom LDH ta' $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ fil-linja bażi meta qalbu għal crovalimab.

L-effikaċja giet evalwata fil-pazjenti li kellhom mill-inqas 24 ġimġha ta' esponiment għal crovalimab (jew inkella li waqqfu t-trattament qabel ma laħqu l-24 ġimġha ta' trattament). Il-proporzjon medju ta' pazjenti klinikament stabbli li qalbu minn trattament iehor u li żammew il-kontroll tal-emolisi mil-linja bażi ta' meta sar il-qlib sa Ġimġha 25 tal-qlib f'COMMODORE 1 u COMMODORE 2 kien ta' 98.7% [CI ta' 95%: 96.2, 99.5] u 95.3% [CI ta' 95%: 89.5, 97.9]), rispettivament. Evitar tat-trasfużjoni kien osservat fi 80.0% [CI ta' 95%: 58.70, 92.39] u f'86.2% [CI ta' 95%: 67.43, 95.49] tal-pazjenti klinikament stabbli li qalbu minn trattament iehor, rispettivament. Dawn ir-riżultati f'pazjenti klinikament stabbli li qalbu minn trattament b'eculizumab kienu konsistenti mar-riżultati f'pazjenti li kienu ntgħażlu b'mod każwali u li qalbu minn trattament b'eculizumab matul il-perjodu ta' trattament primarju ta' COMMODORE 1.

Barra minn hekk, fil-grupp fejn il-pazjenti ma ntgħāzlux b'mod każwali ta' COMMODORE 1, mid-19-il pazjent klinikament stabbli li qalbu minn trattament b'ravulizumab, 95.8% [CI ta' 95%: 89.11, 98.43] żammew il-kontroll tal-emolisi u 57.9% [CI ta' 95%: 33.97, 78.88] tal-pazjenti evitaw it-trasfużjoni mil-linja bażi sa Ġimġha 25.

Immunogeniċità

Bhal fil-każ tal-proteini terapewtiċi kollha, hemm il-potenzjal ta' rispons immunitarju għal crovalimab.

Ir-riżultati tal-assaġġ tal-immunogeniċità jiddependu ħafna fuq diversi fatturi inklużi s-sensittività u l-ispeċifiċità tal-assaġġ, il-metodoloġija tal-assaġġ, l-immanigġjar tal-kampjuni, iż-żmien tal-ġbir tal-kampjuni, prodotti mediċinali konkomitanti u mard sottostanti. Għal dawn ir-raġunijiet, it-tqabbil tal-inċidenza ta' antikorpi għal crovalimab mal-inċidenza ta' antikorpi għal prodotti ohra jista' jkun qarrieqi.

Fl-istudju ta' Fażi III COMMODORE 2, antikorpi kontra l-mediċina li ħarġu mat-trattament (ADAs, *anti-drug antibodies*) kienu osservati f' 35.0% (49/140) tal-pazjenti li qatt ma ħadu trattament qabel li rċevew crovalimab u fi 38.2% (26/68) tal-pazjenti li qalbu minn trattament b'inibitur ta' C5 ieħor għal crovalimab. Iż-żmien medjan sal-iżvilupp tal-ewwel ADAs wara l-linja bażi kien ta' 16.1 ġimġha (medda: 1.1 sa 72.3 ġimġhat), u 16.6 ġimġhat (medda: 2.1 sa 36.3 ġimġhat) fil-pazjenti li qatt ma ħadu trattament qabel u pazjenti li qabel kienu ttrattati b'inibitur ta' C5 ieħor, rispettivament. Matul l-istudji ta' Fażi III, l-inċidenza ta' ADAs li ħarġu mat-trattament kienet ta' 35.1% (67 pazjent minn 191) u 25.4% (51 pazjent minn 201) f'pazjenti li qatt ma ħadu trattament qabel u pazjenti li qalbu minn trattament b'inibitur ta' C5 ieħor għal crovalimab, rispettivament.

Matul l-istudji ta' Fażi III, il-korsijiet medjana tal-konċentrazzjoni mal-hin f'pazjenti pożittivi għal ADAs kienu kemxejn aktar baxxi meta mqabbla ma' pazjenti negattivi għal ADAs. Minkejja dan l-effett, il-konċentrazzjonijiet baqgħu 'l fuq minn 100 µg/mL (limitu għall-inibizzjoni kompluta tal-komplement terminali) f'aktar minn 80% tal-pazjenti pożittivi għall-ADAs. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti l-preżenza ta' ADAs ma kinitx assoċjata ma' impatt klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika, il-farmakodinamika, u l-effikaċja. Madankollu, minn 392 pazjent evalwat għall-istat ta' ADAs, telf parzjali jew shiħ tal-esponiment assoċjat mal-bidu tal-ADAs kien osservat fi 23 pazjent (5.9%); fosthom, 17-il pazjent (4.3%) pożittivi għal ADAs kellhom telf tal-attività farmakoloġika (ibbażat fuq CH50 jew C5 hieles) li jikkoinċidi ma' telf tal-esponiment, u telf tal-effikaċja deher bħala telf sostnut ta' kontroll tal-emolisi f'7 pazjenti (1.8%). Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' impatt kliniku tal-istat ta' ADAs fuq il-profil tas-sigurtà ta' Piasky (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

Għaxar pazjenti pedjatriċi (b'piż tal-ġisem ta' ≥ 40 kg) ittrattati b'crovalimab f'COMMODORE 2 (n = 7; 13 – 17-il sena) u COMMODORE 3 (n = 3; 15 - 17-il sena) setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja.

Disa' pazjenti qatt ma kienu ħadu trattament qabel u pazjent wiehed qaleb minn eculizumab għal crovalimab fil-perjodu ta' estensjoni. Il-pazjenti pedjatriċi kollha rċevew l-istess dożaġġ bħall-pazjenti adulti abbażi tal-piż tal-ġisem. Id-9 pazjenti kollha li qatt ma kienu ħadu trattament qabel kisbu kontroll tal-emolisi (definit bħala LDH ta' $\leq 1.5 \times \text{ULN}$) sa Ġimġha 4 u dan inżamm f'7 pazjenti f'kull żjara mil-linja bażi sa Ġimġha 25; il-pazjent li qaleb minn eculizumab għal crovalimab żamm il-kontroll tal-emolisi matul 24 ġimġha ta' trattament fil-perjodu ta' estensjoni. Sebgha mill-10 pazjenti pedjatriċi kisbu l-evitar tat-trasfużjoni u l-istabbilizzazzjoni tal-emoglobina, u l-ebda pazjent ma kellu avveniment ta' emolisi minkejja t-trattament matul il-perjodu ta' trattament ta' 24 ġimġha.

B'mod ġenerali, l-effett tat-trattament ta' crovalimab f'pazjenti pedjatriċi b'PNH kien simili għal dak osservat f'pazjenti adulti b'PNH.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Piasky f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika b'PNH (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' crovalimab kienet ikkaratterizzata kemm f'voluntiera f'saħħithom kif ukoll f'pazjenti b'PNH. Il-farmakokinetika kienet ikkaratterizzata bl-użu ta' metodi ta' analiżi farmakokinetika ta' effetti mhallta mhux lineari, ibbażati fuq bażi ta' data miġbura magħmula minn 9 voluntiera f'saħħithom u 210 u 211-il pazjent li qatt ma kienu ħadu trattament qabel u pazjenti li qalbu minn trattament preċedenti b'inibitur ta' C5 iehor għal crovalimab, rispettivament.

Il-kors tal-konċentrazzjoni mal-ħin ta' crovalimab huwa deskritt l-aħjar permezz ta' mudell miftuħ b'żewġ kompartimenti b'eliminazzjoni tal-ewwel ordni u kostanti ta' assorbiment taħt il-ġilda tal-ewwel ordni. Biex tiġi deskritta ż-żieda temporanja fit-tneħħija minhabba l-formazzjoni ta' kumplessi immunitarji osservati f'pazjenti li qalbu minn trattament b'inibitur ta' C5 iehor għal crovalimab, ġie miżjud parametru addizzjonali tal-varjazzjoni tat-tneħħija maż-żmien, li jonqos b'mod esponenzjali maż-żmien. Fi stat fiss, l-esponiment huwa mistenni li jkun simili bejn pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel u pazjenti li qalbu minn trattament iehor.

Assorbiment

Il-kostanti tar-rata ta' assorbiment kien stmat li huwa 0.126 jum^{-1} [CV%: 38.3]. Wara għoti taħt il-ġilda, il-bijodisponibilità kienet stmata bħala 83.0% [CV%: 116].

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali kien stmat bħala 3.23 L [CV%: 22.4] u l-volum ta' distribuzzjoni periferali kien stmat bħala 2.32 L [CV%: 70.6].

Il-volum żgħir ta' distribuzzjoni jindika li crovalimab x'aktarx li fil-biċċa l-kbira jiġi distribwit fis-serum u/jew fit-tessuti vaskulari ħafna.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' crovalimab ma ġiex studjat b'mod dirett. L-antikorpi IgG fil-biċċa l-kbira huma katabolizzati permezz ta' proteolisi lisosomali u mbaġħad jiġu eliminati mill-ġisem jew jerġgħu jintużaw mill-ġisem.

Eliminazzjoni

It-tneħħija kienet stmata bħala 0.0791 L/jum [CV%: 20.6]. Il-half-life terminali ta' crovalimab kienet stmata bħala 53.1 jum [CV%: 39.9], li hija itwal meta mqabbla ma' antikorpi IgG umanizzati oħra. Din il-half-life twila hija konsistenti mal-kwalitajiet ta' riċiklaġġ ta' crovalimab.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma twettqux studji farmakokinetiċi b'crovalimab f'popolazzjonijiet speċjali. Il-piż tal-ġisem intwera li huwa kovarjat sinifikanti, bit-tneħħija u l-volumi ta' distribuzzjoni jiżdiedu u l-esponiment ta' crovalimab jonqos hekk kif jiżdied il-piż tal-ġisem. Għalhekk, il-pożoloġija ta' crovalimab hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem tal-pazjent (ara sezzjoni 4.2).

Wara l-inkluzjoni tal-piż tal-ġisem fil-mudell, l-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti b'PNH uriet li l-età (13 – 85 sena) u s-sess tal-persuna ma influwenzawx b'mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' crovalimab. M'hemmx bżonn ta' aktar aġġustament fid-doża.

Intwera wkoll li r-razza/etniċità m'għandhiex impatt fuq il-farmakokinetika ta' crovalimab; madankollu, id-data hija limitata f'pazjenti Suwed u għalhekk mhix ikkunsidrata konklużiva f'din il-popolazzjoni.

Anzjani

Ma sarux studji apposta biex jinvestigaw il-farmakokinetika ta' crovalimab f'pazjenti ta' ≥ 65 sena, madankollu 46 (10.9%) pazjent anzjan b'PNH kienu rreġistrati fi studji kliniċi, inklużi 35 pazjent b'età ta' 65-74 sena, 10 pazjenti b'età ta' 75-84 sena, u pazjent wieħed ta' ≥ 85 sena. Id-data miksuba fi studji kliniċi dwar PNH tindika li l-esponiment f'pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena huwa komparabbli ma' dak ta' pazjenti iżgħar fi gruppi ta' età oħra, madankollu, minhabba d-data limitata f'pazjenti ta' ≥ 85 sena, il-farmakokinetika ta' crovalimab f'dawn l-individwi mhix magħrufa.

Indeboliment tal-kliewi

Ma sarux studji apposta biex jinvestigaw il-farmakokinetika ta' crovalimab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, madankollu d-data miksuba fi studji kliniċi dwar PNH (62 [14.7%] pazjent b'indeboliment tal-kliewi hafif, 38 [9%] pazjent b'indeboliment tal-kliewi moderat, u 4 [1%] pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever) tindika li l-esponiment f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif, moderat jew sever huwa komparabbli ma' dak ta' pazjenti mingħajr indeboliment tal-kliewi. Madankollu, inkisbet data limitata għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever fl-istudji kliniċi dwar PNH.

Indeboliment tal-fwied

Ma sarux studji apposta f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, madankollu data miksuba fi studji kliniċi dwar PNH tindika li l-esponiment f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (46 [11%] kif ikklassifikat abbażi tal-livelli tal-alanine aminotransferase) huwa komparabbli ma' dak ta' pazjenti mingħajr indeboliment tal-fwied. Data farmakokinetika limitata kienet disponibbli f'pazjenti b'PNH b'indeboliment moderat (0 [0%]) sa sever (1[0.23%]) tal-fwied, għalhekk l-impatt ta' indeboliment moderat jew sever tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' crovalimab mhux magħruf u ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar doża (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Data miksuba fi 12-il pazjent pedjatriku (13-17-il sena) fl-istudji kliniċi dwar PNH tindika li l-esponiment f'pazjenti pedjatriċi ta' 12-il sena jew aktar b'piż ta' 40 kg u aktar instab li huwa komparabbli ma' dak ta' pazjenti adulti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku minn doži ripetuti (inklużi l-punti finali tas-sigurtà farmakoloġika), u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin relatat mat-trattament b'crovalimab.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Ma sarux studji apposta biex jiġi stabbilit il-potenzjal ġenotossiku ta' crovalimab. Antikorpi monoklonali mhumix mistennija li jinteraġixxu direttament mad-DNA jew ma' materjal kromosomali ieħor.

Riskju ta' kancer

Ma sarux studji biex jiġi stabbilit il-potenzjal karċinoġeniku ta' crovalimab. Valutazzjoni ta' evidenza disponibbli relatata mal-effetti farmakodinamiċi u ta' data dwar l-effett tossiku fl-annimali ma tindikax potenzjal karċinoġeniku ta' crovalimab.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

L-ghoti ripetut ta' crovalimab lil xadini cynomolgus tqal matul il-perjodu tat-tqala ma kkaġuna l-ebda tossiċità għall-omm u ma affettwax ir-riżultat tat-tqala. Ma kien osservat l-ebda effett fuq il-vijabbiltà, it-tkabbir u l-iżvilupp tal-frieħ matul il-perjodu ta' 6 xhur wara t-twelid.

Fertilità

Ma kien osservat l-ebda effett fuq l-organi riproduttivi femminili jew maskili f'xadini cynomolgus wara għoti ripetut ta' crovalimab sa 6 xhur. Ma sarux studji separati dwar il-fertilità fl-annimali bi crovalimab.

6 TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Histidine
Aspartic acid
Arginine hydrochloride
Poloxamer 188
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

3 snin.

Qabel l-għoti, il-kunnett mhux miftuħ ta' Piasky jistgħu jinħażnu barra mill-frigġ f'temperatura tal-kamra jekk ikun meħtieġ u mbagħad jerġgħu jitpoġġew fil-frigġ. F'każ li t-temperatura tmur lil hinn mil-limiti ta' 2 °C – 8 °C, il-kunnett mhux miftuħ jista' jinżamm f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C) fil-kartuna ta' barra tiegħu għal perjodu kumulattiv ta' mhux aktar minn 7 ijiem. Armi jekk inħażen barra mill-frigġ f'temperatura tal-kamra għal aktar minn 7 ijiem.

Soluzzjoni dilwita għall-infużjoni ġol-vini

Minn aspekk mikrobijologiku, sakemm il-metodu tad-dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobika, is-soluzzjoni dilwita għall-infużjoni ġol-vini għandha tintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Jekk is-soluzzjoni dilwita tiġi ppreparata f'kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati, il-prodott mediċinali jista' jinħażen fil-frigġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C u f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C). Kondizzjonijiet dettaljati tal-ħażna tas-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata skont it-tip ta' boroż għall-infużjoni użati huma pprovduti fit-Tabella 4.

Tabella 4: Kondizzjonijiet ta' hażna għas-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata bl-użu ta' kondizzjonijiet aseptiċi

Boroż għall-infużjoni	Kondizzjonijiet ta' hażna
PO/PE/PP	Sa 30 jum f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C protetti mid-dawl, u sa 24 siegħa f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C) taħt kondizzjonijiet ta' dawl ambjentali. Ipproteġi mid-dawl tax-xemx dirett.
PVC	Sa 12-il siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C protetti mid-dawl, u sa 12-il siegħa f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C) taħt kondizzjonijiet ta' dawl ambjentali. Ipproteġi mid-dawl tax-xemx dirett.

polyolefins (PO), polyethylene (PE), polypropylene (PP), polyvinyl chloride (PVC)

Soluzzjoni mhux dilwita għal injezzjoni taħt il-ġilda

Minn aspekk mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2-8 °C, sakemm il-preparazzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

Jekk Piasky jiġi trasferit mill-kunjett għas-siringa f'kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati, il-prodott mediċinali fis-siringa bl-ġhatu jista' jinħażen fil-frigġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal perjodu ta' mhux aktar minn 14-il jum protett mid-dawl u f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C) għal perjodu ta' mhux aktar minn 24 siegħa f'dawl ambjentali.

Is-soluzzjoni ta' Piasky għandha tkun protetta mid-dawl tax-xemx dirett.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Kunjett mhux miftuħ

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna tas-soluzzjoni dilwita għall-infużjoni ġol-vini u s-soluzzjoni mhux dilwita għall-injezzjoni taħt il-ġilda, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni f'kunjett (ħġieg tat-Tip I) ta' 2 mL għall-użu ta' darba biss b'tapp (lasktu) u sigill (aluminju).

Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Il-kunjett ta' Piasky huwa għall-użu ta' darba biss.

Piasky jintuża dilwit għal infużjoni ġol-vini jew mhux dilwit għal injezzjoni taħt il-ġilda.

Piasky għandu jiġi spezzjonat viżwalment biex jiġi żgurat li ma jkun hemm l-ebda frak jew bidla fil-kulur qabel l-ġhoti. Piasky huwa soluzzjoni minn trasparenti għal opalexxenti ħafna, u kważi bla kulur għal safra fil-kannella. Piasky għandu jintrema jekk il-prodott mediċinali jidher imdardar, biddel il-kulur jew ikollu frak fih.

Għoti ġol-vini

Piasky għandu jiġi ppreparat minn professjonist tal-kura tas-saħħa taht teknika asettika. Is-soluzzjoni ta' Piasky trid tiġi dilwita f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) qabel l-għoti. Għandu jintuża filtru fil-pajp ta' 0.2 µm mas-sett tal-infużjoni waqt l-għoti.

Għandu jintuża pajp apposta għall-infużjoni waqt l-għoti ġol-vini.

Dilwizzjoni

1. Iġbed il-volum meħtieġ ta' Piasky mill-kunjett (ara Tabella 5) permezz ta' siringa sterili u ddilwixxi fil-borża għall-infużjoni. Jeħtieġ li jintużaw kunjetti multipli biex jintlahaq il-volum meħtieġ ta' Piasky li għandu jiġdied mal-borża tal-infużjoni. Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jibqa' fil-kunjett.

Id-dilwizzjoni ta' Piasky f'boroż għall-infużjoni li fihom soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għandha tkun fil-medda ta' 4-15 mg/mL (koncentrazzjoni finali wara d-dilwizzjoni).

Jistgħu jintużaw boroż għall-infużjoni ġol-vini b'volum ta' 100 mL jew 250 mL.

Tabella 5: Eżempju tad-determinazzjoni tal-volum għad-doża

Doża (mg)	Koncentrazzjoni fil-borża (mg/mL)	Volum ta' Piasky f'soluzzjoni ta' 0.9% sodium chloride* (mL)	Daqs tal-boroż għall-infużjoni (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

* Kull kunjett ta' 340 mg fih volum ta' mili nominali ta' 2.0 mL

2. Hallat il-borża għall-infużjoni bil-mod billi taqleb il-borża ta' taht fuq bil-mod. Thawwad.
3. Spezzjona l-borża għall-infużjoni għal frak u armi jekk dan ikun preżenti.
4. Huwa meħtieġ li tlaħlaq il-pajp tal-infużjoni sabiex ikun żgurat l-għoti shiħ tad-doża kollha.

Ma ġewx osservati inkompatibbiltajiet bejn Piasky u boroż għall-infużjoni ġol-vini b'materjal li jmiss miegħu l-prodott magħmul minn polyvinyl chloride (PVC), jew polyolefins (PO) bħal polyethylene (PE) u polypropylene (PP). Barra minn hekk, ma ġewx osservati inkompatibbiltajiet ma' settijiet għall-infużjoni jew għajnuniet għall-infużjoni b'materjal li jmiss miegħu l-prodott magħmul minn PVC, PE, polyurethane (PU), polybutadiene (PBD), acrylonitrile butadiene styrene (ABS), polycarbonate (PC), jew polytetrafluorethylene (PTFE).

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna tal-boroż għall-infużjoni, ara sezzjoni 6.3.

Għoti taht il-ġilda

Piasky għandu jintuża mhux dilwit u għandu jiġi ppreparat bl-użu ta' teknika asettika. Siringa, labra biex tittrasferixxi u labra għall-injezzjoni huma meħtieġa biex tingibed is-soluzzjoni ta' Piasky mill-kunjett u tinjettaha taht il-ġilda.

Kull injezzjoni għandha volum ta' 2 mL, li jikkorrispondi għal 340 mg. Għandha tintuża siringa b'daqs ta' 2 mL jew ta' 3 mL għal kull injezzjoni. Doża ta' 680 mg tinkiseb billi jsiru żewġ injezzjonijiet konsekuttivi taht il-ġilda ta' 340 mg. Doża ta' 1 020 mg tinkiseb billi jsiru tliet injezzjonijiet konsekuttivi taht il-ġilda ta' 340 mg.

Siringa ta' 2 mL jew 3 mL

Kriterji: Siringa trasparenti tal-polypropylene jew tal-polycarbonate b'tarf Luer-Lock (f'każ li ma tkunx disponibbli lokament, tista' tintuża siringa b'tarf Luer Slip), sterili, li tintuża darba waħda biss, mingħajr latex u mhux piroġenika.

Labra biex tittrasferixxi

Kriterji: Azzar li ma jissaddadx, sterili, preferibbilment gauge 18 G b'canfrin wieħed ta' madwar 45 grad biex jitnaqqas ir-riskju ta' korrimment minn tingiża bil-labra, jew bħala alternattiva labra standard gauge 21 G, li tintuża darba waħda biss, mingħajr latex u mhux piroġenika. Hija rakkomandata labra biex tittrasferixxi mingħajr filtru.

Labra għall-injezzjoni

Kriterji: Labra ipodermika, azzar li ma jissaddadx, sterili, gauge 25 G, 26 G jew 27 G, tul minn 9 sa 13 mm, li tintuża darba waħda biss, mingħajr latex u mhux piroġenika, preferibbilment b'ilqugħ tal-labra għas-sigurtà inkluz.

Jekk jogħġbok ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni addizzjonali dwar l-ġhoti.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Il-punti li ġejjin għandhom jiġu rispettati b'mod strett rigward l-użu u r-rimi ta' siringi u oġġetti mediċinali li jaqtgħu jew bil-ponta oħrajn:

- Il-labar u s-siringi qatt m'għandhom jerggħu jintużaw jew jinqasmu ma' haddieħor.
- Poġġi l-labar u s-siringi użati kollha f'kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta (kontenitur għar-rimi li ma jittaqqabx).

7 DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

8 NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1848/001

9 DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Awwissu 2024

10 DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI
ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva(i)

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Il-Ġermanja

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊJI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel it-tnedija ta' Piasky f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH, Marketing Authorisation Holder) irid jaqbel mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti dwar il-kontenut u d-disinn tal-materjal edukattiv, u t-tfakkira dwar it-tilqim/tilqim mill-ġdid.

Il-materjali edukattivi huma mmirati biex jgħarrfu lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCPs, healthcare professionals) dwar ir-riskji ta' Piasky u kif wieħed jista' jimminimizza u jimmanigġja t-tħassib dwar is-sigurtà permezz ta' tilqim xieraq, u lill-pazjenti/persuni li jiehdu ħsieb lill-pazjent biex jinfurmahom dwar is-sinjali u s-sintomi tar-riskji, l-aħjar mod ta' azzjoni meta jiġu osservati dawn ir-riskji, u meta għandhom ifittxu attenzjoni urġenti mingħand il-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom.

Il-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Piasky jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti/persuni li jiehdu ħsieb lill-pazjent kollha li huma mistennija li jippreskrivu/jagħtu u jużaw Piasky jkollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa
- Gwida għall-pazjent/persuna li tiegħu ħsieb lill-pazjent
- Kard tal-pazjent
- Tfakkiriet dwar it-tilqim/tilqim mill-ġdid immirati lejn il-professjonisti tal-kura tas-saħħa

Il-gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCPs, healthcare professionals) se jkun fiha informazzjoni dwar infezzjonijiet serji, infezzjoni kkawżata minn meningokokki, u emolisi serja wara t-twaqqif ta' crovalimab f'pazjenti b'PNH, u tista' tinkludi:

- Dettalji dwar kif timminimizza t-tħassib dwar is-sigurtà permezz ta' tilqim, monitoraġġ u mmanigġjar xierqa
- Messaġġi ewlenin li għandhom jitwasslu waqt l-ġħoti tal-pariri lill-pazjent
- Istruzzjonijiet dwar kif għandhom jiġu mmanigġjati avvenimenti avversi possibbli
- Rimarki dwar l-importanza tar-rappurtar dwar ir-reazzjonijiet avversi

L-MAH għandu jibgħat ta' kull sena lit-tobba u/jew lill-ispiżjara li jippreskrivu/jagħtu crovalimab, tfakkira biex jiżguraw li l-pazjenti li qed jirċievu crovalimab ikunu ġew imlaqqma (bl-użu tal-vaċċin tetravalenti) kontra infezzjonijiet ikkawżati minn *Neisseria meningitidis*.

Il-gwida għall-pazjent/persuna li tiegħu ħsieb lill-pazjent se jkun fiha informazzjoni dwar infezzjonijiet serji, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u l-injezzjoni, infezzjoni kkawżata minn meningokokki, u emolisi serja wara t-twaqqif ta' crovalimab f'pazjenti PNH, u tista' tinkludi:

- Deskrizzjoni tas-sinjali u s-sintomi tar-riskji
- Deskrizzjoni tal-aħjar kors ta' azzjoni jekk isehħu s-sinjali u s-sintomi ta' dawk ir-riskji
- Deskrizzjoni ta' meta wieħed għandu jfittex attenzjoni urġenti mingħand il-fornitur tal-kura tas-saħħa jekk isehħu s-sinjali u s-sintomi ta' dawn ir-riskji
- Rimarki dwar l-importanza tar-rappurtar dwar ir-reazzjonijiet avversi

Il-pazjenti se jingħataw kartuna li għandhom dejjem iġorru magħhom b'informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi ewlenin ta' infezzjonijiet ikkawżati minn meningokokki u reazzjonijiet allergiċi severi, u struzzjonijiet biex ifittxu kura medika ta' emerġenza jekk ikollhom sintomi ta' infezzjonijiet ikkawżati minn meningokokki u/jew reazzjonijiet allergiċi severi.

Il-kard tal-pazjent tinkludi wkoll messaġġ ta' twissija għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li qed jagħtu t-trattament lill-pazjent li jgħid li l-pazjent qed jirċievi crovalimab.

L-elementi ewlenin tal-kard tal-pazjent jipprovdu:

- Deskrizzjoni tas-sinjali u s-sintomi ewlenin ta' infezzjonijiet ikkawżati minn meningokokki u reazzjonijiet allergiċi severi
- Dikjarazzjoni li l-kard tal-pazjent għandha tinżamm għal 11-il xahar wara l-aħħar doża ta' crovalimab
- Deskrizzjoni ta' meta għandek tfittex kura medika urgenti, jekk isehhu s-sinjali u s-sintomi ta' dawn ir-riskji
- Id-dettalji ta' kuntatt tat-tabib li qed jagħti t-trattament

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Piasky 340 mg soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni
crovalimab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 2 mL fih 340 mg ta' crovalimab.
Kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni fih 170 mg crovalimab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Histidine, aspartic acid, arginine hydrochloride, poloxamer 188, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni

340 mg/2 mL

Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Thawwadx

Għal użu ġol-vini wara d-dilwizzjoni jew għal użu taħt il-ġilda

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu ta' darba biss

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ
Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal informazzjoni dwar meta t-temperatura tmur lil hinn mil-limiti
Immarka kaxxa waħda għal kull jum li fih inhażen barra mill-friġġ, taqbiżx is-7 ijiem
Tagħmlux fil-friża

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1848/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

piasky 340 mg/2 mL

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Piasky 340 mg injezzjoni/infużjoni
crovalimab
Użu IV wara d-dilwizzjoni/Użu SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

340 mg/2 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Piasky 340 mg soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni crovalimab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

Flimkien ma' dan il-fuljett, it-tabib tiegħek se jagħtik '**Kard tal-Pazjent**' li telenka s-sinjali ta' infezzjoni kkawżata minn meningokokki u sepsis:

- Żommha miegħek il-ħin kollu waqt it-trattament, u
- Għal 11-il xahar wara l-aħħar doża tiegħek ta' Piasky

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Piasky u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Piasky
3. Kif għandek tuża Piasky
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Piasky
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra
7. Istruzzjonijiet għall-Użu

1. X'inhum Piasky u għalxiex jintuża

X'inhum Piasky

Piasky fih is-sustanza attiva crovalimab. Dan jagħmel parti minn klassi ta' mediċini msejha 'antikorpi monoklonali', li huma proteini li huma mfassla biex jehlu ma' mira speċifika fil-ġisem. Piasky jissejjaħ ukoll inibitur tal-komponent 5 (C5) tal-komplement.

Għalxiex jintuża Piasky

Piasky jintuża għat-trattament ta' marda msejha emoglobinurja notturna parossismali (PNH, *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*). Dan jintuża fl-adulti u l-adolesxenti b'età minn 12-il sena 'l fuq li jiżnu 40 kg jew aktar, inklużi pazjenti b'emolisi (it-tkissir taċ-ċelluli ħomor tad-demem) u sintomi kliniċi li jindikaw attività tal-marda għolja u pazjenti li l-marda tagħhom għet stabbli wara li rċevew trattament b'inibitur ta' C5 għal mill-inqas l-aħħar 6 xhur.

PNH tista' twassal biex is-sistema immunitarja tattakka ċ-ċelluli ħomor tad-demem tal-ġisem, u tikkawża emolisi li tista' twassal għal:

- Sintomi ta' anemija (livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demem), bħal li tħossok għajjen jew li jkollok ftit enerġija u awrina skura
- Uġiġh fiż-żaqq

- Diffikultà biex tibra'
- Diffikultà biex tikseb jew iżżomm erezzjoni (disfunzjoni erettili)
- Il-kliwi ma jahdmux sew
- Emboli tad-demm, b'sintomi bħal nefha progressiva f'riġel wiehed jew qtugħ ta' nifs meta ma tkunx qed tagħmel attivitajiet li jeħtiegu sforz kbir

Il-pazjenti b'PNH jista' jkollhom bżonn trasfużjonijiet tad-demm regolari.

Kif jahdem Piasky

Is-sustanza attiva f'Piasky, crovalimab, tehel mal-proteina tal-komplement 5 (C5), li hija parti mis-sistema tad-difiża tal-ġisem imsejha 'sistema tal-komplement'. B'dan il-mod, crovalimab jimblokka l-attivazzjoni ta' C5 u jipprevjeni lis-sistema immunitarja milli tattakka u tagħmel ħsara liċ-ċelluli ħomor tad-demm, b'hekk inaqas it-tkissir taċ-ċelluli ħomor tad-demm. Dan jgħin biex inaqas is-sintomi ta' PNH u n-numru ta' trasfużjonijiet tad-demm meħtieġa.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Piasky

Tużax Piasky

- jekk inti allergiku għal crovalimab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- jekk għandek infezzjoni kkawżata minn meningokokki (infezzjoni serja kkawżata minn batterja ta' *Neisseria meningitidis* li tista' taffettwa l-kisja tal-moħħ u s-sinsla tad-dahar u tinfirex fid-demm)
- jekk m'intix imlaqqma kontra infezzjoni kkawżata minn meningokokki, sakemm ma tirċevix trattament ta' prevenzjoni bl-antibijotiċi sa ġimagħtejn wara li tkun irċivejt din it-tilqima.

Tużax Piasky jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Piasky.

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Piasky. Inti u/jew il-persuna li tiegħu ħsiebek se tiġu pprovduti wkoll bi gwida għall-pazjent/persuna li tiegħu ħsieb lill-pazjent li fiha aktar informazzjoni dwar Piasky.

Infezzjonijiet serji kkawżati minn meningokokki

Piasky jista' jżid ir-riskju tiegħek ta' infezzjonijiet meningokokkali kkawżati minn batterja ta' *Neisseria meningitidis* għaliex din timblokka parti mis-sistema immunitarja. Din tinkludi infezzjonijiet serji bħal settiċemija (avvelenament tad-demm) u meningite (infjammazzjoni tal-membrani madwar il-moħħ u s-sinsla tad-dahar).

- Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk għandek xi wiehed minn dawn li ġejjin, li jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni kkawżata minn meningokokki:
 - Deni
 - Thossok imdardar (dardir)
 - Rimettar
 - Uġiġħ ta' ras
 - Konfużjoni jew irritabilità
 - Ebusija fl-ghonq jew fid-dahar
 - Uġiġħ fil-muskoli, b'sinjali jew sintomi li jixbhu lill-influwenza
 - Sensittività tal-ghajnejn għad-dawl
 - Raxx jew tikek fuq il-ġilda tiegħek

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda Piasky biex tkun ċert li t-tilqim tiegħek kontra infezzjonijiet kkawżati minn meningokokki jkun aġġornat – għandek bżonn tkun imlaqqam kompletament mill-inqas ġimagħtejn qabel tibda tuża Piasky. Anke jekk ġejt imlaqqam meta kont żgħir, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li għandek bżonn terġa' titlaqqam.

Jekk m'intix imlaqqam kompletament iżda għandek bżonn Piasky immedjatament, għandek tiegħu l-vaċċin malajr kemm jista' jkun. It-tabib tiegħek ser jippreskrivilek antibijotiċi minn meta tibda Piasky sa ġimagħtejn wara t-tilqima biex jitnaqqas ir-riskju tiegħek ta' infezzjoni.

It-tilqim mhux dejjem jista' jipprevjeni din it-tip ta' infezzjoni. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li għandek bżonn miżuri addizzjonali biex tipprevjeni l-infezzjoni.

Kard tal-pazjent

It-tabib tiegħek se jagħtik '**Kard tal-Pazjent**' li telenka s-sinjali ta' infezzjoni kkawżata minn meningokokki u sepsis:

- zommha miegħek il-hin kollu waqt it-trattament bi Piasky, u
- għal 11-il xahar wara l-aħħar doża tiegħek ta' Piasky

Infezzjonijiet serji oħra

Piasky jista' wkoll iżid ir-riskju tiegħek ta' infezzjonijiet serji oħra, bħal infezzjonijiet ikkawżati minn *Streptococcus pneumoniae* u *Haemophilus influenzae*.

- Għid lill-ispizjar jew lit-tabib tiegħek jekk għandek xi wiehed minn dawn li ġejjin, li jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni:
 - Deni
 - Sogħla
 - Uġiġ fis-sider
 - Gheja
 - Thoss li għandek qtugħ ta' nifs
 - Raxx li juġġha
 - Uġiġ fil-griżmejn
 - Hruq meta tgħaddi l-awrina
 - Thossok dgħajef jew ġeneralment ma tiflaħx

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda Piasky biex tiżgura li t-tilqim tiegħek kontra infezzjonijiet ikkawżati minn *Streptococcus pneumoniae* u *Haemophilus influenzae* huwa aġġornat – jehtieg li tkun imlaqqam kompletament mill-inqas ġimagħtejn qabel tibda tuża Piasky. Anke jekk ġejt imlaqqam meta kont żgħir, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li għandek bżonn terġa' titlaqqam.

Jekk m'intix imlaqqam kompletament iżda għandek bżonn Piasky immedjatament, għandek tiegħu l-vaċċin malajr kemm jista' jkun. It-tabib tiegħek ser jippreskrivilek antibijotiċi minn meta tibda Piasky sa ġimagħtejn wara t-tilqima biex jitnaqqas ir-riskju tiegħek ta' infezzjoni.

It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tirċievi tilqim ieħor qabel it-trattament. Iċċekkja mat-tabib tiegħek qabel tibda t-trattament.

Reazzjoni minhabba qlib minn inibitur ieħor ta' C5

Qabel ma tiegħu Piasky, għid lit-tabib tiegħek jekk qatt ġejt ittrattat b'xi inibitur ta' C5 ieħor. Dan għaliex jista' jkollok tip ta' reazzjoni temporanja, magħrufa bħala reazzjoni tal-kumplex immunitarju tat-Tip III, matul l-ewwel 30 jum wara li taqleb minn inibitur ta' C5 ieħor għal Piasky. Dan jista' jiġri wkoll jekk tiegħu tuża Piasky u taqleb għal inibitur ta' C5 differenti.

- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi sinjal ta' dan it-tip ta' reazzjoni, bħal
 - uġiġ fil-ġogi jew problemi oħra relatati mal-muskoli, l-għadam u t-tessuti

- nuqqas ta' sensazzjoni u sensazzjoni ta' tnefnim jew ta' tingiz, speċjalment fl-idejn u fis-saqajn
- raxx jew problemi oħra relatati mal-ġilda
- deni

Reazzjonijiet għall-infużjoni u l-injezzjoni

Meta Piasky jingħata bħala infużjoni ġol-vini (dripp ġo vina) jew injezzjoni taħt il-ġilda, jista' jkollok reazzjonijiet għall-infużjoni jew għall-injezzjoni. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk għandek xi wieħed minn dawn li ġejjin, li jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni għall-infużjoni jew għall-injezzjoni:

- Uġiġħ ta' ras
- Uġiġħ fil-parti t'isfel tad-dahar
- Uġiġħ fis-sit tal-infużjoni u band'oħra
- Nefha
- Tbengil jew ħruġ ta' demm
- Ġilda ħamra
- Ħakk u raxx

Jista' jkollok ukoll reazzjoni allergika għall-infużjoni jew għall-injezzjoni. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk għandek xi wieħed mis-sinjali ta' reazzjonijiet allergiċi severi li ġejjin:

- Għafis fis-sider jew tharhir
- Thoss li għandek qtugħ ta' nifs
- Deni jew tkexx ta' bard
- Sturdament sever, jew mejt ħafif
- Nefha tax-xufftejn, l-ilsien, il-wieċ
- Ħakk fil-ġilda, urtikarja, jew raxx

Jekk kellek reazzjoni għall-infużjoni jew għall-injezzjoni, inkludja reazzjoni allergika, għandek tikkonferma mat-tabib jew l-infermier tiegħek jekk it-trattament ta' Piasky għandux ikompli jew le.

Twagħqif tat-trattament b'Piasky

Jekk tiegħaf tiegħu Piasky u ma taqlibx għal trattament ieħor għal PNH, għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa sintomi li huma sinjali ta' emolisi intravaskulari (it-tkissir taċ-ċelluli ħomor tad-demm fil-vini u l-arterji tad-demm) li jinkludu:

- Sintomi ta' anemija (livelli baxxi taċ-ċelluli ħomor tad-demm), bħal li thossok għajjen jew li jkollok ftit enerġija u awrina skura
- Uġiġħ fiż-żaqq
- Diffikultà biex tibra'
- Diffikultà biex tikseb jew iżzomm erezzjoni (disfunzjoni erettili)
- Il-kliewi ma jaħdmux sew
- Emboli tad-demm, b'sintomi bħal nefha progressiva f'riġel wieħed jew qtugħ ta' nifs meta ma tkunx qed tagħmel attivitajiet li jehtiegu sforz kbir

Formazzjoni tal-antikorpi (immunogeniċità)

Is-sistema immunitarja tiegħek tista' tiffurma antikorpi (proteini magħmula mill-ġisem kontra sustanza mhux mixtieqa) kontra crovalimab, li potenzjalment tista' twassal għal rispons imnaqqas jew telf ta' rispons għal Piasky. Jekk tesperjenza xi wieħed mis-sintomi li ġejjin, għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatament

- Sintomi ta' anemija (livelli baxxi taċ-ċelluli ħomor tad-demm), bħal li thossok għajjen jew li jkollok ftit enerġija u awrina skura
- Uġiġħ fiż-żaqq
- Diffikultà biex tibra'
- Diffikultà biex tikseb jew iżzomm erezzjoni (disfunzjoni erettili)

- Il-kliwi ma jgħidmx sew
- Emboli tad-demm, b'sintomi bħal nefha progressiva f'riġel wieħed jew qtuġh ta' nifs meta ma tkunx qed tagħmel attivitajiet li jehtiegu sforz kbir

Tfal u adolexxenti

Tagħtix Piasky lil tfal b'età ta' inqas minn 12-il sena jew tfal li jiżnu inqas minn 40 kg. Dan għaliex għadu ma ġiex studjat f'dan il-grupp.

Mediċini oħra u Piasky

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.

B'mod speċjali, għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk bħalissa qed tiġi ttrattat jew jekk xi darba ġejt ittrattat b'xi inibitur ta' C5 ieħor. Dan għaliex jista' jkollok tip ta' reazzjoni temporanja, magħrufa bħala reazzjoni tal-kumpless immunitarju tat-Tip III (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar l-użu ta' Piasky f'nisa tqal u l-effetti fuq it-tarbija fil-ġuf mhumieq magħrufa. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek ir-riskji potenzjali li tuża Piasky waqt it-tqala.

Jekk qed tredda', mhux magħruf jekk Piasky jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, iżda meta wieħed iqis il-karatteristiċi tiegħu, huwa mistenni li jgħaddi fil-ħalib tas-sider. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek ir-riskji potenzjali li tuża Piasky waqt it-treddigh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Piasky m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

3. Kif għandek tuża Piasky

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Vaċċini mogħtija qabel ma tuża Piasky

Mill-inqas ġimagħtejn qabel tibda t-trattament bi Piasky, it-tabib tiegħek se jagħtik vaċċin kontra infezzjonijiet ikkawżati minn meningokokki jekk ma ħadt x wieħed qabel, jew jekk it-tilqima tiegħek tkun skadiet.

Jekk tibda t-trattament bi Piasky inqas minn ġimagħtejn wara li tirċievi dan it-tilqim, it-tabib tiegħek ser jippreskrivi antibijotiċi għal mill-inqas ġimagħtejn wara li tkun tlaqqamt – biex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni.

Kif ghandek tuża Piasky

Piasky jingħata bhala infużjoni ġol-vini (dripp ġo vina) jew bhala injezzjoni taħt il-ġilda.

L-ewwel doża biss se tingħata bhala infużjoni ġol-vini minn professjonist tal-kura tas-saħħa. Id-dożi li jmiss jingħataw bhala injezzjoni taħt il-ġilda. Wara t-taħriġ, inti jew il-persuna li tiegħu hsiebek tistgħu tagħtu l-injezzjoni taħt il-ġilda ta' Piasky id-dar mingħajr superviżjoni medika.

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jipprovdni taħriġ għalik jew għall-persuna li tiegħu hsiebek dwar kif tipprepara din il-medicina u kif tiegħu jew tagħti l-injezzjonijiet taħt il-ġilda. Aqra sew u segwi l-istruzzjonijiet ipprovduti fl-**‘Istruzzjonijiet għall-Użu’** fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

Meta ghandek tuża Piasky

L-ewwel doża tiegħek se tingħata f'Jum 1 minn professjonist tal-kura tas-saħħa. Din hija l-ewwel doża għolja, li hija oghla mid-dożi mogħtija aktar tard fit-trattament tiegħek. Dożi għoljin addizzjonali se jingħataw fil-Jiem 2, 8, 15, u 22.

Wara dan, Piasky se jingħata fil-Jum 29 u mbagħad kull 4 ġimgħat bhala injezzjoni taħt il-ġilda. Dawn huma d-dożi ta' manutenzjoni.

Jekk qabel kont qed tirċievi medicina oħra għall-PNH magħrufa bhala 'inibitur tal-komplement', l-ewwel doża għolja ta' Piasky għandha tingħata meta tkun skedat biex tirċievi d-doża li jmiss ta' dik il-medicina.

Kemm ghandek tuża Piasky

It-tabib tiegħek se jippreskrivi doża u pjan ta' trattament ibbażat fuq kemm tiżen.

Jekk tiżen 40 kg jew aktar, iżda inqas minn 100 kg:

- L-ewwel doża għolja tiegħek fil-Jum 1 se tkun ta' 1 000 mg, mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq medda ta' 60 minuta
- Id-dożi għoljin tiegħek li jmiss fil-Jum 2, 8, 15 u 22 se jkunu ta' 340 mg, mogħtija bhala injezzjoni waħda taħt il-ġilda
- Se tingħata doża ta' manteniment ta' 680 mg, mogħtija bhala żewġ injezzjonijiet taħt il-ġilda, fil-Jum 29 u mbagħad kull 4 ġimgħat wara dan.

Jekk tiżen 100 kg jew aktar:

- L-ewwel doża għolja tiegħek fil-Jum 1 se tkun ta' 1 500 mg, mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq medda ta' 90 minuta
- Id-dożi għoljin tiegħek li jmiss fil-Jum 2, 8, 15 u 22 se jkunu ta' 340 mg, mogħtija bhala injezzjoni waħda taħt il-ġilda
- Se tingħata doża ta' manteniment ta' 1 020 mg, mogħtija bhala tliet injezzjonijiet taħt il-ġilda, fil-Jum 29 u mbagħad kull 4 ġimgħat wara dan.

Id-doża ta' manutenzjoni tiegħek tista' tinbidel jekk il-piż tal-ġisem tiegħek jinbidel matul it-trattament b'Piasky. Kellem lit-tabib tiegħek jekk il-piż tiegħek jiżdied, jew jonqos taħt il-100 kg. It-tabib jew l-infermier tiegħek għandhom jimmonitorjaw il-piż tiegħek fuq bażi kontinwa.

Jekk tuża Piasky aktar milli suppost

Jekk taħseb li użajt Piasky aktar milli preskritt, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek għal parir.

Jekk tinsa tuża Piasky

Biex it-trattament ikun effettiv kompletament, huwa importanti ħafna li tiegħu Piasky kif preskritt.

- Jekk taqbez appuntament mat-tabib jew l-infermier tiegħek biex tirċievi l-injezzjonijiet, aghmel iehor minnufih.
- Jekk inti jew il-persuna li tiegħu hsiebek tinsew tinjettaw id-doża kollha ta' Piasky jew parti minnha d-dar, hu d-doża maqbuża jew il-parti maqbuża tad-doża kemm jista' jkun malajr u mbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin normali ppjanat. M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tiegħu. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk tieqaf tuża Piasky

M'għandekx twaqqaf it-trattament bi Piasky sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek qabel. Dan għaliex it-twaqqif tat-trattament iwaqqaf l-effett tal-medicina. Dan jista' jgħiegħel li s-sintomi ta' PNH tiegħek jergħu lura jew imorru għall-agħar.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

It-tabib tiegħek se jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli miegħek u se jispjegalek ir-riskji u l-benefiċċji ta' Piasky qabel it-trattament.

Piasky jista' jikkawża xi effetti sekondarji li jeħtieġ li tgħid lit-tabib tiegħek dwarhom minnufih. L-aktar effetti sekondarji serji huma **infezzjoni kkawżata minn meningokokki u reazzjoni allergika severa**.

- Jekk ikollok xi wiehed mis-sinjali li ġejjin ta' **infezzjoni kkawżata minn meningokokki**, għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek minnufih:
 - Deni
 - Thossok imdardar (dardir jew rimettar)
 - Uġiġh ta' ras
 - Konfużjoni jew irritabilità
 - Ebusija fl-għonq jew fid-dahar
 - Uġiġh fil-muskoli b'sintomi li jixbħu lill-influwenza
 - Għajnejn sensitivi għad-dawl
 - Raxx jew tikek fil-ġilda
- Jekk ikollok xi wiehed mis-sinjali li ġejjin ta' **reazzjoni allergika severa**, għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek minnufih:
 - Tgħafis fis-sider jew tharħir
 - Thoss li għandek qtugħ ta' nifs
 - Deni jew tkexkix ta' bard
 - Sturdament sever
 - Mejt
 - Nefha tax-xufftejn, l-ilsien, il-wiċċ
 - Ħakk fil-ġilda, urtikarja, jew raxx

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Deni
- Reazzjoni kkawżata meta taqleb minn inibitur ta' C5 iehor (reazzjoni tal-kumpless immunitarju tat-Tip III; is-sintomi jistgħu jinkludu ġilda ħamra, ħakk jew uġiġh)
- Infezzjoni fl-immieher u fil-grizmejn (fil-passaġġ respiratorju ta' fuq). Is-sintomi jistgħu jinkludu mnienieher inixxi, għafis, uġiġh fil-grizmejn u sogħla

- Reazzjonijiet għall-infużjoni
- Uġiġħ ta' ras

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10):

- Reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina
- Infezzjoni fil-pulmun (pulmonite)
- Reazzjoni għall-injezzjoni
- Uġiġħ fil-grizmejn u mnier inixxi (nazofaringite)
- Uġiġħ fil-ġogi
- Uġiġħ addominali
- Dijarea
- Għeja/dgħufija kbira (astenja)
- Għeja
- Raxx
- Infezzjoni fil-passaġġ respiratorju

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- Infezzjoni kkawżata minn batterji (batterimja)
- Infezzjoni tal-kliewi (pjelonefrite)
- Reazzjoni severa għal infezzjoni (sepsis), li tista' tkun akkumpanjata minn pressjoni baxxa ħafna (xokk settiku)
- Reazzjoni lokali fis-sit tal-injezzjoni

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji l-oħra elenkati hawn fuq. Jekk m'intix ċert x'inhuma l-effetti sekondarji t'hawn fuq, staqsi lit-tabib tiegħek biex jispjegahomlok.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Piasky

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Ahzen fi friġġ (2 °C - 8 °C). Tagħmilhiex fil-friza.

Qabel l-ghoti, il-kunjetti mhux miftuħa ta' Piasky jistgħu jinħażnu barra mill-friġġ f'temperatura tal-kamra jekk ikun meħtieġ u mbagħad jerġgħu jitpoġġew fil-friġġ. F'każ li t-temperatura tmur lil hinn mil-limiti ta' 2 °C – 8 °C, il-kunjetti mhux miftuħa fil-kartuna oriġinali tagħhom jistgħu jinżammu f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C) għal perjodu kkombinat totali ta' mhux aktar minn 7 ijiem. Tista' timmarka kaxxa wahda fuq għewwa tal-kartuna tal-kunjett għal kull jum li fih Piasky jinħażen barra mill-friġġ. Armi jekk inħażen barra mill-friġġ f'temperatura tal-kamra għal aktar minn 7 ijiem.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Taħzinx siringi mimlija b'din il-medicina. Siringi mimlija bi Piasky għandhom jintużaw minnufih.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota li hija mdardra, bidlet il-kulur jew ikun fiha xi frak.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

Aktar dettalji huma pprovduti fl-Istruzzjonijiet għall-Użu. Jekk jogħġbok aqrahom b'attenzjoni qabel tuża l-kunjett ta' Piasky.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Piasky

- Is-sustanza attiva hi crovalimab. Kull kunjett tal-ħġieġ fih 340 mg ta' crovalimab f'2 mL ta' soluzzjoni. Kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni fih 170 mg ta' crovalimab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma histidine, aspartic acid, arginine hydrochloride, poloxamer 188 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Piasky u l-kontenut tal-pakkett

Piasky huwa soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni trasparenti għal opalexxenti ħafna u kważi bla kulur għal safra fil-kannella (injezzjoni/infużjoni).

Kull pakkett ta' Piasky fih kunjett tal-ħġieġ wieħed ta' 2 mL.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Istruzzjonijiet għall-użu

Qabel ma tuża l-kunjett

Aqra dawn l-Istruzzjonijiet għall-Użu kollha qabel int jew il-persuna li tiegħu hsiebek tibda tuża l-kunjett ta' Piasky u kull darba li tikseb riċetta ġdida. Jista' jkun hemm informazzjoni ġdida. Din l-informazzjoni ma tihux post li titkellem mat-tabib tiegħek dwar il-kondizzjoni medika tiegħek jew it-trattament tiegħek.

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li inti jew il-persuna li tiegħu hsiebek tista' tiegħu jew tagħti l-injezzjonijiet ta' Piasky.

- F'dan il-każ, it-tabib jew l-infermier tiegħek se juri lilek jew lill-persuna li tiegħu hsiebek kif tinjetta d-doża tiegħek ta' Piasky bil-mod it-tajjeb.
- **Tużax** il-kunjett ta' Piasky qabel mat-tabib jew l-infermier tiegħek ikun harrġek jew lill-persuna li tiegħu hsiebek dwar il-mod it-tajjeb biex tinjetta.
- **Tinjettax** go vina (injezzjoni ġol-vini).

Hażna u mmaniġġjar

- Aħżen il-kunjett ta' Piasky fil-kartuna oriġinali tiegħu fil-frigġ f'temperatura bejn 2 °C – 8 °C sakemm tkun lest biex tużah.
- Ladarba jitneħħew mill-frigġ, il-kunjetti mhux miftuħa fil-kartuna oriġinali tagħhom jistgħu jinżammu f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C) għal perjodu kkombinat totali ta' mhux aktar minn 7 ijiem.
- F'każ li t-temperatura tmur lil hinn mil-limiti ta' 2 °C – 8 °C, f'temperatura tal-kamra, tista' timmarka kaxxa waħda fuq ġewwa tal-kartuna tal-kunjett għal kull jum li fih Piasky jinħażen barra mill-frigġ. Armi jekk inħażen barra mill-frigġ f'temperatura tal-kamra għal aktar minn 7 ijiem.
- Żomm il-kunjett ta' Piasky fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
- **Wara li tneħħi l-kunjett ta' Piasky mill-kartuna, żomm Piasky 'il bogħod mid-dawl tax-xemx dirett.**
- Żomm il-kunjetti, is-siringi u l-labar ta' Piasky fejn ma jintlaħqux mit-tfal.
- Kull kunjett, siringa u labra ta' Piasky jistgħu jintużaw darba biss.
- Żomm idejk 'il bogħod mit-tarf tal-labra waqt l-użu u r-rimi.
- **Tpoġġix** il-kunjett fil-friża. **Tużax** il-kunjett jekk ikun tpoġġa fil-friża. Armi l-kunjett b'mod sikur f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta (ara l-pass 43) u kkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- **Tużax** il-kunjett jekk ikun inżamm f'temperatura tal-kamra, sa 30 °C, għal aktar minn 7 ijiem. Armi l-kunjett b'mod sikur f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta (ara l-pass 43) u kkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- **Tahżinx** siringi mimlija bi Piasky. Siringa mimlija bil-medicina trid tintuża minnufih.
- **Thawwadx** il-kunjett.
- **Tergax tuża** l-kunjett, is-siringa jew il-labar għal injezzjoni oħra.
- **Taqsamx** is-siringa u l-labar tiegħek ma' nies oħra.

Doża shiha u n-numru ta' injezzjonijiet

Id-doża tiegħek ta' Piasky tista' tehtieg sa 3 injezzjonijiet, waħda wara l-oħra. Jista' jkollok bżonn sa 3 kunjetti ta' Piasky biex tirċievi d-doża shiha tiegħek.

- It-tabib jew l-ispizjar tiegħek se jgħidulek jew lill-persuna li tiegħu hsiebek kemm għandek bżonn injezzjonijiet u kemm-il darba għandek bżonn tinjetta l-medicina.
- **Jekk id-doża preskritta tiegħek ta' Piasky hija ta' 680 mg, agħti 2 injezzjonijiet separati waħda wara l-oħra.**
- **Jekk id-doża preskritta tiegħek ta' Piasky hija ta' 1 020 mg, agħti 3 injezzjonijiet separati waħda wara l-oħra.**
- Dejjem uża kunjett ta' Piasky ġdid għal kull injezzjoni.

- Jekk m'intix ċert mid-doża, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- **Taqsamx** id-doża shiha tiegħek jekk ma jkollokx il-kunjetti ta' Piasky li għandek bżonn kollha. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Provvisti meħtieġa għal injezzjoni wahda

Din il-lista hija għal injezzjoni wahda. Ibdel in-numru tal-provvisti skont in-numru ta' injezzjonijiet meħtieġa (ara s-sezzjoni tad-“Doża shiha u n-numru ta' injezzjonijiet” hawn fuq).

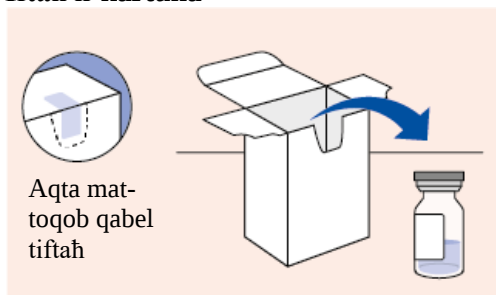
Inkluż fil-kartuna:

- Kunjett ta' Piasky wieħed

Mhux inklużi fil-kartuna:

- Labra biex tittrasferixxi ta' 18 gauge b'ċanfrin wieħed jew labra standard ta' 21 gauge
- Labra għall-injezzjoni ta' 25, 26 jew 27 gauge b'ilqugħ għas-sigurtà. It-tul tal-labra għandu jkun minn $\frac{3}{8}$ " (9 mm) sa $\frac{1}{2}$ " (13 mm).
- Siringa ta' 2 mL jew 3 mL
- 2 imsielaħ bl-alkohol (wahda għall-ġilda tiegħek u wahda għall-kunjett)
- Biċċa tajjar sterili jew garża
- Stikk żgħira
- Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta jew li jkun reżistenti għat-titqib (ara l-pass 43)

Iftaħ il-kartuna



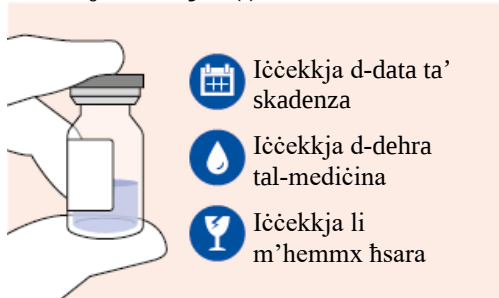
- 1 Ohroġ il-kartun(a) tal-kunjett(i) ta' Piasky li għandek bżonn mill-frigġ. Iftaħ il-kartun(a) u neħhi l-kunjett(i).

Iċċekkja d-doża li ordnalek it-tabib tiegħek. Id-doża shiha tista' teħtieġ sa 3 injezzjonijiet wahda wara l-oħra. Jista' jkollok bżonn sa 3 kunjetti biex tirċievi doża shiha. Iġbor il-kunjetti kollha li għandek bżonn.

- 2 Poġġi l-kunjett(i) fuq wiċċ nadif u ċatt.

- **Tużax** il-kunjett jekk il-kartuna jkollha xi ħsara, jew jekk il-perforazzjoni tal-fetha tkun miksura. Armi l-kunjett b'mod sikur f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta (ara l-pass 43) u kkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Iċċekkja l-kunjett(i)



3 Iċċekkja d-data ta' skadenza (EXP) fuq il-kunjett(i).

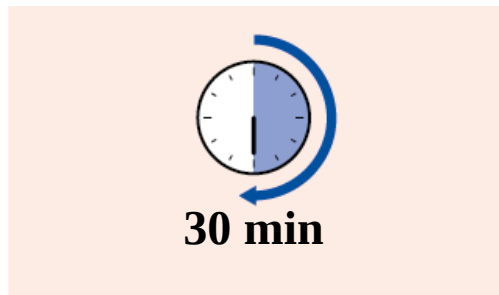
4 Iċċekkja d-dehra tal-mediċina.

Il-mediċina għandha tkun ċara għal opalixxenti ħafna u kwazi bla kulur għal safra fil-kannella.

5 Iċċekkja l-kunjett(i) għal kwalunkwe ħsara – bħal xquq jew grif.

- **Tużax** jekk id-data ta' skadenza (EXP) tkun għaddiet.
- **Tużax** jekk il-mediċina tidher imdardra, tkun biddlet il-kulur, jew ikun fiha xi frak.
- **Tużax** jekk il-kunjett ikun maqsum jew miksur.
- Jekk tinnota xi wiehed minn dawn ta' fuq, armi l-kunjett b'mod sigur f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta (ara l-pass 43) u kkuntattja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

Hin tat-tishin



6 Poġġi l-kunjett(i) fuq wiċċ nadif u ċatt għal 30 minuta, **'il bogħod mid-dawl tax-xemx dirett.**

Dan jippermetti li l-mediċina tilhaq it-temperatura tal-kamra.

Jekk il-kunjett ma jkunx f'temperatura tal-kamra, il-mediċina kiesha tista' tkun aktar diffiċli biex tingħbed, u aktar diffiċli biex tiġi injettata. Dan jista' jikkawża skumdità wkoll.

- **Tgħaġġilx** il-proċess tat-tishin bl-ebda mod, bħal bl-użu ta' microwave, ilma shun jew dawl tax-xemx dirett.
- **Tnehhix** l-għatu tal-kunjett waqt li l-kunjett ikun qed jilhaq it-temperatura tal-kamra.

Igħbor il-provvisti l-oħra



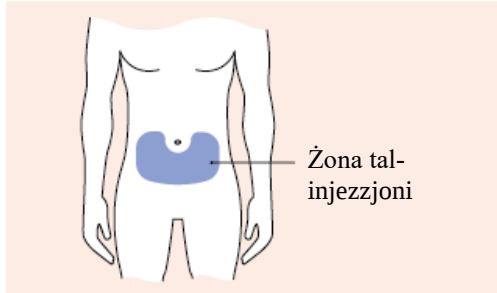
7 Igħbor il-provvisti l-oħra, waqt li l-kunjett jilhaq it-temperatura tal-kamra.

Il-lista hija għal injezzjoni waħda. Ibdel in-numru ta' provvisti skont in-numru ta' injezzjonijiet li għandek bżonn.

Nota: il-kulur tal-provvisti tiegħek jista' jkun differenti minn dak tal-istampi.

- Labra biex tittrasferixxi wahda
- Labra għall-injezzjoni wahda b'ilqugh għas-sigurtà
- Siringa wahda
- 2 imsielaħ bl-alkoħol – wahda għall-ġilda tiegħek u wahda għall-kunjett
- Biċċa tajjar sterili jew garża
- Stikk żgħira
- Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta

Aghżel is-sit tal-injezzjoni

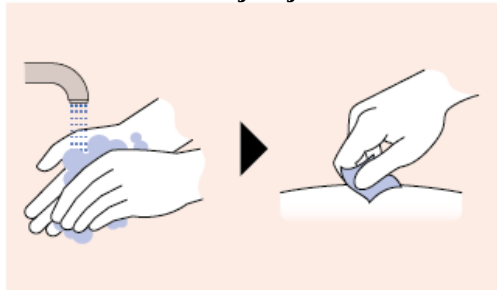


8 Piasky għandu jiġi injettat biss fiż-żona tal-istonku (addome).

Kun ċert li ma tinjettax fl-istess post bosta drabi wara xulxin. Kull injezzjoni trid tkun mill-inqas 5 ċm 'il bogħod minn dik ta' qabel.

- **Tinjettax** fid-driegħ jew fil-koxxa.
- **Tinjettax** fiż-żona ta' 5 ċm madwar iż-żokra.
- **Tinjettax** go għazz, ċikatriċi, jew żoni fejn il-ġilda tkun tenera, imbengla, ħamra, iebsa, jew mhux intatta.

Naddaf is-sit tal-injezzjoni



9 Aħsel idejk bis-sapun u l-ilma.

10 Imsaħ is-sit tal-injezzjoni b'imselħa bl-alkoħol u ħallieh jinxef waħdu.

- **Tmissx, trewwaħx, u tonfoħx** fuq iż-żona li tkun naddaft.

Naddaf il-wiċċ tal-kunjett

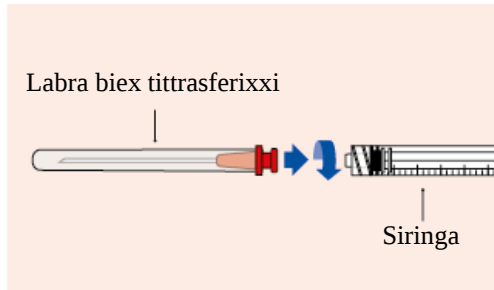


11 Nehhi l-ghatu kkulurit mill-kunjett. Armi l-ghatu kkulurit fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta (ara l-pass 43).

12 Imsah it-tapp tal-lasktu bl-imselha bl-alkoħol l-oħra.

- **Tmissx** it-tapp tal-lasktu wara li tnaddfu.

Wahhal il-labra biex tittrasferixxi

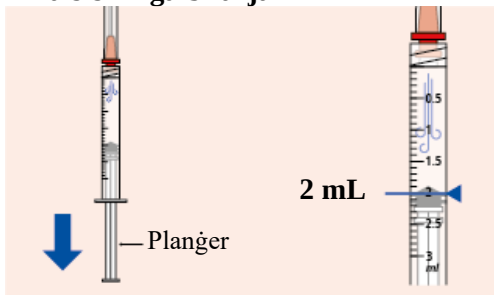


13 Nehhi s-siringa u l-labra biex tittrasferixxi mill-ippakkjar tagħhom.

14 Imbotta u dawwar il-labra biex tittrasferixxi sakemm tkun imwaħħla tajjeb mas-siringa. Żomm l-ghatu fuq il-labra.

- **Tużax** il-labra għall-injezzjoni (bl-ilqugh għas-sigurtà) biex tigbed il-medicina.

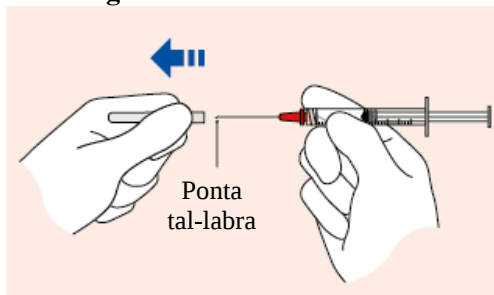
Imla s-siringa bl-arja



15 Bl-ghatu tal-labra għadu f'postu, iġbed il-planger lura bil-mod u iġbed l-arja fis-siringa **sal-linja li turi 2-mL**.

Nota: Il-kunjett ma fihx arja. L-arja injettata fil-kunjett se tippermetti li l-medicina tingħbed b'mod aktar faċili u tevita li l-planger jiċċaqtaq.

Nehhi l-ghatu tal-labra biex tittrasferixxi



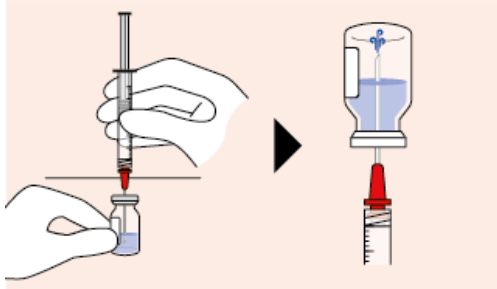
16 Żomm is-siringa min-nofs u b'attenzjoni nehhi l-ghatu tal-labra mis-siringa billi tigbed.

17 Żomm l-ghatu fuq il-wiċċ ċatt.

Se jkollok b'żonn tpoġġih lura fuq il-labra wara li tittrasferixxi l-medicina.

- **Tarmix** l-ghatu.
- **Tmiss** il-labra u thallix il-labra tmiss ma' xi wiċċ wara li tneħħa l-ghatu.

Injetta l-arja fil-kunjett



18 Żomm il-kunjett fuq il-wiċċ ċatt u dahhal il-labra dritt 'l isfel fiċ-ċentru tat-tapp tal-lasktu.

19 Żomm il-labra fil-kunjett u dawwar il-kunjett ta' taht fuq.

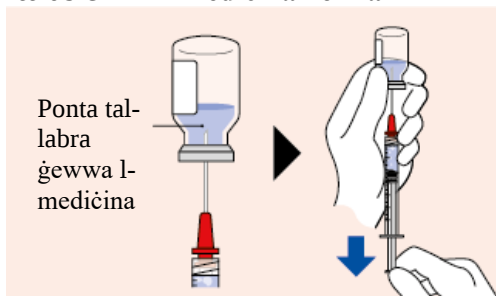
20 Kun ċert li l-ponta tal-labra tkun 'il fuq mill-mediċina.

21 Bil-kunjett fuq, imbotta l-plaġer biex tinjetta l-arja fil-kunjett.

22 Żomm subghajk magħfus 'l isfel fuq il-plaġer biex twaqqfu milli jiċċaqlaq.

- **Tinjettax** l-arja fil-mediċina, għax dan jagħmel bżieżaq fil-mediċina.

Ittrasferixxi l-mediċina kollha



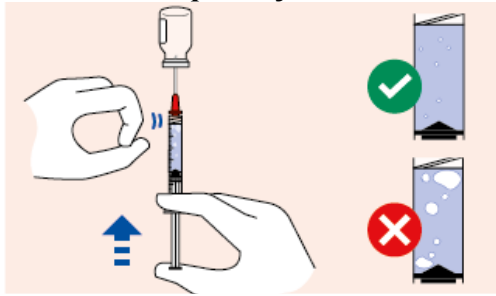
23 Żerżaq il-ponta tal-labra 'l isfel sabiex tkun fil-mediċina.

24 Iġbed il-plaġer lura bil-mod biex **tittrasferixxi l-mediċina kollha** fis-siringa.

Kun ċert li **żzomm il-ponta tal-labra fil-mediċina** l-hin kollu hekk kif il-mediċina tkun qed tiġi trasferita fis-siringa. **Jista' jkollok bżonn iżżerżaq il-labra 'l isfel** jew tista' tittrasferixxi ftit arja fis-siringa.

- **Tiġbidx** il-labra kompletament 'il barra mill-kunjett.
- **Tiġbidx** il-plaġer kompletament 'il barra mis-siringa.

Nehhi l-bżieżaq tal-arja

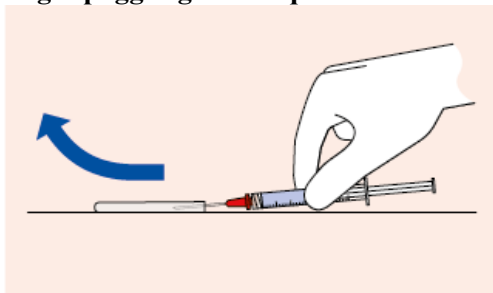


25 Jekk għandek xi bżieżaq tal-arja jew spazju mimli bl-arja fis-siringa, tektek il-ġenb tas-siringa bil-mod b'subgħajk sakemm il-bżieżaq tal-arja jitilgħu fil-parti ta' fuq tas-siringa.

26 Imbotta l-plaġer 'il fuq bil-mod biex timbotta l-bżieżaq tal-arja lura fil-kunnett.

Jekk timbotta xi ftit medicina fil-kunnett, iġbed il-plaġer lura bil-mod (din id-darba aktar bil-mod) biex tittrasferixxi l-medicina kollha mill-kunnett kollu (ara l-passi 23 u 24).

Erga' poġġi l-ġhatu fuq il-labra biex tittrasferixxi



27 Nehhi s-siringa mill-kunnett.

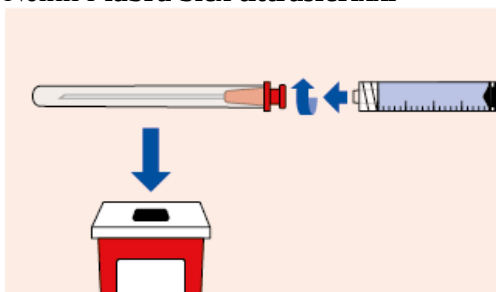
28 Billi tuża id waħda biss, żerżaq il-labra fl-ġhatu mqiegħed fuq il-wieċ ċatt.

29 Meta l-labra tkun mġhottija, aqbad is-siringa u imbotta l-ġhatu biex twaħhlu kompletament fuq il-labra.

- **Iżzommx** l-ġhatu b'subgħajk waqt li iżzerżaq il-labra fih.

Twissija: Tużax il-labra biex tittrasferixxi biex tinjetta l-medicina. Il-labra biex tittrasferixxi hija kbira wisq biex tinjetta l-medicina.

Nehhi l-labra biex tittrasferixxi

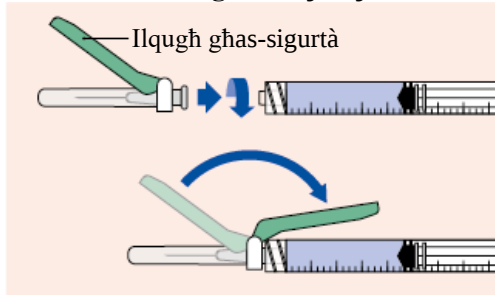


30 Żomm is-siringa, u dawwar il-labra biex tittrasferixxi biex tneħhiha.

31 Armi l-labra biex tittrasferixxi f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta (ara l-pass 43).

- **Tmissx** il-ponta tas-siringa wara li tkun tneħhiet il-labra biex tittrasferixxi.

Wahhal il-labra għall-injezzjoni

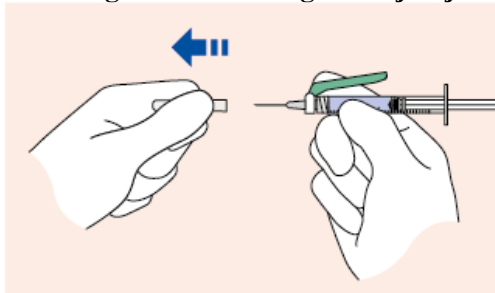


32 Neħhi l-labra għall-injezzjoni mill-ippakkjar tagħha.

33 Imbotta u dawwar il-labra għall-injezzjoni sakemm tkun imwahnla tajjeb mas-siringa.

34 Mexxi l-ilqugh tas-sigurtà lura lejn is-siringa kif muri fil-figura ta' hawn fuq.

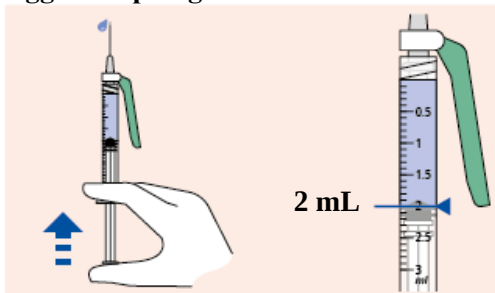
Neħhi l-ghatu tal-labra għall-injezzjoni



35 Żomm is-siringa min-nofs u b'attenzjoni neħhi l-ghatu tal-labra mis-siringa billi tiġbdu 'l barra.

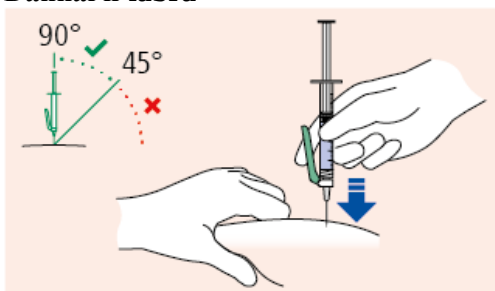
- **Iddawwarx u tghawwiġx** l-ghatu waqt li tkun qed tiġbdu 'l barra.
- **Tmissx** il-labra u thallihex tmiss ma' xi wiċċ wara li tneħhi l-ghatu tal-labra.
- **Tpoġġix** l-ghatu lura fuq il-labra wara li jkun tneħha għax dan jista' jagħmel hsara lil-labra.
- **Tużax** is-siringa jekk tkun twaqqgħet jew ikollha xi hsara.

Aġġusta l-plaġer



36 Imbotta l-plaġer bil-mod **sal-linja li turi 2 mL**.

Dahhal il-labra



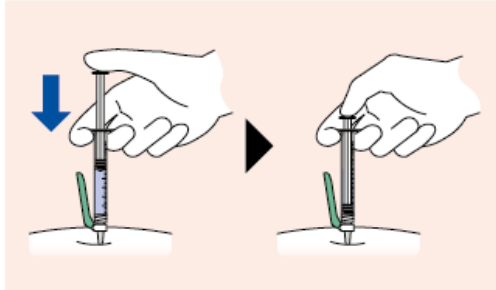
37 B'id waħda, oqros iż-żona tal-ġilda mnaddfa.

38 Bl-id l-oħra, żomm is-siringa min-nofs, f'angolu ta' bejn 45° u 90° mal-ġilda.

39 B'moviment mgħaġġel, dahhal il-labra kollha fil-ġilda maqrusa.

- **Iżzommx u timbottax** il-plaġer waqt li ddahhal il-labra.

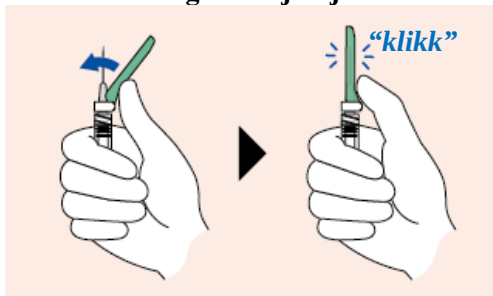
Injetta l-mediċina



40 Imbotta l-plaġer s'isfel nett bil-mod biex tinjetta l-mediċina kollha.

41 Erhi l-ġilda maqrusa u nehhi l-labra.

Għatti l-labra għall-injezzjoni



42 Wara l-injezzjoni tiegħek, aghfas l-ilqugħ għas-sigurtà fuq il-labra bis-saba' l-kbir **sakemm tisma' jew thoss "klikk"** Jekk ma tismax "klikk", haresh biex tara li l-labra tkun mgħottija kompletament mill-ilqugħ għas-sigurtà.

- **Tergax tghatti** l-labra bl-ghatu oriġinali.
- **Tużax** idejk it-tnejn biex tghatti l-labra.
- **Tnehhix** il-labra mis-siringa.

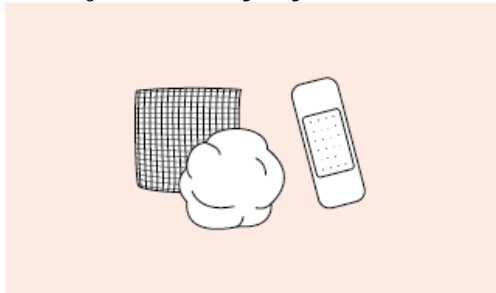
Armi s-siringa u l-kunjett



43 Poġġi l-kunjett ta' Piasky użat, is-siringa, il-labar u l-materjal li jifdal f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta eżatt wara l-użu.

- **Tarmix** il-labar, is-siringa u l-kunjett li ma jkunux fil-pakkett tagħhom, mal-iskart domestiku tiegħek.
- **Tippruvax iżżarma** s-siringa.

Iċċekkja s-sit tal-injezzjoni



44 Jista' jkun hemm ammont żgħir ta' demm jew mediċina fis-sit tal-injezzjoni.

Tista' tagħfas biċċa tajjara jew garża sakemm jiegħaf kwalunkwe hruġ ta' demm li forsi jkun hemm. Jekk meħtieġ, għatti s-sit tal-injezzjoni bi stikk żgħira. Jekk il-hruġ ta' demm ma jiqafx ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

L-injezzjoni tiegħek issa hija lesta.

- **Toghroxx u timmassaġġjax** iż-żona fejn tajt l-injezzjoni.

It-tieni jew it-tielet injezzjoni

Jekk id-doża preskritta hija ta' 2 jew 3 injezzjonijiet wahda wara l-oħra, ibda mill-ġdid minn pass 8 b'kunjett ta' Piasky iehor u provvisti ġodda. Jista' jkollok bżonn sa 3 kunjetti għal doża shiħa. Kun żgur li l-injezzjoni li jmiss ma tkunx fl-istess post li użajt diġà.

Rimi ta' siringi u kunjetti



Tarmix mediċini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku.

Staqs lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

Meta l-kontenitur ikun mimli, kun ċert li tarmih kif qallek it-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek.