

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piasky 340 mg roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka o pojemności 2 ml zawiera 340 mg krowalimabu.

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań / do infuzji zawiera 170 mg krowalimabu.

Krowalimab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji (wstrzyknięcie/infuzja).

Roztwór przejrzysty do silnie opalizującego i niemal bezbarwny do brązowawożółtego. Odczyn pH roztworu wynosi około 5,8, a osmolalność około 297 mOsm/kg.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Piasky w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, których masa ciała wynosi 40 kg i więcej z napadową nocną hemoglobinurią (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH):

- U pacjentów z hemolizą z objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby.
- U pacjentów, którzy są stabilni klinicznie po leczeniu inhibitorem składowej C5 dopełniacza przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń hematologicznych.

Dawkowanie

Zalecany schemat dawkowania obejmuje jedną dawkę nasycającą podawaną w infuzji dożylniej (w dniu 1.), po której podaje się cztery dodatkowe dawki nasycające podawane co tydzień we wstrzyknięciu podskórnym (w dniu 2., 8., 15. i 22.). Pierwszą dawkę podtrzymującą podaje się w dniu 29., a kolejne co 4 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym. Podawane dawki są uzależnione od masy ciała pacjenta, jak przedstawiono w Tabeli 1.

W przypadku pacjentów leczonych wcześniej innymi inhibitorami układu dopełniacza, u których zmieniana jest metoda leczenia na produkt leczniczy Piasky, pierwszą dożylną dawkę nasycającą należy podać w terminie kolejnego zaplanowanego podania inhibitora układu dopełniacza (dodatkowe informacje dotyczące zmiany metody leczenia z inhibitora składowej C5 dopełniacza, patrz punkt 4.4). Dodatkowe podskórne dawki nasycające i dawki podtrzymujące produktu leczniczego Piasky będą podawane zgodnie ze schematem przedstawionym w Tabeli 1.

Tabela 1: Schemat dawkowania produktu leczniczego Piasky w zależności od masy ciała

Masa ciała	≥40 kg do <100 kg	≥100 kg
Dawka nasycająca		
Dzień 1.	1000 mg (dożylnie)	1500 mg (dożylnie)
Dzień 2., 8., 15., 22.	340 mg (podskórnie)	340 mg (podskórnie)
Dawka podtrzymująca		
Dzień 29., a następnie Q4W ^a	680 mg (podskórnie)	1020 mg (podskórnie)

^a Q4W = co 4 tygodnie

Dopuszczalne są sporadyczne zmiany schematu dawkowania w zakresie 2 dni od dnia zaplanowanego podania (z wyjątkiem dnia 1. i dnia 2.). W takim przypadku należy podać kolejną dawkę zgodnie z ustalonym schematem dawkowania.

Czas trwania leczenia

Produkt leczniczy Piasky jest przeznaczony do długotrwałego stosowania, chyba że przerwanie stosowania tego produktu leczniczego jest wskazane ze względów klinicznych (patrz punkt 4.4).

Opóźnienie lub pominięcie dawki

Jeśli dojdzie do pominięcia całej lub części zaplanowanej dawki produktu leczniczego Piasky, pominiętą dawkę lub część zaplanowanej dawki należy podać tak szybko, jak to możliwe, przed terminem przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki. Następną dawkę należy podać w ustalonym dniu dawkowania zgodnie ze schematem. Nie należy przyjmować dwóch dawek ani podawać dawki większej niż przepisana tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Modyfikacje dawki

Jeśli masa ciała pacjenta ulegnie zmianie o 10% lub więcej, tak że w czasie leczenia będzie stale większa lub mniejsza niż 100 kg, konieczne jest dostosowanie dawki podtrzymującej (zalecane dawki przedstawiono w Tabeli 1). W związku z tym w zależności od sytuacji należy okresowo i na bieżąco kontrolować masę ciała pacjenta.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w wieku ≥65 lat, jednak doświadczenie z badań klinicznych dotyczące stosowania krowalimabu u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano stosowania krowalimabu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i w związku z tym nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie jest wymagane dostosowanie dawki krowalimabu u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat lub starszych o masie ciała ≥ 40 kg. Nie określono dotychczas skuteczności i bezpieczeństwa stosowania krowalimabu u dzieci w wieku poniżej 12 lat i u dzieci o masie ciała < 40 kg. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Piasky jest podawany w postaci infuzji dożylniej (pierwsza dawka) oraz we wstrzyknięciu podskórnym (kolejne dawki).

Podanie dożylne

Przed podaniem produktu leczniczy Piasky powinien zostać przygotowany do podania dożylnego z zastosowaniem odpowiedniej techniki aseptycznej. Produkt leczniczy Piasky musi być rozcieńczony i podawany przez fachowy personel medyczny w formie infuzji dożylniej trwającej 60 minut $\pm$ 10 minut (1000 mg) lub 90 minut $\pm$ 10 minut (1500 mg). Produktu leczniczego Piasky nie należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani bolusie.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z wlewem, można spowolnić lub przerwać podawanie infuzji krowalimabu. Infuzję należy natychmiast przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja nadwrażliwości (patrz punkt 4.4).

Podanie podskórne

Produkt leczniczy Piasky musi być stosowany w postaci nierozcieńczonej i należy go przygotować z zastosowaniem odpowiednich zasad aseptyki. Zaleca się wstrzykiwanie produktu leczniczego Piasky w brzuch. Miejsca wstrzyknięć w obrębie skóry brzucha należy zmieniać po każdym wstrzyknięciu. Wstrzyknięcia nigdy nie należy podawać w znamiona i blizny oraz okolice skóry, które są tkliwe, zasinione, zaczerwienione, stwardniałe lub uszkodzone.

Podawanie przez pacjenta i (lub) opiekuna

Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie prawidłowego wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjent może samodzielnie podawać sobie produkt leczniczy Piasky lub też opiekun może go podawać bez nadzoru fachowego personelu medycznego, jeśli lekarz prowadzący uzna to za właściwe.

Pełna instrukcja podawania produktu leczniczego Piasky znajduje się na końcu ulotki dołączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z niewyleczonym zakażeniem wywołanym przez bakterie *Neisseria meningitidis*.
- Pacjenci, którzy nie są obecnie zaszczepieni przeciwko *Neisseria meningitidis*, chyba że są poddawani profilaktycznemu leczeniu odpowiednimi antybiotykami przez 2 tygodnie po szczepieniu (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ciężkie zakażenie meningokokowe

Ze względu na mechanizm działania, stosowanie krowalimabu może zwiększać podatność pacjenta na zakażenia meningokokowe [posocznica i (lub) zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych]. U pacjentów leczonych inhibitorami końcowej aktywacji dopełniacza obserwowano przypadki ciężkich lub śmiertelnych zakażeń meningokokowych lub posocznicy meningokokowej, co jest znanym efektem leków tej klasy.

Zakażenie meningokokowe może gwałtownie rozwinąć się do postaci zagrażającej życiu lub prowadzącej do zgonu, jeśli nie zostanie wcześniej rozpoznane i leczone. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia każdego pacjenta należy zaszczyć czterowalentną szczepionką przeciw meningokokom co najmniej 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki krowalimabu. Jeśli wskazane jest natychmiastowe leczenie krowalimabem u pacjenta, który nie został zaszczyć, wymagana szczepionkę należy podać tak szybko, jak to możliwe, a pacjenci powinni otrzymywać profilaktycznie antybiotyki od momentu rozpoczęcia stosowania krowalimabu do 2 tygodni po szczepieniu. W celu zapobiegania zakażeniom zwykle chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się podawanie szczepionek przeciwko grupom serologicznym A, C, Y, W i B, jeśli są dostępne. Pacjenci powinni otrzymywać aktualne szczepienia zgodnie z obowiązującymi lokalnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Jeśli pacjent zmienia metodę leczenia z innego inhibitora końcowej aktywacji dopełniacza, lekarz powinien sprawdzić, czy szczepienie meningokokowe jest aktualne zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Szczepienie może spowodować dodatkową aktywację układu dopełniacza. W konsekwencji u pacjentów z chorobami wywołanymi aktywnością układu dopełniacza, w tym z PNH, może dochodzić do przejściowego nasilenia objawów choroby podstawowej, takich jak hemoliza. Dlatego po podaniu zalecanego szczepienia należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów choroby.

Szczepienie może nie być wystarczające, aby zapobiec zakażeniu meningokokowemu. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie leków przeciwbakteryjnych zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Wszystkich pacjentów należy monitorować pod kątem wczesnych objawów zakażenia meningokokowego, natychmiast ocenić ich w przypadku podejrzenia zakażenia i w razie potrzeby wdrożyć leczenie odpowiednimi antybiotykami. Należy poinformować pacjentów o tych objawach i krokach, które powinni podjąć w celu niezwłocznego uzyskania pomocy medycznej. Lekarze muszą omówić z pacjentami korzyści i zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym Piasky oraz przekazać im przewodnik dla pacjenta i jego opiekuna oraz kartę pacjenta (patrz poniżej „Narzędzia edukacyjne”). Zgodnie z instrukcją zawartą w corocznych przypomnieniach, przedstawiciele fachowego personelu medycznego powinni zapewnić, że status szczepień pacjenta jest aktualny.

Inne zakażenia ogólnoustrojowe

Ze względu na mechanizm działania, należy zachować ostrożność w przypadku podawania krowalimabu pacjentom z czynnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi. Pacjenci mogą wykazywać zwiększoną podatność na zakażenia, zwłaszcza na zakażenia wywołane przez *Neisseria* spp. i inne bakterie otoczkowe. Szczepienia w celu zapobiegania zakażeniom wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) należy podawać zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Jeśli lokalnie obowiązujące wytyczne zalecają szczepienia w celu zapobiegania zakażeniom wywołanym przez *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), należy je podać co najmniej 2 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki krowalimabu. Jeśli wskazane jest natychmiastowe leczenie krowalimabem u pacjenta, który nie został zaszczyć, wymagana szczepionka powinna zostać podana tak szybko, jak to możliwe, a pacjenci powinni otrzymać

antybiotyki profilaktyczne w okresie od momentu rozpoczęcia leczenia krowalimabem do 2 tygodni po szczepieniu lub zgodnie z lokalnie obowiązującym standardem opieki, w zależności od tego, który okres jest dłuższy.

Jeśli produkt leczniczy Piasky jest stosowany u pacjentów z czynnym zakażeniem ogólnoustrojowym, należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów nasilenia zakażenia. Pacjenci byli wykluczeni z badań klinicznych krowalimabu, jeśli mieli jakiegokolwiek ogólnoustrojowe zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia.

Pacjentom należy przekazać informacje zawarte w ulotce dla pacjenta, aby zwiększyć ich świadomość na temat przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnych ciężkich zakażeń.

Reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych (typu III)

U pacjentów, u których zmieniana jest metoda leczenia między inhibitorami układu dopełniacza, które wiążą się z różnymi epitopami, dochodzi do tworzenia kompleksów immunologicznych (patrz punkt 4.5). U niektórych pacjentów tworzenie się tych kompleksów może prowadzić do reakcji wywołanych przez kompleksy immunologiczne, nazywanych również reakcjami z udziałem kompleksów immunologicznych (typu III). Pacjenci, którzy nigdy wcześniej nie byli leczeni inhibitorem C5 lub pacjenci, u których wcześniej stosowany inhibitor C5 uległ eliminacji z organizmu (tj. od podania ostatniej dawki minęło co najmniej 5,5 okresu półtrwania poprzedniego leku) nie są narażeni na reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych. W badaniach klinicznych dotyczących stosowania krowalimabu zgłaszano zdarzenia niepożądane związane z reakcjami z udziałem kompleksów immunologicznych (patrz punkt 4.8).

Objawami przedmiotowymi i podmiotowymi reakcji z udziałem kompleksów immunologicznych obserwowanymi w badaniach klinicznych były ból stawów i inne zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, wysypka i inne zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, gorączka, osłabienie lub zmęczenie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ból głowy i neuropatia aksonalna. Reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych mogą również objawiać się jako zaburzenia czynności nerek, jednak nie zaobserwowano tego podczas badań klinicznych dotyczących stosowania krowalimabu.

W oparciu o czas do wystąpienia reakcji z udziałem kompleksów immunologicznych obserwowany w badaniach klinicznych zaleca się monitorowanie pacjentów przez pierwsze 30 dni po zmianie metody leczenia z ekulizumabu lub rawulizumabu na leczenie krowalimabem (lub *vice versa*) w celu wykrycia objawów reakcji z udziałem kompleksów immunologicznych. W przypadku wystąpienia łagodnych lub umiarkowanych reakcji z udziałem kompleksów immunologicznych można rozważyć zastosowanie leczenia objawowego [np. miejscowe podanie kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i (lub) leków przeciwbólowych]. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji można rozpocząć doustne lub pozajelitowe leczenie kortykosteroidami, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Reakcje związane z wlewem i wstrzyknięciem

Podawanie krowalimabu może powodować reakcje związane z wlewem lub ogólnoustrojowe reakcje związane ze wstrzyknięciem, w zależności od drogi podania. Reakcje te mogą obejmować reakcje alergiczne lub nadwrażliwości (w tym reakcje anafilaktyczne), ale także szereg innych objawów, takich jak ból głowy lub ból mięśni.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji związanej z wlewem po dożylnym podaniu produktu leczniczego Piasky leczenie należy przerwać i wdrożyć odpowiednie postępowanie. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji związanej ze wstrzyknięciem po podaniu podskórnym lub jakiegokolwiek ciężkiej reakcji alergicznej po podaniu dożylnym lub podskórnym pacjentowi lub opiekunowi powinni natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną, a pacjenci powinni otrzymać odpowiednie leczenie. Pacjenci powinni ustalić z przedstawicielem fachowego personelu medycznego czy leczenie produktem leczniczym Piasky może być kontynuowane.

Ciężka hemoliza po przerwaniu leczenia u pacjentów z PNH

W przypadku przerwania leczenia produktem leczniczym Piasky należy ściśle monitorować pacjentów, u których nie zmieniono metody leczenia na inną metodę leczenia PNH, pod kątem objawów ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej charakteryzującej się podwyższoną aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH) i nagłym zmniejszeniem wielkości klonów PNH lub stężenia hemoglobiny, lub ponownym wystąpieniem objawów, takich jak zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, ciężkie niepożądane zdarzenia naczyniowe (w tym zakrzepica), dysfagia lub zaburzenia erekcji. W przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów hemolizy po przerwaniu leczenia, włącznie z podwyższoną aktywnością LDH, należy rozważyć wznowienie odpowiedniego leczenia.

Immunogenność prowadząca do utraty ekspozycji i skuteczności leczenia

U pacjentów mogą wytworzyć się przeciwciała przeciwlekowe (ang. *anti-drug antibodies*, ADA), które mogą zaburzać ekspozycję na krowalimab. Wytworzenie przeciwciał ADA może prowadzić do utraty ekspozycji na krowalimab, co może następnie skutkować utratą skuteczności krowalimabu. U pacjentów leczonych krowalimabem w badaniach klinicznych obserwowano utratę skuteczności i utratę ekspozycji wynikającą z wytworzenia się ADA. Pacjenci powinni być rutynowo monitorowani w celu wykrycia klinicznych objawów utraty ekspozycji na produkt i skuteczności, w tym ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej. W przypadku uporczywej ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej pomimo prawidłowo stosowanego leczenia krowalimabem pacjenci powinni zostać niezwłocznie poddani badaniom w celu oceny etiologii i możliwości pojawienia ADA prowadzących do utraty ekspozycji i skuteczności leczenia. Należy dokonać oceny stosunku korzyści do zagrożeń związanych z kontynuacją leczenia krowalimabem i rozważyć zmianę na inną metodę leczenia. Pacjentom lub opiekunom należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia u pacjenta objawów nasilenia PNH natychmiast zgłaszali się do lekarza. Patrz punkty 4.8 i 5.1.

Narzędzia edukacyjne

Wszyscy przedstawiciele fachowego personelu medycznego, którzy mogą przepisywać, stosować i nadzorować podanie produktu leczniczego Piasky, powinni upewnić się, że otrzymali i zapoznali się z przewodnikiem dla fachowego personelu medycznego. Przedstawiciele fachowego personelu medycznego będą otrzymywać coroczne przypomnienia w celu zapewnienia, że status szczepień pacjenta jest aktualny. Lekarze przepisujący lek muszą wyjaśnić i omówić z pacjentem i (lub) jego opiekunami korzyści i ryzyka związane z leczeniem produktem leczniczym Piasky i zapewnić przekazanie przewodnika dla pacjenta lub opiekuna i karty pacjenta.

Przedstawiciele fachowego personelu medycznego powinni poinstruować pacjenta i (lub) jego opiekunów, aby zawsze nosili przy sobie kartę pacjenta zawierającą informacje na temat kluczowych objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażeń meningokokowych i ciężkich reakcji alergicznych oraz konieczności niezwłocznego zwrócenia się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów zakażeń meningokokowych i (lub) ciężkich reakcji alergicznych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Krowalimab i inne inhibitory C5 wiążą się z różnymi epitopami na C5, w związku z czym kompleksy immunologiczne składające się z przeciwciał połączonych przez C5 mogą tworzyć się, gdy oba takie inhibitory są obecne w krążeniu. Te kompleksy immunologiczne, nazywane również kompleksami lek-cel-lek (ang. *drug-target-drug complexes*, DTDC), mogą składać się z jednej lub więcej jednostek C5 związanych zarówno z krowalimabem, jak i z innym inhibitorem C5 i oczekuje się, że ulegną one eliminacji w ciągu około 8 tygodni (w przypadku ekulizumabu). Kompleksy immunologiczne mogą ulegać eliminacji po dłuższym czasie w przypadku zmiany z metody leczenia inhibitorami C5 o wydłużonym okresie półtrwania, takimi jak rawulizumab. U niektórych pacjentów tworzenie tych kompleksów powoduje reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych (patrz punkty 4.4 i 4.8). U pacjentów stosujących wcześniej inny inhibitor C5 obserwuje się przejściowe zwiększenie klirensu w

wyniku tworzenia się kompleksów immunologicznych, co prowadzi do szybszej eliminacji krowalimabu. Jednak to przejściowe zwiększenie klirensu nie ma znaczenia klinicznego i nie wymaga dostosowywania dawki u pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia z innego inhibitora C5.

Nie przeprowadzono swoistych badań dotyczących interakcji.

Nie przewiduje się, aby stosowanie krowalimabu powodowało interakcje farmakokinetyczne z innymi produktami leczniczymi zakłócającymi działanie metabolizujących enzymów cytochromu P450 (CYP), ponieważ szlaki klirensu immunoglobulin G (IgG) różnią się od szlaków klirensu małych cząsteczek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania krowalimabu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że po pierwszym tryestrze ciąży ludzkie IgG przechodzą przez łożysko. Ze względu na mechanizm działania, krowalimab może potencjalnie powodować zahamowanie końcowej aktywacji dopełniacza w krążeniu płodu.

W związku z tym można rozważyć zastosowanie produktu leczniczego Piasky u kobiet w okresie ciąży, jeśli stan kliniczny danej kobiety wymaga leczenia krowalimabem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy krowalimab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzka IgG1 przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.

Decyzja dotycząca zakończenia karmienia piersią lub zakończenia leczenia produktem leczniczym Piasky powinna zostać z uwzględnieniem korzyści płynących z karmienia piersią dla niemowlęcia i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu krowalimabu na płodność u ludzi. Dane z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym u zwierząt nie wykazały wpływu na narządy rozrodcze samców ani samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Piasky nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych typu III (18,9% u pacjentów, u których zmieniono leczenie z innego inhibitora C5 na krowalimab), zakażenie górnych dróg oddechowych (18,6%), gorączka (13,5%), ból głowy (10,9%) i reakcje związane z wlewem (10,2%). Najczęściej obserwowanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych (4,0% u pacjentów, u których zmieniono leczenie z innego inhibitora C5 na krowalimab) i zapalenie płuc (1,5%).

Wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania zebrane od 44 pacjentów w badaniu COMPOSER, w którym mediana czasu leczenia wynosiła 4,69 roku (zakres: 0,4-6,3 lat), nie wykazały żadnych dodatkowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa związanych z długotrwałym stosowaniem krowalimabu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania krowalimabu u pacjentów z PNH oceniano w trzech badaniach klinicznych fazy III: COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311) i COMMODORE 1 (BO42161) oraz w jednym badaniu fazy I/II (COMPOSER, BP39144).

W Tabeli 2 wymieniono działania niepożądane zgłoszone związku ze stosowaniem krowalimabu w zbiorczej analizie 393 pacjentów włączonych do badań III fazy, chyba że podano inaczej. Mediana czasu leczenia krowalimabem na podstawie zbiorczej analizy danych 393 pacjentów wyniosła 64 tygodnie (zakres: 0,1-136,4 tygodnia).

Działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Kategorie częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione według malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 2: Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych produktem leczniczym Piasky

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Zapalenie płuc	Często
	Zakażenie dróg oddechowych	
	Zakażenie dróg moczowych	
	Zapalenie nosogardła	Niezbędnie często
	Posocznica	
	Wstrząs septyczny	
	Bakteriemia	
	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja przy udziale kompleksów immunologicznych typu III*	Bardzo często
	Nadwrażliwość	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból w jamie brzusznej	Często
	Biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często
	Astenia	Często
	Zmęczenie	
	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Niezbędnie często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z wlewem	Bardzo często
	Reakcja związana ze wstrzyknięciem	Często

*Reakcja z udziałem kompleksów immunologicznych typu III (nazywana również przemijającą reakcją z udziałem kompleksów immunologicznych typu III) ogranicza się do pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia z innego inhibitora C5 na krowalimab lub z krowalimabu na inny inhibitor C5. Częstość występowania reakcji z udziałem kompleksów immunologicznych podano w podgrupie 201 pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia z innego inhibitora C5 na krowalimab, przy czym wskaźniki zachorowalności obliczono przy użyciu tych N=201 pacjentów jako mianownika. Patrz niżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje z udziałem kompleksów immunologicznych (typu III) (patrz punkty 4.4 i 4.5)

W badaniach klinicznych III fazy u 19,4% (39 z 201) pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia z ekulizumabu lub rawulizumabu na krowalimab, wystąpiła reakcja z udziałem kompleksów immunologicznych typu III (zgłaszana jako reakcja z udziałem kompleksów immunologicznych typu III). U 2 z tych 39 pacjentów wystąpiła druga reakcja z udziałem kompleksów immunologicznych po przerwaniu stosowania krowalimabu i zmianie metody leczenia na rawulizumab. Najczęstszymi zgłaszanymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi były ból stawów i wysypka, a inne zgłaszane objawy to: gorączka, ból głowy, ból mięśni, ból brzucha, osłabienie lub zmęczenie i neuropatia aksonalna. Mediana czasu do wystąpienia reakcji z udziałem kompleksów immunologicznych typu III u pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia z

ekulizumabu lub rawulizumabu na krowalimab, wynosiła 1,6 tygodnia (zakres: 0,7–4,4 tygodnia), przy czym u 5,1% (2 z 39) pacjentów wystąpiła reakcja z udziałem kompleksów immunologicznych typu III, a czas do jej wystąpienia przekroczył 4 tygodnie. Większość przypadków reakcji z udziałem kompleksów immunologicznych typu III miało charakter przemijający, a mediana czasu ich trwania wynosiła 1,7 tygodnia (zakres 0,4–34,1 tygodnia). U większości pacjentów wystąpiło zdarzenie stopnia 1. lub 2. (u 23 z 39 pacjentów), przy czym zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 8% (16 z 39) pacjentów leczonych krowalimabem, u których zmieniono metodę leczenia z ekulizumabu lub rawulizumabu. Większość zdarzeń ustąpiła bez wprowadzania zmian w schemacie leczenia krowalimabem w ramach badania.

W badaniu COMPOSER wśród 26 pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia z ekulizumabu na krowalimab, 2 pacjentów zgłosiło zdarzenie niepożądane w postaci reakcji z udziałem kompleksów immunologicznych typu III. Zdarzenia te miały charakter łagodny lub umiarkowany i nie były ciężkie. U jednego dodatkowego pacjenta wystąpiła łagodna reakcja z udziałem kompleksów immunologicznych typu III po przerwaniu stosowania krowalimabu i zmianie metody leczenia na inny inhibitor C5.

Immunogenność

W dwóch badaniach III fazy z randomizacją (COMMODORE 1 i COMMODORE 2) i jednym badaniu III fazy prowadzonym na jednej grupie pacjentów (COMMODORE 3) status ADA można było ocenić u 392 pacjentów. Spośród tych 392 pacjentów u 118 (30,1%) uzyskano pozytywny wynik testu na obecność ADA. Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania działań niepożądanych o podłożu immunogennym (takich jak reakcje związane z wlewem, reakcje w miejscu wstrzyknięcia lub nadwrażliwość) między pacjentami z przeciwciałami ADA i bez przeciwciał ADA (patrz punkt 5.1).

Immunogenność prowadząca do utraty ekspozycji i skuteczności leczenia

U pacjentów mogą pojawić się przeciwciała ADA, które mogą zaburzać ekspozycję na krowalimab. Wśród 392 pacjentów ocenianych pod kątem obecności ADA, częściową lub całkowitą utratę ekspozycji związaną z wystąpieniem ADA obserwowano u 23 pacjentów (5,9%); wśród nich u 17 (4,3%) wystąpiła utrata aktywności farmakologicznej zbiegająca się z utratą ekspozycji i utratą skuteczności leczenia objawiającą się trwałą utratą kontroli hemolizy u 7 pacjentów (1,8%).

W przypadku klinicznych objawów utraty skuteczności leczenia pacjent powinien niezwłocznie skonsultować się z fachowym personelem medycznym w celu przeprowadzenia dalszej oceny (patrz punkt 4.4).

Reakcje związane z wlewem i wstrzyknięciem

W badaniach III fazy u 10,2% pacjentów leczonych krowalimabem wystąpiła reakcja związana z wlewem. Najczęściej zgłaszanymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi były: ból głowy (7,1%), wysypka (0,8%), zawroty głowy (0,8%), ból brzucha (0,5%), rumień (0,5%), nudności (0,5%), gorączka (0,5%) i parestezja (0,3%). Wszystkie zgłoszone zdarzenia miały nasilenie stopnia 1. lub 2.

W badaniach III fazy u 8,4% pacjentów leczonych krowalimabem wystąpiły reakcje związane ze wstrzyknięciem. Najczęściej zgłaszanymi objawami były: ból głowy (2,5%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (1,0%), ból w miejscu wstrzyknięcia (1,0%) i wysypka w miejscu wstrzyknięcia (1,0%). Większość zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. lub 2.

Zakażenia wywołane przez bakterie otoczkowe

Ze względu na mechanizm działania stosowanie krowalimabu może potencjalnie zwiększać ryzyko zakażenia, w szczególności zakażenia wywołanego przez bakterie otoczkowe, w tym *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* typu A, C, W, Y, i B oraz *Haemophilus influenzae* (patrz punkt 4.4).

W badaniach III fazy zgłoszono przypadki zakażeń bakteriami otoczkowymi, takimi jak *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (bliżej nieokreślona), *Haemophilus influenzae* i *Neisseria subflava*, przy czym ostatnie z tych zakażeń wywołało u pacjenta zdarzenie niepożądane w postaci bakteriemii.

Dzieci i młodzież

U 12 pacjentów pediatrycznych z PNH o masie ciała ≥ 40 kg (w wieku 13-17 lat) biorących udział w badaniach COMMODORE 1, COMMODORE 2 i COMMODORE 3 profil bezpieczeństwa wydawał się podobny do profilu obserwowanego u dorosłych pacjentów z PNH. Działania niepożądane związane ze stosowaniem krowalimabu zgłaszane u dzieci i młodzieży z PNH to: zakażenia górnych dróg oddechowych (16,7%), zakażenia dróg moczowych (16,7%), zmęczenie (16,7%), ból głowy (8,3%), reakcja związana z wlewem (8,3%) i reakcja związana ze wstrzyknięciem (8,3%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych oraz wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory układu dopełniacza, kod ATC: L04AJ07

Mechanizm działania

Krowalimab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy immunoglobulin G1 (IgG1), które w sposób swoisty i z wysokim powinowactwem wiąże się ze składową 5 (C5) układu dopełniacza, hamując jej podział na C5a i C5b i zapobiegając w ten sposób tworzeniu kompleksu atakującego błonę (ang. *membrane attack complex*, MAC). Krowalimab powoduje zahamowanie końcowej aktywacji dopełniacza. U pacjentów z PNH krowalimab hamuje hemolizę wewnątrznaczyniową zależną od końcowej aktywacji dopełniacza.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z PNH zaobserwowano zależne od stężenia zahamowanie końcowej aktywacji dopełniacza po zakończeniu leczenia krowalimabem. Zahamowanie końcowej aktywacji dopełniacza [CH50 mierzonej za pomocą liposomalnego testu immunologicznego (LIA)] uzyskano bezpośrednio po zakończeniu pierwszej infuzji krowalimabu i na ogół utrzymywała się ona przez cały okres leczenia krowalimabem. Podobnie, średnie stężenie wolnej frakcji C5 zmniejszyło się do małych wartości ($<0,0001$ g/l) w porównaniu do wartości wyjściowych i pozostawało na niskim poziomie przez cały czas trwania leczenia.

Stężenia wolnej frakcji C5 i CH50 były podobne u dzieci i młodzieży oraz u pacjentów dorosłych leczonych krowalimabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność krowalimabu u pacjentów z PNH oceniono w badaniu typu *non-inferiority* III fazy (COMMODORE 2, BO42162) i potwierdzono na podstawie danych klinicznych pochodzących z dwóch dodatkowych badań III fazy (COMMODORE 3, YO42311 i COMMODORE 1, BO42161).

We wszystkich badaniach III fazy pacjenci musieli zostać zaszczepieni przeciwko *Neisseria meningitidis* w ciągu 3 lat przed rozpoczęciem leczenia lub w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia krowalimabem. Pacjenci zaszczepieni w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia lub po rozpoczęciu leczenia w ramach badania otrzymywali odpowiednie antybiotyki profilaktyczne od momentu rozpoczęcia podawania produktu leczniczego Piasky do co najmniej 2 tygodni po zaszczepieniu (ostrzeżenia i środki ostrożności związane z ciężkim zakażeniem meningokokowym, patrz punkt 4.4). Z badania wykluczono pacjentów z zakażeniem wywołanym przez *Neisseria meningitidis* w wywiadzie, które wystąpiło w okresie 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym i do pierwszego podania badanego leku.

Z badania wykluczono również pacjentów, którzy w przeszłości zostali poddani allogenicznemu przeszczepieniu szpiku kostnego.

W badaniach III fazy krowalimab podawano zgodnie z zalecanym dawkowaniem opisanym w punkcie 4.2. Dozwolone było stosowanie dawek ratunkowych wynoszących 340 mg krowalimabu podawanego dożylnie na podstawie oceny badacza, jeśli u pacjenta wystąpiły przedmiotowe i podmiotowe objawy PNH; jednak badania te nie miały na celu oceny wpływu podawania dawki ratunkowej na skuteczność krowalimabu. Ekulizumab podawano zgodnie z treścią lokalnych druków informacyjnych, natomiast w krajach, które nie mają dostępu do ekulizumabu (COMMODORE 2), był on podawany w dawce 600 mg dożylnie raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie w dawce 900 mg co 2 tygodnie. W badaniu nie dozwolono na stosowanie dawek ratunkowych ekulizumabu.

Badania III fazy obejmowały 24-tygodniowy okres leczenia podstawowego, po którym pacjenci mieli możliwość kontynuowania leczenia lub zmiany metody leczenia na krowalimab w okresie kontynuacji badania.

Badania obejmujące pacjentów z PNH nieleczonych uprzednio inhibitorami układu dopełniacza

COMMODORE 2 (badanie BO42162)

COMMODORE 2 było otwartym, wieloośrodkowym badaniem III fazy z randomizacją i aktywną kontrolą zaprojektowanym w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa krowalimabu w porównaniu z ekulizumabem u pacjentów z PNH, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem układu dopełniacza. Łącznie 204 pacjentów (o masie ciała ≥ 40 kg) przydzielono losowo w stosunku 2:1 do ramienia otrzymującego krowalimab ($n=135$) albo do ramienia otrzymującego ekulizumab ($n=69$). Do badania włączono dodatkowo 6 pacjentów pediatrycznych (w wieku <18 lat i o masie ciała ≥ 40 kg) do grupy opisowej, którzy otrzymywali krowalimab (patrz punkt 5.1). Pacjenci włączeni do badania wykazywali wysoką aktywność choroby podczas badań przesiewowych, co wykazano na podstawie aktywności LDH $\geq 2 \times$ górnej granicy normy (GGN) oraz obecności jednego lub więcej objawów przedmiotowych lub podmiotowych związanych z PNH w ciągu ostatnich 3 miesięcy: zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, niedokrwistość (stężenie hemoglobiny <10 g/dl), poważny niepożądany incydent naczyniowy (w tym zakrzepica) w wywiadzie, dysfagia lub zaburzenia erekcji; albo przebyte przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) w związku z PNH.

Losowe przydzielenie do ramion badania stratyfikowano według ostatniej wartości LDH (≥ 2 do $\leq 4 \times$ GGN lub $>4 \times$ GGN) oraz według przetoczeń krwi w wywiadzie (0, >0 do ≤ 6 lub >6 jednostek KKCz podanych w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją); odpowiednie kategorie stratyfikacji były zrównoważone we wszystkich ramionach badania.

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka przydzielonej losowo populacji pacjentów biorących udział w badaniu były na ogół zrównoważone pomiędzy ramionami badania. Dane te przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu COMMODORE 2 (populacja przydzielona losowo)

Parametry	Krowalimab (N=135)	Ekulizumab (N=69)
Wiek (lata) w chwili rozpoznania PNH Średnia (SD) Mediana (zakres)	35,8 (15,5) 31,0 (11,5–74,7)	37,4 (16,4) 32,1 (11,2–76,8)
Wiek (lata) w momencie pierwszego podania leku w badaniu* Średnia (SD) Mediana (zakres) <18 lat (n, %) 18–64 lat (n, %) ≥65 lat (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%)
Masa ciała 40 - <100 kg (n, %) ≥100 kg (n, %)	131 (97,0%) 4 (3,0%)	66 (95,7%) 3 (4,3%)
Płeć Mężczyźni, n (%) Kobiety, n (%)	77 (57,0%) 58 (43,0%)	35 (50,7%) 34 (49,3%)
Wyjściowe stężenie LDH (x GGN) Mediana (zakres)	7,0 (2,0–16,3)	7,7 (2,0–20,3)
Przetoczenie KKCz w wywiadzie w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe Tak (n, %)	103 (77,4%)	50 (73,5%)
Liczba jednostek KKCz przetoczonych w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe Mediana (zakres)	3,8 (0–43,5)	3,0 (0–41,0)
Całkowity rozmiar klonu granulocytów PNH (%) Mediana (zakres)	91,4 (5,8–100)	93,6 (6,8–99,9)
Całkowity rozmiar klonu monocytów PNH (%) Mediana (zakres)	90,9 (42,5–99,9)	95,1 (41,5–99,9)
Całkowity rozmiar klonu erytrocytów PNH (%) Mediana (zakres)	25,3 (3,5–96,0)	44,6 (0,1–88,9)
Wyjściowe stężenie hemoglobiny (g/l) Mediana (IQR)	85,0 (77,0–93,0)	87,0 (81,0–97,0)
Niedokrwistość aplastyczna w wywiadzie Tak (n, %)	53 (39,3%)	26 (37,7%)
Zespół mielodysplastyczny w wywiadzie Tak (n, %)	6 (4,4%)	6 (8,7%)
Poważny niepożądany incydent naczyniowy (ang. <i>Major Adverse Vascular Event</i> , MAVE) w wywiadzie Tak (n, %)	21 (15,6%)	10 (14,5%)

Parametry	Krowalimab (N=135)	Ekulizumab (N=69)
Produkty lecznicze w punkcie wyjściowym**		
Leki przeciwzakrzepowe (n, %)	35 (25,9%)	17 (24,6%)
Steroidy (n, %)	46 (34,1%)	25 (36,2%)
Terapia immunosupresyjna (n, %)	23 (17,0%)	13 (18,8%)
Przedmiotowe i podmiotowe objawy związane z PNH w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym		
Ból w jamie brzusznej	21 (15,6%)	11 (15,9%)
Niedokrwistość	109 (80,7%)	57 (82,6%)
Dysfagia	8 (5,9%)	2 (2,9%)
Zaburzenia erekcji	13 (9,6%)	4 (5,8%)
Zmęczenie	113 (83,7%)	63 (91,3%)
Hemoglobinuria	79 (58,5%)	45 (65,2%)
MAVE (w tym zakrzepica)	9 (6,7%)	5 (7,2%)
Zadyszka (duszność)	29 (21,5%)	14 (20,3%)

Uwaga: IQR = zakres międzykwartylowy (ang. *interquartile range*).

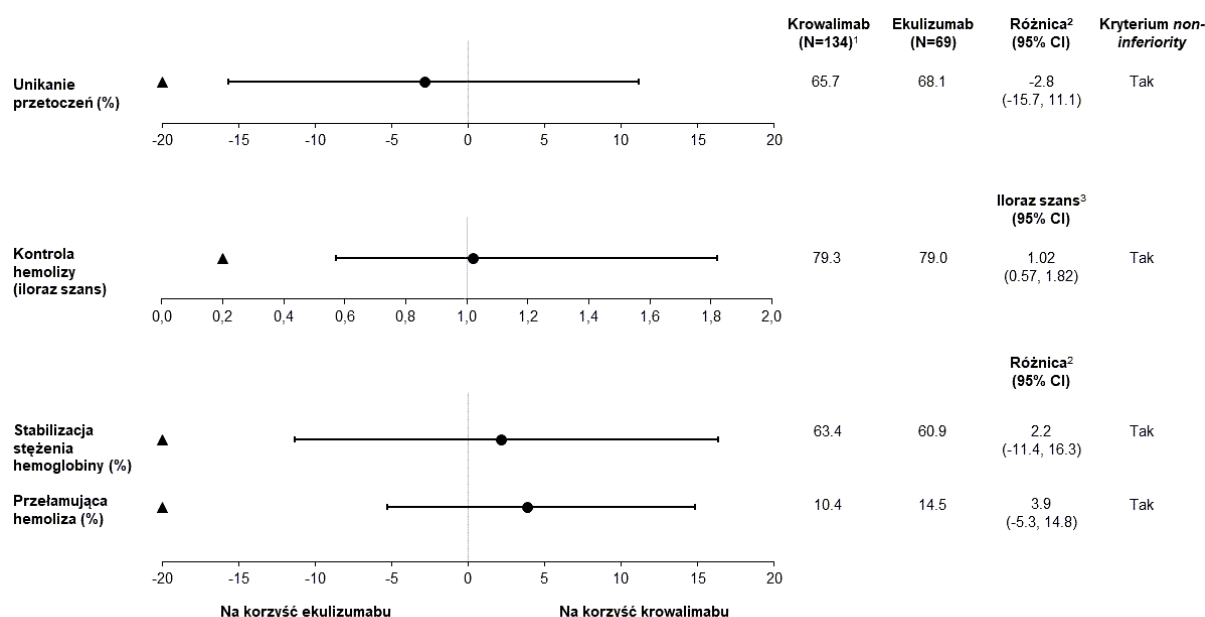
* Przed otwarciem oddzielnego ramienia opisowego dla dzieci i młodzieży, do ramienia otrzymującego ekulizumab przydzielono losowo dwóch nastoletnich pacjentów (oba w wieku 17 lat). U obu pacjentów zmieniono metodę leczenia na krowalimab w okresie kontynuacji badania, po zakończeniu podstawowego okresu leczenia; jeden pacjent w dalszym ciągu był w wieku <18 lat, natomiast drugi ukończył 18 lat w momencie podania pierwszej dawki krowalimabu. Patrz punkt „Dzieci i młodzież” poniżej.

** W tym produkty lecznicze, których przyjmowanie rozpoczęto przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania i które odstawiono lub kontynuowano ich stosowanie w chwili rozpoczęcia leczenia w ramach badania.

Głównym celem badania była ocena skuteczności krowalimabu w porównaniu z ekulizumabem, w oparciu o ocenę typu *non-inferiority* (NI) następujących równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych: kontrola hemolizy, mierzona jako średni odsetek pacjentów z $LDH \leq 1,5 \times GGN$ od tygodnia 5. do tygodnia 25. oraz odsetek pacjentów, u których udało się uniknąć przetoczeń krwi, zdefiniowanych jako pacjenci bez przetoczeń KKCz od stanu wyjściowego do tygodnia 25. Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek pacjentów, u których wystąpił przełom hemolityczny, odsetek pacjentów ze stabilizacją stężenia hemoglobiny oraz zmiana w odczuwaniu zmęczenia [mierzona w skali FACIT (ocena funkcjonalna leczenia chorób przewlekłych, ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*)-Fatigue] od wartości wyjściowych do tygodnia 25.

W odniesieniu do obu równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych: kontroli hemolizy i unikania przetoczeń, oraz drugorzędowych punktów końcowych: stabilizacji stężenia hemoglobiny i przełomu hemolitycznego, leczenie krowalimabem spełniało kryterium *non-inferiority*, tj. okazało się nie gorsze niż leczenie ekulizumabem (Rycina 1). Rycina 2 przedstawia odsetek pacjentów z aktywnością $LDH \leq 1,5 \times GGN$ od punktu wyjściowego do tygodnia 25.

Rycina 1: Równorzędne pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności w badaniu COMMODORE 2 (populacja objęta pierwotną analizą)



Uwaga: Trójkąty oznaczają marginesy kryterium *non-inferiority*, a okręgi oznaczają osiągnięte punkty.

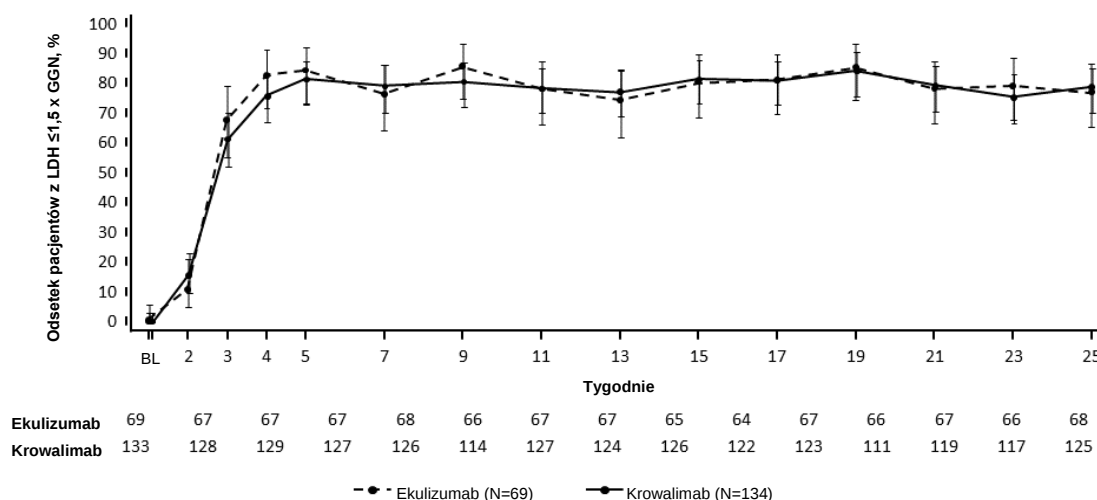
CI=przedział ufności (ang. *confidence interval*)

¹ U jednego pacjenta przydzielonego losowo do ramienia otrzymującego krowalimab nie oznaczono aktywności LDH po punkcie wyjściowym i nie został on uwzględniony w podstawowej analizie skuteczności.

² W przypadku unikania przetoczeń i stabilizacji stężenia hemoglobiny różnicę oblicza się jako ważoną różnicę między wartościami dla krowalimabu a wartościami dla ekulizumabu. W przypadku przełomu hemolitycznego różnicę oblicza się jako ważoną różnicę między wartościami dla ekulizumabu a wartościami dla krowalimabu.

³ Iloraz szans obliczony jako szanse dla krowalimabu podzielone przez szanse dla ekulizumabu

Rycina 2: Odsetek pacjentów z aktywnością LDH $\leq 1,5 \times$ GGN od wartości wyjściowej do tygodnia 25., przy 95% CI (COMMODORE 2, populacja objęta pierwotną analizą)



COMMODORE 1 (badanie BO42161) - pacjenci przydzieleni losowo do grupy leczonej ekulizumabem, u których zmieniono metodę leczenia

COMMODORE 1 było otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy z randomizacją i aktywną kontrolą prowadzonym w celu oceny bezpieczeństwa, farmakodynamiki, farmakokinetyki i skuteczności eksploracyjnej krowalimabu u pacjentów, którzy zmienili leczenie z innego inhibitora C5. Głównym celem tego badania była ocena bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 4.8). Osiemdziesięciu dziewięciu pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do ramienia otrzymującego krowalimab (n=45) albo do ramienia otrzymującego ekulizumab (n=44). Pacjenci spełniali kryteria włączenia do ramion badania, jeśli zmieniono u nich metodę leczenia z zatwierdzonych dawek ekulizumabu i uzyskano kontrolę hemolizy w badaniu przesiewowym, definiowaną jako aktywność LDH $\leq 1,5 \times$ GGN. Pacjentów wykluczono z badania, jeśli wystąpił u nich poważny niepożądany incydent naczyniowy (MAVE) w okresie 6 miesięcy przed pierwszym podaniem leku w badaniu. Losowe przydzielenie do ramion badania stratyfikowano według przetoczeń w wywiadzie (czy pacjent otrzymał przetoczenie KKCz w ciągu 12 miesięcy poprzedzających randomizację).

Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka przydzielonej losowo populacji pacjentów biorących udział w badaniu były na ogół zrównoważone pomiędzy ramionami badania. Mediana wyjściowej wartości LDH wynosiła $1,01 \times$ GGN (zakres: 0,6-1,7) dla krowalimabu i $0,96 \times$ GGN (zakres: 0,7-1,9) dla ekulizumabu. Odsetek pacjentów, u których w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe wykonano przetoczenia, wynosił 22,7% w grupie leczonej krowalimabem i 25% w grupie leczonej ekulizumabem, przy czym średnia wartość (SD) w grupie leczonej krowalimabem i ekulizumabem wynosiła, odpowiednio, 1,6 (3,7) i 2,3 (5,4) jednostki przetaczanego KKCz. Wyjściowe wartości mediany (zakres) wielkości klonów PNH dla łącznej liczby erytrocytów, monocytów i granulocytów w grupie pacjentów otrzymujących krowalimab w porównaniu z grupą pacjentów leczonych ekulizumabem są następujące: odpowiednio, 44,6% (2,6 - 100) wobec 54,2% (1,3 - 100), 88,6% (13,8 - 100) wobec 96,4% (7,6 - 99,9) i 88,1% (5,2 - 100) wobec 95,7% (7,9 - 99,9).

Spośród wszystkich 89 pacjentów, których przydzielono losowo do grup, eksploracyjną analizę skuteczności przeprowadzono u 76 pacjentów (n=39 w grupie krowalimabu i n=37 w grupie ekulizumabu) włączonych na co najmniej 24 tygodnie przed datą odcięcia danych do analizy pierwotnej. Ogólnie, wyniki dotyczące eksploracyjnych punktów końcowych oceny skuteczności wykazały, że u pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia z ekulizumabu na krowalimab, utrzymano kontrolę choroby. Średni odsetek pacjentów, u których utrzymano kontrolę hemolizy od początku badania do 25. tygodnia wyniósł 92,9% [95% CI: 86,6; 96,4] dla pacjentów przydzielonych losowo do ramienia krowalimabu i 93,7% [95% CI: 87,3; 97,0] dla pacjentów przydzielonych losowo do ramienia ekulizumabu. U 79,5% [95% CI: 63,1; 90,1] pacjentów przydzielonych losowo do ramienia krowalimabu oraz u 78,4% [95% CI: 61,3; 89,6] pacjentów przydzielonych losowo do ramienia ekulizumabu udało się uniknąć przetoczenia krwi.

COMMODORE 1 (badanie BO42161) i COMMODORE 2 (badanie BO42162) - klinicznie stabilni pacjenci, u których zmieniono metodę leczenia

Zgłoszono dane potwierdzające dotyczące klinicznie stabilnych pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia z ekulizumabu zebrane od pacjentów biorących udział w badaniu COMMODORE 1 (25 pacjentów kwalifikujących się do oceny skuteczności) oraz COMMODORE 2 (29 pacjentów kwalifikujących się do oceny skuteczności); są to pacjenci leczeni ekulizumabem przez co najmniej 24 tygodnie w ramach okresu leczenia pierwotnego, u których w momencie zmiany metody leczenia na krowalimab aktywność LDH wynosiła $\leq 1,5 \times$ GGN.

Skuteczność oceniano u pacjentów, u których ekspozycja na krowalimab wynosiła co najmniej 24 tygodnie (lub u których przerwano leczenie przed osiągnięciem 24 tygodni leczenia). Średni odsetek klinicznie stabilnych pacjentów utrzymujących kontrolę hemolizy od momentu zmiany

leczenia do tygodnia 25. zmienionego leczenia w badaniach COMMODORE 1 i COMMODORE 2 wynosił, odpowiednio, 98,7% [95% CI: 96,2; 99,5] i 95,3% [95% CI: 89,5; 97,9]. Przetoczenia krwi udało się uniknąć odpowiednio u 80,0% [95% CI: 58,70; 92,39] i 86,2% [95% CI: 67,43; 95,49] klinicznie stabilnych pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia. Wyniki uzyskane u klinicznie stabilnych pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia, były zgodne z wynikami u pacjentów zrandomizowanych do grupy leczonej ekulizumabem, u których zmieniono następnie metodę leczenia podczas okresu leczenia pierwotnego w badaniu COMMODORE 1.

Ponadto w grupie badania COMMODORE 1 bez randomizacji, spośród 19 klinicznie stabilnych pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia z rawulizumabu, od momentu zmiany metody leczenia do tygodnia 25. u 95,8% [95% CI: 89,11; 98,43] utrzymano kontrolę hemolizy, a u 57,9% [95% CI: 33,97; 78,88] udało się uniknąć transfuzji.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych istnieje możliwość wystąpienia reakcji immunologicznej na krowalimab.

Wyniki testów immunogenności są w dużym stopniu zależne od kilku czynników, takich jak czułość i swoistość testu, metodologia testu, sposób postępowania z próbkami, czas pobrania próbek, jednocześnie stosowane produkty lecznicze i choroba podstawowa. Z tych powodów porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko krowalimabowi z częstością występowania przeciwciał przeciwko innym produktom może wprowadzać w błąd.

W badaniu III fazy COMMODORE 2 przeciwciała przeciwleukowe (ADA) pojawiające się w trakcie leczenia zaobserwowano u 35,0% (49/140) uprzednio nieleczonych pacjentów, którzy otrzymywali krowalimab oraz u 38,2% (26/68) pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia z innego inhibitora C5 na krowalimab. Mediana czasu do wytworzenia się pierwszych przeciwciał ADA po punkcie wyjściowym wynosiła 16,1 tygodnia (zakres: 1,1 do 72,3 tygodnia) oraz 16,6 tygodnia (zakres: 2,1 do 36,3 tygodnia) odpowiednio u pacjentów dotychczas nieleczonych i pacjentów uprzednio leczonych innym inhibitorem C5. W badaniach III fazy częstość występowania przeciwciał przeciwleukowych pojawiających się podczas leczenia wyniosła 35,1% (67 ze 191 pacjentów) oraz 25,4% (51 z 201 pacjentów) odpowiednio u pacjentów uprzednio nieleczonych i pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia z innego inhibitora C5 na krowalimab.

W badaniach III fazy mediana zmian stężenia u pacjentów z ADA była nieznacznie niższa w porównaniu z pacjentami, u których nie występowały ADA. Pomimo tego efektu stężenia utrzymywały się na poziomie powyżej 100 µg/ml (próg całkowitego zahamowania końcowej aktywacji dopełniacza) u ponad 80% pacjentów z ADA. Obecność ADA nie wiązała się z klinicznie znaczącym wpływem na farmakokinetykę, farmakodynamikę ani skuteczność u większości pacjentów. Jednak wśród 392 pacjentów badanych pod kątem obecności ADA, częściową lub całkowitą utratę ekspozycji związaną z wystąpieniem ADA obserwowano u 23 pacjentów (5,9%); wśród nich u 17 (4,3%) pacjentów z ADA stwierdzono utratę aktywności farmakologicznej (na podstawie oznaczenia CH50 lub wolnego C5) zbiegającą się z utratą ekspozycji oraz z utratą skuteczności objawiającą się trwałą utratą kontroli hemolizy u 7 pacjentów (1,8%). Nie ma dowodów na kliniczny wpływ obecności ADA na profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Piasky (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

Dziesięciu pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (o masie ciała ≥ 40 kg) leczonych krowalimabem w badaniach COMMODORE 2 (n=7; w wieku 13-17 lat) i COMMODORE 3 (n=3; w wieku 15-17 lat) kwalifikowało się do oceny skuteczności.

Dziewięciu pacjentów nie było wcześniej leczonych, a u 1 pacjenta zmieniono metodę leczenia z ekulizumabu na krowalimab w okresie kontynuacji badania. U wszystkich pacjentów pediatrycznych stosowano takie same dawki, jak u pacjentów dorosłych, w zależności od masy ciała. U wszystkich 9 pacjentów wcześniej nieleczonych uzyskano kontrolę hemolizy (zdefiniowanej jako aktywność LDH

$\leq 1,5 \times \text{GGN}$) do 4. tygodnia, która utrzymywała się u 7 pacjentów podczas każdej wizyty od punktu wyjściowego do 25. tygodnia; u pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia z ekulizumabu na krowalimab, utrzymano kontrolę hemolizy przez 24 tygodnie leczenia w okresie kontynuacji badania. U siedmiu z 10 pacjentów pediatrycznych udało się uniknąć przetoczeń i osiągnięto stabilizację stężenia hemoglobiny, a u żadnego pacjenta podczas 24-tygodniowego okresu leczenia nie wystąpił przełom hemolityczny.

Ogólnie, skuteczność leczenia krowalimabem u dzieci i młodzieży z PNH była podobna do obserwowanej u dorosłych pacjentów z PNH.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Piasky w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z PNH (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne krowalimabu oceniano zarówno u zdrowych ochotników, jak i u pacjentów z PNH. Właściwości farmakokinetyczne oceniano z zastosowaniem nieliniowego modelu farmakokinetyki efektów mieszanych, na podstawie zbiorczej bazy danych zebranych od 9 zdrowych ochotników oraz odpowiednio 210 i 211 pacjentów dotychczas nieleczonych i pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia z innego inhibitora C5 na krowalimab.

Profil zmian stężenia krowalimabu w czasie najlepiej opisać za pomocą otwartego modelu dwukompartimentowego z eliminacją pierwszego rzędu i stałą wchłaniania pierwszego rzędu po podaniu podskórnym. W celu opisania przejściowego zwiększenia klirensu z powodu tworzenia się kompleksów immunologicznych u pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia z innego inhibitora C5 na krowalimab, wprowadzono dodatkowy zmienny w czasie parametr klirensu, który zmniejsza się wykładniczo wraz z upływem czasu. Oczekuje się, że w stanie stacjonarnym ekspozycja u pacjentów, którzy nie byli poddawani wcześniej leczeniu, będzie podobna jak u pacjentów, u których zmieniono metodę leczenia.

Wchłanianie

Stała szybkości wchłaniania została oszacowana na $0,126 \text{ dnia}^{-1}$ [CV%: 38,3]. Biodostępność po podaniu podskórnym oszacowano na 83,0% [CV%: 116].

Dystrybucja

Centralną objętość dystrybucji oszacowano na 3,23 l [CV%: 22,4], a obwodową objętość dystrybucji oszacowano na 2,32 l [CV%: 70,6].

Niewielka objętość dystrybucji wskazuje na to, że krowalimab jest prawdopodobnie dystrybuowany głównie w surowicy i (lub) w dobrze unaczynionych tkankach.

Metabolizm

Nie przeprowadzono bezpośrednich badań nad metabolizmem krowalimabu. Przeciwciała IgG są katabolizowane głównie w mechanizmie proteolizy lizosomalnej, a następnie usuwane z organizmu lub ponownie przez niego wykorzystywane.

Eliminacja

Klirens oszacowano na $0,0791 \text{ l/dobę}$ [CV%: 20,6]. Końcowy okres półtrwania krowalimabu oszacowano na 53,1 dnia [CV%: 39,9]; wartość ta jest większa w porównaniu z innymi humanizowanymi przeciwciałami IgG. Taki długi okres półtrwania jest zgodny z właściwościami ponownego odzyskiwania krowalimabu.

Szczególne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki krowalimabu w szczególnych grupach pacjentów. Wykazano, że masa ciała jest istotną współmienną: klirens i objętość dystrybucji zwiększają się, a ekspozycja na krowalimab zmniejsza się wraz ze wzrostem masy ciała. W związku z tym dawkowanie krowalimabu zależy od masy ciała pacjenta (patrz punkt 4.2).

Analiza farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z PNH wykazała, że wiek (13-85 lat) i płeć nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę krowalimabu po włączeniu do tego modelu masy ciała. Nie ma konieczności dalszego dostosowywania dawki.

Wykazano również, że rasa i pochodzenie etniczne nie mają wpływu na farmakokinetykę krowalimabu; jednakże dane dotyczące pacjentów rasy czarnej są ograniczone i dlatego nie są uważane za rozstrzygające w tej populacji.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono dedykowanych badań w celu zbadania farmakokinetyki krowalimabu u pacjentów w wieku ≥ 65 lat, jednakże 46 (10,9%) pacjentów w podeszłym wieku z PNH zostało włączonych do badań klinicznych, w tym 35 pacjentów w wieku 65-74 lat, 10 pacjentów w wieku 75-84 lat i 1 pacjent w wieku ≥ 85 lat. Dane uzyskane z badań klinicznych dotyczących PNH wskazują, że ekspozycja u pacjentów w wieku ≥ 65 lat jest porównywalna z ekspozycją u młodszych pacjentów w innych grupach wiekowych, jednak ze względu na ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 85 lat farmakokinetyka krowalimabu u tych pacjentów jest nieznana.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono dedykowanych badań oceniających farmakokinetykę krowalimabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jednak dane uzyskane w badaniach klinicznych dotyczących PNH [62 (14,7%) pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, 38 (9%) pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i 4 (1%) pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek] wskazują, że ekspozycja u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest porównywalna do ekspozycji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednakże dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek uzyskane w badaniach klinicznych dotyczących PNH są ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono dedykowanych badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednak dane uzyskane w badaniach klinicznych dotyczących PNH wskazują, że ekspozycja u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [46 (11%) ocenionymi na podstawie aktywności aminotransferazy alaninowej] jest porównywalna z ekspozycją u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Dostępne są tylko ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z PNH z umiarkowanymi [0 (0%)] do ciężkich [1 (0,23%)] zaburzeń czynności wątroby, dlatego wpływ umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę krowalimabu jest nieznany i nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dane uzyskane w badaniach klinicznych z udziałem 12 pacjentów pediatrycznych (w wieku 13-17 lat) z PNH wskazują, że ekspozycja u dzieci w wieku 12 lat i starszych o masie ciała 40 kg i większej była porównywalna do ekspozycji u pacjentów dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym (w tym punktów końcowych w

badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania) oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka związanego z leczeniem krowalimabem.

Genotoksyczność

Nie przeprowadzono dedykowanych badań w celu ustalenia potencjalnego działania genotoksycznego krowalimabu.

Nie przewiduje się, aby przeciwciała monoklonalne wchodziły w bezpośrednie interakcje z DNA lub innym materiałem chromosomalnym.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań, aby ustalić potencjalne działanie rakotwórcze krowalimabu. Ocena dostępnych danych dotyczących działania farmakodynamicznego i danych z badań toksykologicznych na zwierzętach nie wskazuje na potencjalne działanie rakotwórcze krowalimabu.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Wielokrotne podawanie krowalimabu ciężarnym makakom jawajskim w okresie ciąży nie powodowało działań toksycznych u matek ani nie wpływało na wynik ciąży. Nie zaobserwowano wpływu na żywotność, wzrost i rozwój młodych w ciągu 6 miesięcy po urodzeniu.

Płodność

Nie zaobserwowano wpływu na żeńskie ani męskie narządy rozrodcze makaków jawajskich po wielokrotnym podawaniu krowalimabu przez okres do 6 miesięcy. Nie przeprowadzono odrębnych badań na zwierzętach dotyczących wpływu krowalimabu na płodność.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Kwas asparaginowy
Chlorowodorek argininy
Poloksamer 188
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Przed podaniem nieotwarte fiolki produktu leczniczego Piasky można w razie potrzeby przechowywać poza lodówką w temperaturze pokojowej, a następnie ponownie umieścić je w lodówce. Podczas przechowywania poza zakresem temperatur 2°C-8°C nieotwarte fiolki mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej (do 30°C) w opakowaniu zewnętrznym przez łączny czas nie dłuższy niż 7 dni. Produkt należy wyrzucić, jeśli łączny czas przechowywania poza lodówką w temperaturze pokojowej jest dłuższy niż 7 dni.

Rozcieńczony roztwór do infuzji dożylniej

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego, rozcieńczony roztwór do infuzji dożylniej należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania.

Jeśli rozcieńczony roztwór został przygotowany w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych, produkt można przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C i w temperaturze pokojowej (do 30°C). Szczegółowe warunki przechowywania przygotowanego roztworu do infuzji w zależności od rodzaju użytych worków infuzyjnych przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Warunki przechowywania roztworu do infuzji przygotowanego z zastosowaniem techniki aseptycznej

Worki infuzyjne	Warunki przechowywania
PO/PE/PP	Do 30 dni w temperaturze od 2°C do 8°C chroniąc przed światłem oraz do 24 godzin w temperaturze pokojowej (do 30°C) przy oświetleniu otoczenia. Chronić przed bezpośrednim nasłonecznieniem.
PVC	Do 12 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C chroniąc przed światłem oraz do 12 godzin w temperaturze pokojowej (do 30°C) przy oświetleniu otoczenia. Chronić przed bezpośrednim nasłonecznieniem.

poliolefiny (PO), polietylen (PE), polipropylen (PP), polichlorek winylu (PVC)

Nierozcieńczony roztwór do wstrzykiwań podskórnych

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem, które nie powinny przekroczyć 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, o ile przygotowywanie odbywało się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Jeśli produkt leczniczy Piasky jest przenoszony z fiolki do strzykawki w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych, produkt w zamkniętej nasadką strzykawce można przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 14 dni, chroniąc przed światłem i w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez maksymalnie 24 godziny przy oświetleniu otoczenia.

Roztwór produktu leczniczego Piasky należy chronić przed bezpośrednim nasłonecznieniem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w pudełku zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania rozcieńzonego roztworu do infuzji dożylniej oraz nierozcieńzonego roztworu do wstrzykiwań podskórnych, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji w fiolce do jednorazowego użycia o pojemności 2 ml (szkło typu I) z korkiem (gumowym) i kapsłem (aluminiowym).

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fiolka produktu leczniczego Piasky jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Produkt leczniczy Piasky jest stosowany w postaci rozcieńczonej do infuzji dożylniej lub w postaci nierozcieńczonej do wstrzyknięć podskórnych.

Przed podaniem produktu leczniczego Piasky należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany produkt nie zawiera żadnych widocznych cząstek i czy nie zmienił barwy. Produkt leczniczy Piasky jest przezroczystym lub silnie opalizującym roztworem, prawie bezbarwnym do brązowawożółtego. Produkt leczniczy Piasky należy wyrzucić, jeśli jest mętny, zmieniła barwę lub zawiera widoczne cząstki.

Podanie dożylne

Produkt leczniczy Piasky musi być przygotowywany przez fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej. Przed podaniem produkt leczniczy Piasky należy rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu do wlewu o stężeniu 0,9% (9 mg/ml). Podczas podawania przez zestaw do infuzji należy stosować wbudowany filtr o średnicy porów 0,2 µm.

Podczas podawania dożylnego należy stosować dedykowaną linię infuzyjną.

Rozcieńczenie

1. Za pomocą sterylnej strzykawki pobrać z fiolki wymaganą objętość produktu leczniczego Piasky (patrz Tabela 5) i rozcieńczyć do worka infuzyjnego. Należy użyć kilku fiolek, aby uzyskać wymaganą objętość produktu leczniczego Piasky, którą należy dodać do worka infuzyjnego. Wszelkie niezużyte pozostałości leku w strzykawce należy wyrzucić.

Stężenie produktu leczniczego Piasky w workach infuzyjnych z roztworem chlorku sodu do wlewu o stężeniu 0,9% (9 mg/ml) musi mieścić się w zakresie 4-15 mg/ml (końcowe stężenie po rozcieńczeniu).

Można stosować worki infuzyjne o pojemności 100 ml lub 250 ml.

Tabela 5: Przykładowe określanie objętości dawki

Dawka (mg)	Stężenie w worku (mg/ml)	Objętość produktu leczniczego Piasky w 0,9% roztworze chlorku sodu* (ml)	Rozmiar worków infuzyjnych (ml)
1000	4	5,9	250
1500	6	8,8	250
1000	10	5,9	100
1500	15	8,8	100

*Każda fiolka 340 mg zawiera nominalną objętość napełniania 2,0 ml.

2. Delikatnie wymieszać zawartość worka infuzyjnego poprzez jego powolne odwracanie. Nie wstrząsać.
3. Obejrzeć worek infuzyjny pod kątem obecności cząstek stałych i wyrzucić go, jeśli zawiera cząstki.

4. W celu zapewnienia całkowitego podania pełnej dawki konieczne jest przepłukanie linii infuzyjnej.

Nie zaobserwowano niezgodności między produktem leczniczym Piasky a workami infuzyjnymi z materiałów mającymi kontakt z produktem wykonanymi z polichlorku winylu (PVC) lub poliolefin (PO), takich jak polietylen (PE) i polipropylen (PP). Ponadto nie zaobserwowano niezgodności z zestawami infuzyjnymi lub urządzeniami wspomagającymi infuzję z materiałów mających kontakt z produktem wykonanymi z PVC, PE, poliuretanu (PU), polibutadienu (PBD), akrylonitrylo-butadienostyrenu (ABS), poliwęglanu (PC), polieterouretanu (PEU) lub politetrafluoroetylen (PTFE).

Warunki przechowywania worków infuzyjnych, patrz punkt 6.3.

Podanie podskórne

Produkt leczniczy Piasky powinien być stosowany w postaci nierozcieńczonej i przygotowywany z zastosowaniem techniki aseptycznej. Do pobrania roztworu z fiolki i podania podskórnego potrzebna jest strzykawka, igła do pobierania roztworu z fiolki i igła iniekcyjna.

Każde wstrzyknięcie ma objętość 2 ml, co odpowiada 340 mg. Do każdego wstrzyknięcia należy użyć strzykawki o pojemności 2 ml lub 3 ml. Dawkę 680 mg uzyskuje się przez wykonanie dwóch kolejnych wstrzyknięć podskórnych po 340 mg. Dawkę 1020 mg uzyskuje się przez wykonanie trzech kolejnych wstrzyknięć podskórnych po 340 mg.

Strzykawka o pojemności 2 ml lub 3 ml

Wymagania: Przezroczysta strzykawka wykonana z polipropylenu lub poliwęglanu z zakończeniem typu Luer-Lock (w przypadku gdy nie jest dostępna w danym miejscu, można użyć strzykawki z zakończeniem typu Luer Slip), sterylna, jednorazowa, pozbawiona lateksu i niepirogenna.

Igła do pobierania leku

Wymagania: Igła wykonana ze stali nierdzewnej, sterylna, najlepiej w rozmiarze 18G, z pojedynczym skosem pod kątem około 45 stopni w celu zmniejszenia ryzyka zakłucia igłą lub alternatywnie igła w rozmiarze 21G, jednorazowa, pozbawiona lateksu i niepirogenna. Zalecane jest użycie igły bez filtra do pobierania roztworu z fiolki.

Igła iniekcyjna

Wymagania: Igła do wstrzyknięć podskórnych wykonana ze stali nierdzewnej, sterylna, w rozmiarze 25G, 26G lub 27G, długości od 9 do 13 mm, jednorazowego użycia, pozbawiona lateksu i niepirogenna, najlepiej z osłoną zabezpieczającą igłę.

Dodatkowe informacje dotyczące podawania, patrz punkt 4.2.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Należy ściśle przestrzegać poniższych zaleceń dotyczących stosowania i utylizacji strzykawek i innych ostrych narzędzi:

- Nie wolno ponownie używać igieł i strzykawek ani udostępniać ich innym osobom.
- Zużyte igły i strzykawki powinny być umieszczane w pojemniku na ostre narzędzia (pojemnik jednorazowego użycia na ostre narzędzia).

**7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

8 NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1848/001

**9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2024

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Niemcy

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- Na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- W razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Piasky do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny (MAH) musi uzgodnić z lokalnymi władzami rejestracyjnymi treść i format narzędzi edukacyjnych oraz przypomnienia o szczepieniach lub powtórnych szczepieniach.

Narzędzia edukacyjne mają na celu informowanie osób należących do fachowego personelu medycznego o zagrożeniach związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Piasky oraz o tym, jak zminimalizować i zarządzać kwestiami dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania poprzez odpowiednie szczepienia, a także informowanie pacjentów lub ich opiekunów o objawach przedmiotowych i podmiotowych tych ryzyk, najlepszym sposobie postępowania w przypadku ich wystąpienia oraz o tym, kiedy należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Piasky jest wprowadzany do obrotu, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego, które będą przepisywać lub wydawać produkt leczniczy Piasky, jak również pacjenci lub opiekunowie, którzy będą go stosować, uzyskają dostęp lub zostaną wyposażeni w następujący pakiet edukacyjny:

- Przewodnik dla fachowego personelu medycznego
- Przewodnik dla pacjenta lub jego opiekuna
- Kartę pacjenta
- Przypomnienia o szczepieniach/ponownych szczepieniach kierowane do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Przewodnik dla fachowego personelu medycznego będzie zawierał informacje na temat ciężkich zakażeń, zakażenia meningokokowego i ciężkiej hemolizy po przerwaniu leczenia krowalimabem u pacjentów z PNH, i może zawierać:

- Szczegółowe informacje na temat sposobu minimalizacji kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania poprzez odpowiednie szczepienia, monitorowanie i postępowanie
- Kluczowe informacje do przekazania w formie porad dla pacjentów
- Instrukcje dotyczące postępowania w razie wystąpienia zdarzeń niepożądanych
- Uwagi na temat istotności zgłaszania działań niepożądanych

Podmiot odpowiedzialny będzie przysyłać coroczne przypomnienie do lekarzy i (lub) farmaceutów, którzy przepisują lub wydają krowalimab, w celu upewnienia się, że pacjenci otrzymujący krowalimab zostali zaszczepieni (przy użyciu czterowalentnej szczepionki) przeciwko zakażeniom wywołanym przez *Neisseria meningitidis*.

Przewodnik dla pacjentów lub opiekunów będzie zawierał informacje na temat ciężkich zakażeń, reakcji związanych z wlewem i wstrzyknięciem, zakażenia meningokokowego i ciężkiej hemolizy po przerwaniu leczenia krowalimabem u pacjentów z PNH, i może zawierać:

- Opis przedmiotowych i podmiotowych objawów tych zagrożeń
- Opis najlepszego sposobu postępowania, jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy tych zagrożeń
- Opis sytuacji, w których należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy tych zagrożeń
- Uwagi na temat istotności zgłaszania działań niepożądanych

Pacjenci otrzymają kartę, którą powinni posiadać zawsze przy sobie, zawierającą informacje o najważniejszych objawach przedmiotowych i podmiotowych zakażeń meningokokowych i ciężkich reakcji alergicznych oraz instrukcję, aby zasięgnąć porady medycznej w nagłych przypadkach, jeśli wystąpią u nich objawy zakażenia meningokokowego i (lub) ciężkich reakcji alergicznych.

Karta pacjenta zawiera również informację ostrzegawczą dla fachowego personelu medycznego zaangażowanego w leczenie pacjenta, że pacjent otrzymuje krowalimab.

Kluczowe elementy karty pacjenta obejmują:

- Opis głównych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń meningokokowych i ciężkich reakcji alergicznych
- Informację, że kartę pacjenta należy przechowywać przez 11 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki krowalimabu
- Opis okoliczności, w których należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną, jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy tych zagrożeń
- Dane kontaktowe lekarza prowadzącego

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Piasky 340 mg roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji
krowalimab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka o pojemności 2 ml zawiera 340 mg krowalimabu.
Każdy ml roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji zawiera 170 mg krowalimabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Histydyna, kwas asparaginowy, chlorowodorek argininy, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji
340 mg/2 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Nie wstrząsać
Do podawania dożylnego po rozcieńczeniu lub podania podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Wyłącznie do jednorazowego użycia

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania informacji dotyczących temperatury przechowywania

Zaznaczyć jedno pole dla każdego dnia przechowywania poza lodówką, nie przechowywać dłużej niż 7 dni

Nie zamrażać

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1848/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

piaski 340 mg/2 ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA

Piasky 340 mg wstrzyknięcie/infuzja
krowalimab
Podanie IV po rozcieńczeniu/SC

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

340 mg/2 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Piasky 340 mg roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji krowalimab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Dodatkowo do tej ulotki lekarz przekaze pacjentowi **Kartę pacjenta**, w której wymieniono objawy zakażenia meningokokowego i posocznicy:

- należy nosić ją zawsze przy sobie przez cały czas trwania leczenia oraz
- przez 11 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku Piasky.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Piasky i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Piasky
3. Jak stosować lek Piasky
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Piasky
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest lek Piasky i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Piasky

Lek Piasky zawiera substancję czynną o nazwie krowalimab. Należy ona do grupy leków zwanych „przeciwciałami monoklonalnymi”, które są białkami zaprojektowanymi do wiązania się ze swoistym celem w organizmie.

Lek Piasky jest również nazywany inhibitorem składowej C5 dopełniacza.

W jakim celu stosuje się lek Piasky

Lek Piasky stosuje się w leczeniu choroby zwanej nocną napadową hemoglobinurią (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH). Jest stosowany u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych oraz o masie ciała 40 kg i więcej, w tym pacjentów z hemolizą (rozpad krwinek czerwonych) i klinicznymi objawami znacznej aktywności choroby oraz u pacjentów, u których choroba jest ustabilizowana po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

PNH może spowodować, że układ odpornościowy zaatakuję krwinki czerwone organizmu, powodując hemolizę, która może prowadzić do następujących objawów:

- objawy niedokrwistości (mała liczba krwinek czerwonych), takie jak uczucie zmęczenia lub brak energii i ciemne zabarwienie moczu
- ból brzucha
- trudności z połykaniem
- trudności w uzyskaniu lub utrzymaniu erekcji (zaburzenia erekcji)
- nieprawidłowe działanie nerek
- zakrzepy krwi, które mogą dawać objawy takie jak postępująca opuchlizna jednej nogi lub duszność występująca mimo braku aktywności związanych z wysiłkiem

Pacjenci z PNH mogą wymagać regularnych przetoczeń (transfuzji) krwi.

Jak działa lek Piasky

Substancja czynna leku Piasky, krowalimab, wiąże się z białkiem dopełniacza 5 (C5), które wchodzi w skład układu obronnego organizmu o nazwie „układ dopełniacza”. W ten sposób blokuje aktywację C5, co zapobiega atakowaniu i uszkodzaniu krwinek czerwonych przez układ odpornościowy, i tym samym zmniejsza rozpad krwinek czerwonych. Pomaga to zmniejszyć objawy PNH i liczbę wymaganych przetoczeń krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Piasky

Kiedy nie stosować leku Piasky

- jeśli pacjent ma uczulenie na krowalimab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie meningokokowe (ciężkie zakażenie wywołane przez bakterie *Neisseria meningitidis*, które może objąć błony wyścielające mózg i rdzeń kręgowy i które może rozprzestrzeniać się przez krew)
- jeśli pacjent nie był zaszczepiony przeciwko zakażeniu meningokokami, chyba że będzie stosować profilaktyczną antybiotykoterapię przez 2 tygodnie po otrzymaniu takiego szczepienia.

Nie należy stosować leku Piasky, jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości przed zastosowaniem leku Piasky należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Piasky należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. Pacjent i (lub) jego opiekun otrzymają również przewodnik dla pacjenta lub opiekuna, zawierający dodatkowe informacje na temat leku Piasky.

Ciężkie zakażenia meningokokowe

Lek Piasky może zwiększać ryzyko zakażeń meningokokowych wywołanych przez bakterie *Neisseria meningitidis*, ponieważ blokuje on działanie pewnej części układu odpornościowego. Obejmuje to ciężkie zakażenia, takie jak posocznica (sepsa) i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (stan zapalny błon wyścielających mózg i rdzeń kręgowy).

- Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z poniższych objawów, które mogą wskazywać na zakażenie meningokokowe:
 - Gorączka
 - Nudności (mdłości)
 - Wymioty

- Ból głowy
- Splątanie lub drażliwość
- Sztywność karku lub pleców
- Bóle mięśni z objawami przypominającymi grypę
- Nadwrażliwość oczu na światło
- Wysypka lub plamki na skórze

Przed rozpoczęciem stosowania leku Piasky należy omówić to z lekarzem, aby upewnić się, że szczepienia pacjenta przeciwko zakażeniom meningokokowym są aktualne - pacjent musi być w pełni zaszczepiony co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania leku Piasky. Nawet jeśli pacjent został zaszczepiony jako dziecko, lekarz może zdecydować, że konieczne jest ponowne szczepienie.

Jeśli pacjent nie jest w pełni zaszczepiony, a występuje konieczność niezwłocznego podania leku Piasky, powinien otrzymać szczepionkę tak szybko, jak to możliwe. Aby zmniejszyć ryzyko zakażenia, lekarz przepisze pacjentowi antybiotyki do stosowania od momentu rozpoczęcia przyjmowania leku Piasky do 2 tygodni po szczepieniu.

Szczepienie nie zawsze może zapobiec tego typu zakażeniu. Lekarz może zdecydować, że konieczne jest podjęcie dodatkowych środków zapobiegających zakażeniu.

Karta pacjenta

Lekarz przekaze pacjentowi **Kartę pacjenta**, w której wymieniono objawy zakażenia meningokokowego i posocznicy:

- należy nosić ją zawsze przy sobie przez cały czas trwania leczenia oraz
- przez 11 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku Piasky.

Inne ciężkie zakażenia

Lek Piasky może zwiększać ryzyko wystąpienia innych ciężkich zakażeń, takich jak zakażenia wywołane przez bakterie *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*.

- Należy poinformować farmaceutę lub lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek poniższe objawy, które mogą wskazywać na zakażenie:
 - Gorączka
 - Kaszel
 - Ból w klatce piersiowej
 - Zmęczenie
 - Uczucie duszności
 - Bolesna wysypka
 - Ból gardła
 - Piekący ból podczas oddawania moczu
 - Osłabienie lub ogólne złe samopoczucie

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Piasky należy porozmawiać z lekarzem, aby upewnić się, że pacjent został poddany aktualnym szczepieniom przeciwko *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* – pacjent musi być w pełni zaszczepiony co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem podawania leku Piasky. Nawet jeśli pacjent został zaszczepiony jako dziecko, lekarz może zdecydować, że konieczne jest ponowne szczepienie.

Jeśli pacjent nie jest w pełni zaszczepiony, ale występuje u niego konieczność niezwłocznego podania leku Piasky, powinien otrzymać szczepionkę tak szybko, jak to możliwe. Aby zmniejszyć ryzyko zakażenia, lekarz przepisze pacjentowi antybiotyki do stosowania od momentu rozpoczęcia przyjmowania leku Piasky do 2 tygodni po szczepieniu.

Lekarz prowadzący może zalecić podanie innych szczepionek przed rozpoczęciem leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia należy skonsultować się z lekarzem.

Reakcja związana ze zmianą metody leczenia z innego inhibitora C5

Przed przyjęciem leku Piasky należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent był kiedykolwiek leczony jakimkolwiek innym inhibitorem C5. Wynika to z faktu, że w ciągu pierwszych 30 dni po zmianie inhibitora C5 na lek Piasky u pacjenta może wystąpić pewien rodzaj przejściowej reakcji zwanej reakcją z udziałem kompleksów immunologicznych typu III. Może do tego dojść również w przypadku przerwania stosowania leku Piasky i zmiany na inny inhibitor C5.

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy tego typu reakcji, takie jak:
 - ból stawów lub inne problemy związane z mięśniami, kośćmi i tkankami
 - drętwienie i mrowienie lub odczucie klucia, szczególnie dłoni i stóp
 - wysypka lub inne problemy skórne
 - gorączka

Reakcje związane z wlewem i wstrzyknięciem

W przypadku podawania leku Piasky w postaci wlewu dożylnego (kroplówki) lub wstrzyknięcia podskórnego mogą wystąpić reakcje związane z wlewem lub wstrzyknięciem. Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek poniższe objawy, które mogą wskazywać na reakcję związaną z wlewem lub wstrzyknięciem leku:

- Ból głowy
- Ból w dolnej części pleców
- Ból w miejscu wlewu i w innych miejscach
- Obrzęk
- Siniaki lub krwawienie
- Zaczerwienienie skóry
- Świąd i wysypka

Mogą wystąpić także reakcje alergiczne na wlew lub wstrzyknięcie. Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek następujące objawy ciężkich reakcji alergicznych:

- Ucisk w klatce piersiowej lub świszczący oddech
- Uczucie duszności
- Gorączka lub dreszcze
- Silne zawroty głowy lub uczucie oszołomienia
- Obrzęk warg, języka, twarzy
- Świąd skóry, pokrzywka lub wysypka

Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z wlewem dożylnym lub wstrzyknięciem leku, w tym reakcja alergiczna, należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką w zakresie możliwości kontynuowania leczenia lekiem Piasky.

Przerwanie leczenia lekiem Piasky

Jeśli pacjent przerwie leczenie lekiem Piasky i nie zmieni metody leczenia na inny lek przeciwko PNH, należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na hemolizę wewnątrznaczyniową (rozpad krwinek czerwonych w obrębie naczyń krwionośnych), takie jak:

- Objawy niedokrwistości (mała liczba krwinek czerwonych), takie jak uczucie zmęczenia lub brak energii i ciemne zabarwienie moczu
- Ból brzucha
- Trudności z połykaniem
- Trudności w uzyskaniu lub utrzymaniu erekcji (zaburzenia erekcji)
- Zaburzenia czynności nerek

- Zakrzepy krwi, które mogą dawać objawy, takie jak postępująca opuchlizna jednej nogi lub duszność mimo braku aktywności związanych z wysiłkiem

Wytwarzanie przeciwciał (immunogenność)

Układ odpornościowy pacjenta może wytwarzać przeciwciała (białka wytwarzane przez organizm przeciwko niepożądanym substancjom) przeciwko krowalimabowi, co może prowadzić do osłabienia lub utraty odpowiedzi na lek Piasky. Jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza:

- Objawy niedokrwistości (mała liczba krwinek czerwonych), takie jak uczucie zmęczenia lub brak energii i ciemne zabarwienie moczu
- Ból brzucha
- Trudności z połykaniem
- Trudności w uzyskaniu lub utrzymaniu erekcji (zaburzenia erekcji)
- Zaburzenia czynności nerek
- Zakrzepy krwi, które mogą dawać objawy, takie jak postępująca opuchlizna jednej nogi lub duszność mimo braku aktywności związanych z wysiłkiem

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku Piasky dzieciom w wieku poniżej 12 lat ani dzieciom o masie ciała poniżej 40 kg. Wynika to z faktu, że nie badano stosowania leku w tej grupie pacjentów.

Lek Piasky a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy poinformować lekarza, jeśli pacjent jest obecnie leczony lub kiedykolwiek był leczony jakimkolwiek innym inhibitorem C5. Wynika to z faktu, że u pacjenta może wystąpić rodzaj przejściowej reakcji zwanej reakcją z udziałem kompleksów immunologicznych (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ciąża, karmienie piersią i płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie są dostępne informacje na temat stosowania leku Piasky u kobiet w ciąży, a wpływ leku na nienarodzone dziecko nie jest znany. Lekarz omówi z pacjentką potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem leku Piasky w okresie ciąży.

Jeśli pacjentka karmi piersią, nie wiadomo, czy lek Piasky przenika do mleka ludzkiego, jednakże biorąc pod uwagę jego charakterystykę, oczekuje się, że przenika do mleka ludzkiego. Lekarz omówi z pacjentką potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem leku Piasky w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Piasky nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Piasky

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Szczepionki podawane przed zastosowaniem leku Piasky

Na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania leku Piasky lekarz poda pacjentowi szczepionkę przeciwko zakażeniom meningokokowym, jeśli szczepionka taka nie została podana wcześniej lub jeśli szczepionka podana wcześniej nie zapewnia już odpowiedniej odporności.

Jeśli pacjent rozpocznie leczenie lekiem Piasky wcześniej niż 2 tygodnie po otrzymaniu tej szczepionki, lekarz zaleci stosowanie antybiotyków przez co najmniej 2 tygodnie po zaszczepieniu w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia.

Jak stosować lek Piasky

Lek Piasky jest podawany we wlewie dożylnym (kroplówce) oraz we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięciu podskórnym).

Jedynie pierwsza dawka leku będzie podana we wlewie dożylnym przez fachowy personel medyczny. Następne dawki podawane są we wstrzyknięciu podskórnym. Po przeszkoleniu pacjent lub opiekun pacjenta może wykonywać podskórne wstrzyknięcia leku Piasky w domu bez nadzoru lekarza.

Lekarz lub pielęgniarka przeszkolą pacjenta lub jego opiekuna w zakresie sposobu przygotowywania tego leku i wykonywania wstrzyknięć podskórnych. Należy uważnie przeczytać i postępować zgodnie instrukcjami podanymi w **Instrukcji użycia** umieszczonej na końcu tej ulotki.

Kiedy stosować lek Piasky

Pierwsza dawka zostanie podana w dniu 1. przez fachowy personel medyczny. Jest to pierwsza dawka nasycająca, która jest większa niż dawka podawana w późniejszym okresie leczenia. Dodatkowe dawki nasycające będą podane w dniach 2., 8., 15. i 22.

Następnie lek Piasky zostanie podany w dniu 29., po czym będzie podawany co 4 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym. Są to dawki podtrzymujące.

Jeśli pacjent otrzymywał wcześniej inny lek na PNH określany jako „inhibitor układu dopełniacza”, pierwszą dawkę nasycającą leku Piasky należy podać wtedy, gdy zaplanowana jest kolejna dawka tego innego leku.

Jaką dawkę leku Piasky należy stosować

Lekarz prowadzący ustala dawkę leku i plan leczenia w zależności od masy ciała pacjenta.

Jeśli pacjent waży 40 kg lub więcej, ale mniej niż 100 kg:

- Pierwsza dawka nasycająca w dniu 1. wyniesie 1000 mg podane w 60-minutowym wlewie dożylnym.
- Następne dawki nasycające w dniach 2., 8., 15. i 22. będą wynosiły 340 mg, podane w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym.
- Pacjent otrzyma dawkę podtrzymującą wynoszącą 680 mg w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych w dniu 29., a następnie co 4 tygodnie.

Jeśli pacjent waży 100 kg lub więcej:

- Pierwsza dawka nasycająca w dniu 1. wyniesie 1500 mg podane w 90-minutowym wlewie dożylnym.
- Następne dawki nasycające w dniach 2., 8., 15. i 22. będą wynosiły 340 mg i podane w jednym wstrzyknięciu podskórnym.
- Pacjent otrzyma dawkę podtrzymującą wynoszącą 1020 mg w postaci trzech wstrzyknięć podskórnych w dniu 29., a następnie co 4 tygodnie.

Dawka podtrzymująca może ulec zmianie, jeśli masa ciała pacjenta ulegnie zmianie w czasie leczenia lekiem Piasky. Należy poinformować lekarza, jeśli masa ciała zmniejszy się powyżej lub spadnie poniżej 100 kg. Lekarz lub pielęgniarka powinni regularnie kontrolować masę ciała pacjenta.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Piasky

W razie podejrzenia, że pacjent zastosował większą niż zalecana dawkę leku Piasky, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w celu uzyskania porady.

Pominięcie zastosowania leku Piasky

Aby leczenie było w pełni skuteczne, bardzo ważne jest, aby przyjmować lek Piasky zgodnie z zaleceniami lekarza.

- Jeśli pacjent nie zgłosi się na wizytę do lekarza lub pielęgniarki w celu wstrzyknięcia leku, należy jak najszybciej umówić się na kolejną wizytę.
- Jeśli pacjent lub jego opiekun zapomni wstrzyknąć całą dawkę lub część dawki leku Piasky, należy wstrzyknąć całą pominiętą dawkę lub część dawki możliwie jak najszybciej, a następnie podać kolejną dawkę o zwykłej zaplanowanej porze. Nie wstrzykiwać podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Przerwanie stosowania leku Piasky

Nie należy przerywać stosowania leku Piasky, chyba że zostanie to wcześniej uzgodnione z lekarzem prowadzącym. Przerwanie leczenia spowoduje przerwanie działania leku. Może to spowodować nawrót lub nasilenie objawów PNH.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz omówi z pacjentem możliwe działania niepożądane oraz wyjaśni zagrożenia i korzyści związane ze stosowaniem leku Piasky.

Lek Piasky może powodować pewne działania niepożądane, o których należy natychmiast powiedzieć lekarzowi prowadzącemu.

Najpoważniejsze działania niepożądane to **zakażenie meningokokowe i ciężka reakcja alergiczna**.

- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek z poniższych objawów **zakażenia meningokokowego**, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi:
 - Gorączka
 - Nudności (mdłości lub wymioty)
 - Bóle głowy
 - Splątanie lub drażliwość
 - Sztywność karku lub pleców
 - Bóle mięśni z objawami przypominającymi grypę
 - Nadwrażliwość oczu na światło
 - Wysypka lub plamki na skórze
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek z poniższych objawów **ciężkiej reakcji alergicznej**, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi:
 - Ucisk w klatce piersiowej lub świszczący oddech
 - Uczucie duszności
 - Gorączka lub dreszcze
 - Ciężkie zawroty głowy
 - Uczucie oszołomienia

- Obrzęk warg, języka, twarzy
- Świąd skóry, pokrzywka lub wysypka.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- Gorączka
- Reakcja spowodowana zmianą metody leczenia z innego inhibitora C5 (reakcja z udziałem kompleksów immunologicznych; objawy mogą obejmować zaczerwienienie skóry świąd lub ból)
- Zakażenie nosa i gardła (górnych dróg oddechowych). Objawy mogą obejmować katar, kichanie, ból gardła i kaszel
- Reakcje związane z wlewem
- Ból głowy

Często (mogą występować u maksymalnie 1 na 10 osób):

- Reakcje alergiczne (nadwrażliwości)
- Zakażenie dróg moczowych
- Zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- Reakcja na wstrzyknięcie
- Ból gardła i katar (zapalenie jamy nosowo-gardłowej)
- Bóle stawów (artralgia)
- Ból brzucha
- Biegunka
- Skrajne zmęczenie/osłabienie (astenia)
- Zmęczenie
- Wysypka
- Zakażenie dróg oddechowych

Niezbyt często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)

- Zakażenie bakteryjne (bakteriemia)
- Zakażenie nerek (odmiedniczkowe zapalenie nerek)
- Ciężka reakcja na zakażenie (posocznica), której może towarzyszyć silne obniżenie ciśnienia krwi (wstrząs septyczny)
- Lokalna reakcja w miejscu wstrzyknięcia

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli pacjent zauważy którekolwiek z pozostałych działań niepożądanych wymienionych powyżej. W razie wątpliwości co do wymienionych poniżej działań niepożądanych należy zwrócić się do lekarza o wyjaśnienie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Piasky

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Przed podaniem nieotwarte fiolki leku Piasky można w razie potrzeby przechowywać poza lodówką w temperaturze pokojowej, a następnie ponownie umieścić je w lodówce. Podczas przechowywania poza zakresem temperatur 2°C-8°C nieotwarte fiolki mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej (do 30°C) w opakowaniu zewnętrznym przez łączny czas nie dłuższy niż 7 dni. Można zaznaczyć jedno pole znajdujące się wewnątrz tekturowego pudełka dla każdego dnia przechowywania leku Piasky poza lodówką. Lek należy wyrzucić, jeśli łączny czas przechowywania poza lodówką w temperaturze pokojowej jest dłuższy niż 7 dni.

Przechowywać fiolkę w pudełku zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać strzykawek wypełnionych lekiem. Strzykawki wypełnione lekiem Piasky należy natychmiast zużyć.

Nie stosować tego leku, jeśli jest mętny, zmienił barwę lub zawiera widoczne cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Szczegółowe informacje podane są w Instrukcji użycia. Należy przeczytać ją uważnie przed użyciem fiolki z lekiem Piasky.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Piasky

- Substancją czynną leku jest krowalimab. Każda szklana fiolka zawiera 340 mg krowalimabu w 2 ml roztworu. Każdy ml roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji zawiera 170 mg krowalimabu.
- Pozostałe składniki to: histydyna, kwas asparaginowy, chlorowodorek argininy, poloksamer 188 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Piasky i co zawiera opakowanie

Lek Piasky to przezroczysty do silnie opalizującego i niemal bezbarwny do brązowawożółtego roztwór do wstrzykiwań/ do infuzji (wstrzyknięcie/infuzja).

Każde opakowanie leku Piasky zawiera 1 szklaną fiolkę o pojemności 2 ml.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu/en>.

7. Instrukcja użycia

Przed użyciem fiolki

Należy zapoznać się z całą Instrukcją użycia przed rozpoczęciem stosowania leku Piasky przez pacjenta lub jego opiekuna oraz po każdorazowym otrzymaniu nowej recepty. Mogą pojawić się tam nowe informacje. Niniejsza instrukcja użycia nie zastępuje konsultacji z lekarzem na temat stanu pacjenta lub leczenia.

Lekarz może zdecydować, że pacjent lub jego opiekun może samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia leku Piasky.

- W takim przypadku lekarz lub pielęgniarka pokażą pacjentowi lub jego opiekunowi, w jaki sposób prawidłowo wstrzykiwać dawkę leku Piasky.
- **Nie** stosować leku Piasky, dopóki lekarz lub pielęgniarka nie przeszkolą pacjenta lub jego opiekuna w zakresie prawidłowego sposobu wstrzykiwania.
- **Nie** wstrzykiwać leku do żyły (wstrzyknięcie dożylnie).

Przechowywanie i obchodzenie się z lekiem

- Fiolkę leku Piasky należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C do czasu podania.
- Po wyjęciu z lodówki, nieotwarte fiolki w oryginalnym opakowaniu można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez całkowity czas nie dłuższy niż 7 dni.
- Podczas przechowywania poza zakresem temperatur 2°C-8°C można zaznaczyć jedno pole znajdujące się wewnątrz tekturowego pudełka dla każdego dnia przechowywania leku Piasky poza lodówką. Lek należy wyrzucić, jeśli łączny czas przechowywania poza lodówką w temperaturze pokojowej jest dłuższy niż 7 dni.
- Fiolkę z lekiem Piasky należy przechowywać w pudełku zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- **Po wyjęciu fiolki leku Piasky z opakowania należy chronić lek przed bezpośrednim nasłonecznieniem.**
- Fiolki leku Piasky oraz strzykawki i igły należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.
- Każdą fiolkę leku Piasky, strzykawkę i igłę można użyć tylko 1 raz.
- Podczas stosowania i usuwania igły należy trzymać ręce z dala od jej końcówki.
- **Nie** zamrażać fiolki. **Nie** używać fiolki, jeśli uległa zamrożeniu. Należy bezpiecznie wyrzucić fiolkę do pojemnika na ostre narzędzia (patrz krok 43) i skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.
- **Nie** stosować fiolki, jeśli była przechowywana w temperaturze pokojowej do 30°C przez okres dłuższy niż 7 dni. Należy bezpiecznie wyrzucić fiolkę do pojemnika na ostre narzędzia (patrz krok 43) i skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.
- **Nie** przechowywać strzykawek napełnionych lekiem Piasky. Strzykawka napełniona lekiem powinna zostać zużyta natychmiast.
- **Nie** wstrząsać fiolką.
- **Nie** używać ponownie fiolki, strzykawki ani igieł do wykonania kolejnego wstrzyknięcia.
- **Nie** udostępniać strzykawki ani igieł innym osobom.

Pełna dawka i liczba wstrzyknięć

Podanie pełnej dawki leku Piasky może **wymagać do 3 wstrzyknięć wykonanych jedno po drugim. Do podania pełnej dawki może być potrzebne do 3 fiolek leku Piasky.**

- Lekarz lub farmaceuta poinformują pacjenta lub jego opiekuna, ile wstrzyknięć należy podawać i jak często.
- **Jeśli przepisana dawka leku Piasky wynosi 680 mg, należy wykonać 2 oddzielne wstrzyknięcia, jedno po drugim.**

- Jeśli przepisana dawka leku Piasky wynosi 1020 mg, należy wykonać 3 oddzielne wstrzyknięcia, jedno po drugim.
- Do każdego wstrzyknięcia należy użyć nowej fiolki leku Piasky.
- W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- **Nie należy** dzielić pełnej dawki, jeśli nie ma wszystkich potrzebnych fiolek leku Piasky. Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Narzędzia potrzebne do wykonania 1 wstrzyknięcia

Ta lista dotyczy wykonania pojedynczego wstrzyknięcia. W zależności od liczby wymaganych wstrzyknięć, należy zmienić ilość narzędzi (patrz powyżej punkt „Pełna dawka i liczba wstrzyknięć”).

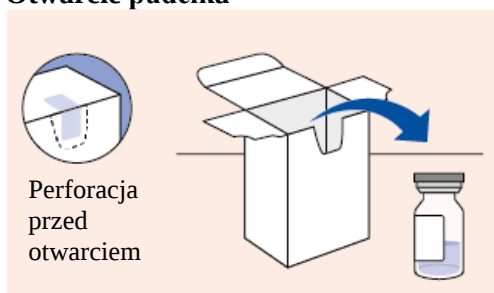
Zawarte w opakowaniu:

- 1 fiolka leku Piasky

Niedolączone do opakowania:

- Igła do pobierania leku w rozmiarze 18G z pojedynczym skosem lub standardowa igła w rozmiarze 21G
- Igła do wstrzyknięcia w rozmiarze 25, 26 lub 27G z osłoną zabezpieczającą. Długość igły powinna wynosić od $\frac{3}{8}$ " (9 mm) do $\frac{1}{2}$ " (13 mm).
- Strzykawka o pojemności 2 ml lub 3 ml
- 2 gaziki nasączone alkoholem (1 do skóry i 1 do fiolki)
- 1 sterylny wacik lub gaza
- 1 mały plaster z opatrunkiem
- 1 pojemnik na ostre narzędzia lub pojemnik odporny na przebicie (patrz krok 43)

Otwarcie pudełka



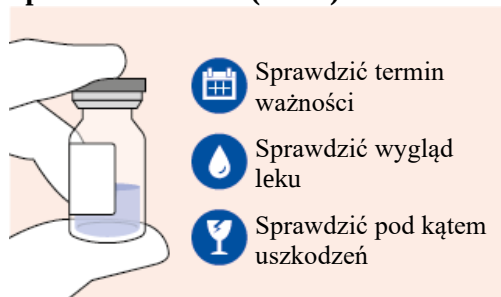
- 1 Wyjąć potrzebne pudełko (pudełka) z fiolką leku Piasky z lodówki. Otworzyć pudełko (pudełka) i wyjąć fiolkę (fiolki).

Sprawdzić dawkę przepisaną przez lekarza. Podanie pełnej dawki może wymagać do 3 wstrzyknięć wykonanych jedno po drugim. Do podania pełnej dawki może być potrzebne do 3 fiolek leku Piasky. Należy przygotować wszystkie potrzebne fiolki.

- 2 Umieścić fiolkę (fiolki) na czystej, płaskiej powierzchni.

- **Nie** używać fiolki, jeśli tekturowe pudełko jest uszkodzone lub jeśli uszkodzona jest perforacja pudełka. Należy bezpiecznie wyrzucić fiolkę do pojemnika na ostre narzędzia (patrz krok 43) i skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Sprawdzenie fiolki (fiolek)



3 Sprawdzić termin ważności (EXP) na fiolce (fiolkach).

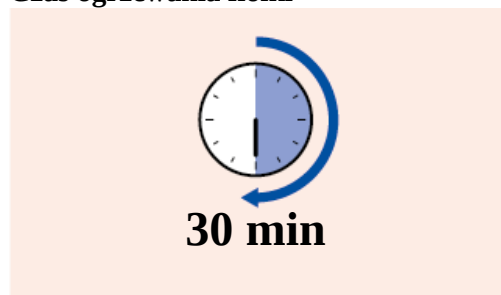
4 Sprawdzić wygląd leku.

Lek musi być przejrzysty do silnie opalizującego i niemal bezbarwny do brązowawożółtego.

5 Sprawdzić fiolkę (fiolki) pod kątem uszkodzeń – takich jak pęknięcia lub zarysowania.

- **Nie** stosować leku, jeśli termin ważności (EXP) już upłynął.
 - **Nie** stosować leku, jeśli jest mętny, zmienił barwę lub zawiera widoczne cząstki.
 - **Nie** stosować leku, jeśli fiolka jest pęknięta lub uszkodzona.
- W razie stwierdzenia którejkolwiek z powyższych cech, należy bezpiecznie wyrzucić fiolkę do pojemnika na ostre narzędzia (patrz krok 43) i skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Czas ogrzewania fiolki

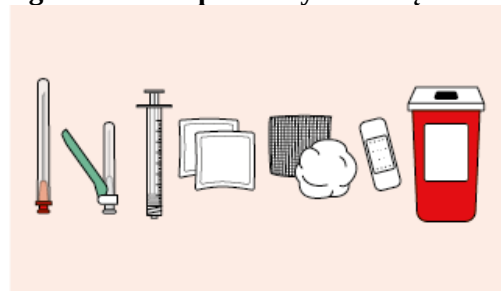


6 Umieścić fiolkę (fiolki) na czystej, płaskiej powierzchni na 30 minut, **z dala od bezpośredniego nasłonecznienia**. To pozwoli, by lek osiągnął temperaturę pokojową.

Jeśli fiolka nie osiągnęła temperatury pokojowej, zimny lek może utrudnić pobranie roztworu i wstrzyknięcie leku. Może to również powodować dyskomfort.

- **Nie** przyspieszać ogrzewania w żaden sposób, na przykład poprzez umieszczenie leku w kuchence mikrofalowej, w ciepłej wodzie lub wystawienie na działanie bezpośredniego światła słonecznego.
- **Nie** zdejmować kapsla z fiolki, dopóki fiolka nie osiągnie temperatury pokojowej.

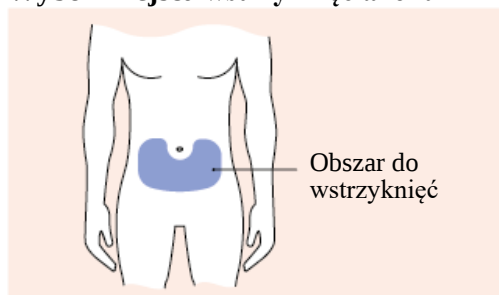
Zgromadzenie pozostałych narzędzi



- 7** W czasie, gdy fiolka ogrzewa się do temperatury pokojowej, zgromadzić pozostałe narzędzia.
Poniższa lista dotyczy wykonania pojedynczego wstrzyknięcia. Należy zmienić ilość narzędzi na podstawie liczby potrzebnych wstrzyknięć.
Uwaga: kolory materiałów mogą różnić się od kolorów na ilustracjach.

- 1 igła do pobierania leku
- 1 igła do wstrzyknięcia z osłonką zabezpieczającą
- 1 strzykawka
- 2 gaziki nasączone alkoholem – 1 do skóry i 1 do fiolki
- 1 jałowy wacik lub gaza
- 1 mały plaster z opatrunkiem
- 1 pojemnik na ostre narzędzia

Wybór miejsca wstrzyknięcia leku

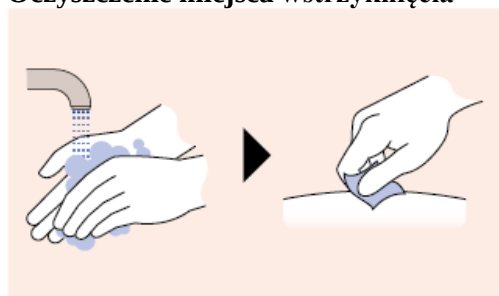


- 8** Lek Piaski należy wstrzykiwać wyłącznie w brzuch.

Należy upewnić się, że nie wykonuje się kolejnych wstrzyknięć w to samo miejsce. Odstęp od poprzedniego wstrzyknięcia musi wynosić co najmniej 5 cm.

- **Nie** wstrzykiwać leku w ramię ani w udo.
- **Nie** wstrzykiwać leku w odległości do 5 cm od pępka.
- **Nie** wstrzykiwać leku w znamiona, blizny lub okolice skóry, które są tkliwe, zasinione, zaczerwienione, stwardniałe lub uszkodzone.

Oczyszczenie miejsca wstrzyknięcia

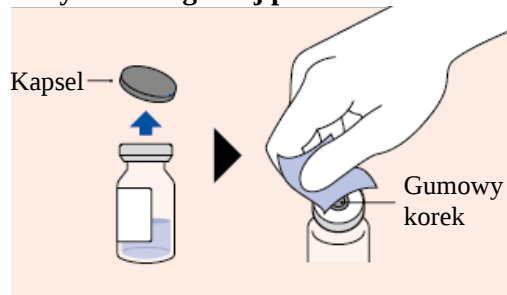


- 9** Umyć ręce wodą z mydłem.

- 10** Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia.

- **Nie** dotykać, nie wachlować ani nie dmuchać na oczyszczoną skórę.

Oczyszczenie górnej powierzchni fiolki

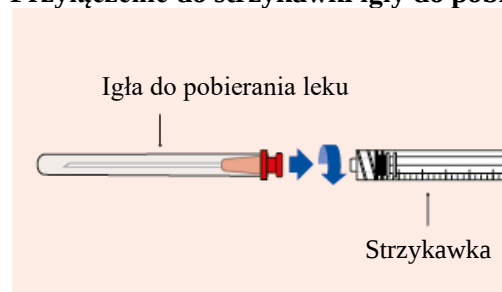


11 Zdjąć kolorowy kapsel z fiolki. Wyrzucić kolorowy kapsel do pojemnika na ostre narzędzia (patrz krok 43).

12 Przetrzeć gumowy korek drugim gazikiem nasączonym alkoholem.

- **Nie** dotykać gumowego korka po jego oczyszczeniu.

Przyłączenie do strzykawki igły do pobierania leku

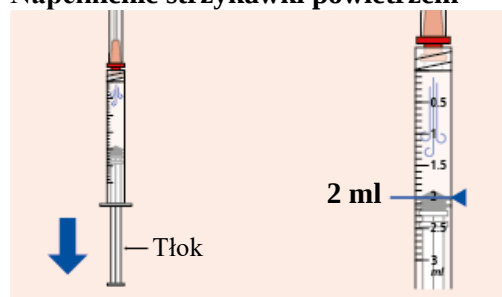


13 Wyjąć strzykawkę i igłę do pobierania leku z opakowania.

14 Wcisnąć i przekręcić igłę do pobierania, aż będzie w pełni połączona ze strzykawką. Nie zdejmować nasadki z igły.

- **Nie** używać igły do wstrzyknięcia (z osłoną zabezpieczającą) do pobrania leku.

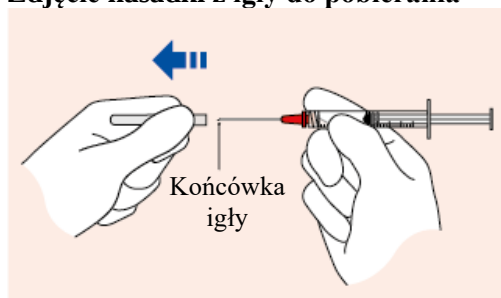
Napelnienie strzykawki powietrzem



15 Nie zdejmując nasadki z igły, powoli odciągnąć tłok strzykawki i wprowadzić powietrze do strzykawki **do kreski wskazującej 2 ml**.

Uwaga: Fiolka nie zawiera powietrza. Powietrze wstrzyknięte do fiolki umożliwi łatwiejsze pobranie leku i zapobiegnie przesunięciu się tłoka.

Zdjęcie nasadki z igły do pobierania



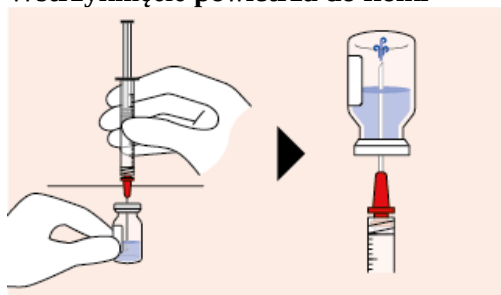
16 Trzymając strzykawkę pośrodku, ostrożnie zdjąć nasadkę ze strzykawki.

17 Położyć nasadkę na płaskiej powierzchni.

Po pobraniu leku konieczne będzie ponowne założenie nasadki na igłę.

- **Nie** wyrzucać nasadki.
- **Nie** dotykać igły i nie dopuścić do jej kontaktu z innymi powierzchniami po zdjęciu nasadki.

Wstrzyknięcie powietrza do fiolki



18 Przytrzymać fiolkę na płaskiej powierzchni i wbić igłę prostopadle w środek gumowego korka.

19 Utrzymując igłę wewnątrz fiolki, obrócić fiolkę do góry dnem.

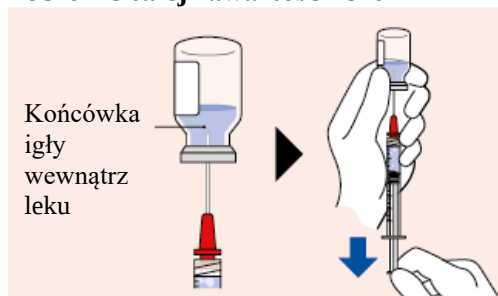
20 Upewnić się, że końcówka igły znajduje się powyżej roztworu leku.

21 Trzymając fiolkę skierowaną ku górze, nacisnąć tłok strzykawki i wprowadzić całe powietrze do fiolki.

22 Utrzymywać nacisk palców na tłok, aby się nie poruszał.

- **Nie** wprowadzać powietrza do roztworu, ponieważ to spowoduje pojawienie się pęcherzyków powietrza w leku.

Pobranie całej zawartości leku



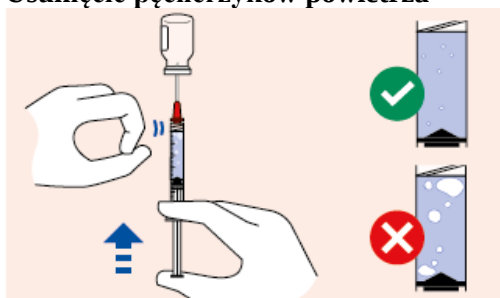
23 Obniżyć końcówkę igły tak, by znajdowała się w roztworze leku.

24 Powoli odciągać tłok, aby **pobrać całą zawartość leku** do strzykawki.

Końcówkę igły należy **zawsze utrzymywać w roztworze leku** w czasie pobierania leku do strzykawki. **Może być konieczne przesunięcie igły w dół** lub wprowadzenie niewielkiej ilości powietrza do strzykawki.

- **Nie** wyciągać całkowicie igły z fiolki.
- **Nie** wyciągać całkowicie tłoka ze strzykawki.

Usunięcie pęcherzyków powietrza

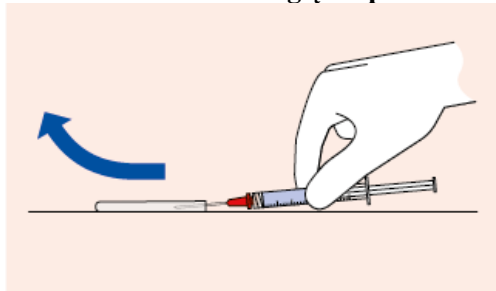


25 Jeśli w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza lub przestrzeń wypełniona powietrzem, należy delikatnie opukać palcami bok strzykawki do chwili, gdy pęcherzyki powietrza przesuną się ku górze.

26 Powoli popchnąć tłok do góry, aby wstrzyknąć pęcherzyki powietrza z powrotem do fiolki.

W razie wstrzyknięcia pewnej ilości leku z powrotem do fiolki, powoli odciągnąć tłok (tym razem wolniej), aby pobrać całą zawartość leku z fiolki (patrz kroki i 23 i 24).

Nalożenie nasadki na igłę do pobierania roztworu



27 Wyjąć strzykawkę z fiolki.

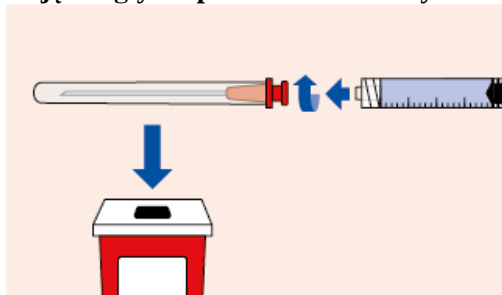
28 **Jedną ręką** wsunąć igłę w nasadkę ułożoną na płaskiej powierzchni.

29 Gdy igła jest osłonięta, podnieść strzykawkę do góry i docisnąć nasadkę, aby całkowicie nasunąć ją na igłę.

- **Nie** trzymać nasadki palcami podczas wsuwania do niej igły.

Ostrzeżenie: **Nie** używać igły do pobierania leku z fiolki w celu wstrzyknięcia leku. Ta igła jest zbyt duża, aby wykonać wstrzyknięcie leku.

Zdjęcie igły do pobierania ze strzykawki

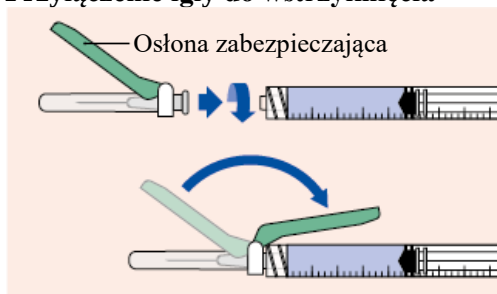


30 Trzymając strzykawkę, przekrócić igłę do pobierania w celu jej odłączenia.

31 Wyrzucić igłę do pobierania leku do pojemnika na ostre narzędzia (patrz krok 43).

- **Nie** dotykać końcówki strzykawki po odłączeniu igły do pobierania.

Przyłączenie igły do wstrzyknięcia

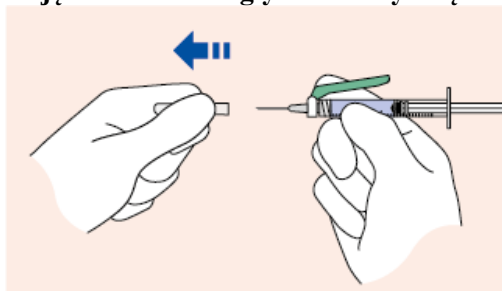


32 Wyjąć igłę do wstrzyknięcia z opakowania.

33 Wcisnąć i przekrócić igłę do wstrzyknięcia, aż będzie w pełni połączona ze strzykawką.

34 Odchylić osłonę zabezpieczającą w kierunku strzykawki, jak pokazano na rysunku powyżej.

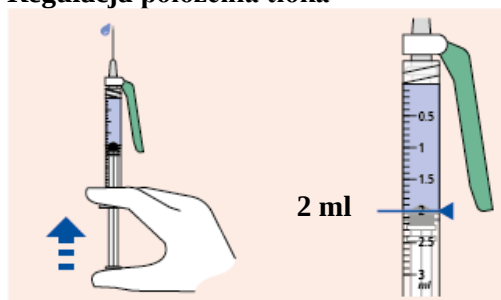
Zdjęcie nasadki z igły do wstrzyknięcia



35 Trzymając strzykawkę pośrodku, ostrożnie zdjąć nasadkę ze strzykawki.

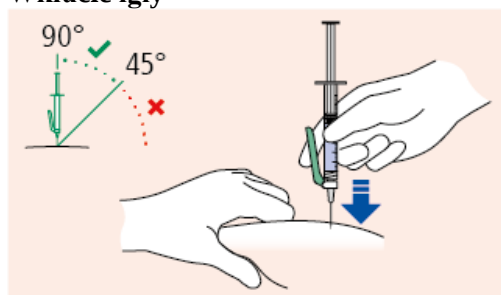
- **Nie** przekręcać ani nie zginać nasadki podczas jej zdejmowania.
- **Nie** należy dotykać igły i nie dopuścić do jej kontaktu z jakąkolwiek powierzchnią po zdjęciu nasadki.
- **Nie** nakładać ponownie nasadki po jej zdjęciu ze względu na ryzyko uszkodzenia igły.
- **Nie** używać strzykawki, jeśli upadła lub jest uszkodzona.

Regulacja położenia tłoka



36 Powoli nacisnąć tłok strzykawki, aż dojdzie do linii 2 ml.

Wklucie igły



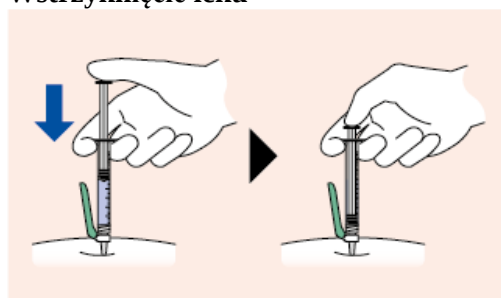
37 Jedną ręką ścisnąć oczyszczony obszar skóry.

38 Drugą ręką trzymać strzykawkę pośrodku, pod kątem 45° do 90° do skóry.

39 Szybkim ruchem wkluć igłę całą długością w uchwycony fałd skóry.

- **Nie** trzymać ani nie naciskać tłoka podczas wprowadzania igły pod skórę.

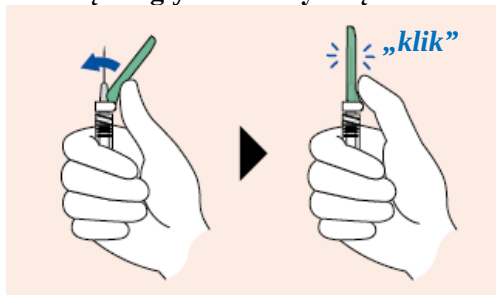
Wstrzyknięcie leku



40 Powoli wciskać tłok do samego dołu, aby wstrzyknąć cały lek.

41 Puścić ściśniętą skórę i wyjąć igłę.

Oslonięcie igły do wstrzyknięcia



42 Po wstrzyknięciu nacisnąć kciukiem osłonę zabezpieczającą igłę **do momentu usłyszenia lub wycucia „kliknięcia”**. Jeśli nie słychać „kliknięcia”, należy sprawdzić, czy igła jest w pełni osłonięta przez osłonę zabezpieczającą.

- **Nie** nakładać ponownie osłonki na igłę.
- **Nie** zakrywać igły dłońmi.
- **Nie** odłączać igły od strzykawki.

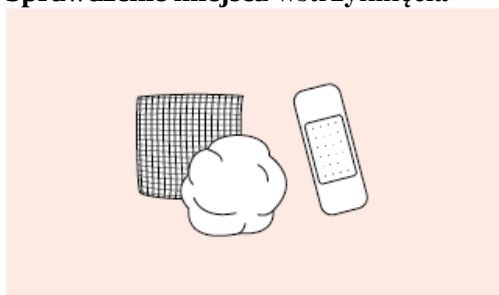
Usunięcie strzykawki i fiolki



43 Bezpośrednio po użyciu umieścić zużytą fiolkę leku Piasky, strzykawkę, igły i pozostałe materiały w pojemniku na ostre narzędzia.

- **Nie** wyrzucać igieł, strzykawki ani fiolki luzem do domowego pojemnika na odpadki.
- **Nie** próbować rozdzielać elementów strzykawki.

Sprawdzenie miejsca wstrzyknięcia



44 W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się niewielka ilość krwi lub leku.

Można docisnąć wacik lub gazę do czasu ustąpienia krwawienia. Jeśli to konieczne, w miejscu wstrzyknięcia można przykleić mały plaster z opatrunkiem. Jeśli krwawienie nie ustępuje, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Wstrzyknięcie zostało zakończone.

- **Nie** pocierać ani nie masować miejsca wstrzyknięcia.

Drugie lub trzecie wstrzyknięcie

Jeśli przepisana dawka obejmuje 2 lub 3 kolejne wstrzyknięcia, należy rozpocząć procedurę od kroku 8., używając następnej fiolki z lekiem Piasky i nowych narzędzi. Do podania pełnej dawki mogą być potrzebne 3 fiolki. Należy upewnić się, że kolejne wstrzyknięcie nie zostanie wykonane w tym samym miejscu co poprzednie.

Wyrzucanie strzykawek i fiolek



Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki.

Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Gdy pojemnik jest pełny, należy go zutylizować zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.