

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1 IME ZDRAVILA

Piasky 340 mg raztopina za injiciranje/infundiranje

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 2-ml viala vsebuje 340 mg krovalimaba.

En ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 170 mg krovalimaba.

Krovalimab je humanizirano monoklonsko protitelo, pridobljeno iz celic jajčnikov kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje (injekcija/infuzija)

Bistra do močno opalescentna in skoraj brezbarvna do rjavkasto-rumena raztopina. Raztopina ima pH približno 5,8 in osmolalnost približno 297 mOsm/kg.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Piasky je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 12 let ali več in telesno maso 40 kg ali več, s paroksizmalno nočno hemoglobinurijo (PNH), če:

- imajo hemolizo s kliničnimi simptomi, ki kažejo na visoko aktivnost bolezni;
- so po zdravljenju z zaviralcem komponente komplementa 5 (C5) vsaj zadnjih 6 mesecev klinično stabilni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se mora začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem hematoloških bolezni.

Odmerjanje

Priporočena shema odmerjanja je sestavljena iz enega polnilnega odmerka, danega z intravensko infuzijo (1. dan), ki mu sledijo štirje dodatni tedenski polnilni odmerki, dani s subkutano injekcijo (2., 8., 15. in 22. dan). Vzdrževalni odmerek se začne na 29. dan, nato pa se daje vsake 4 tedne s subkutano injekcijo. Odmerki, ki jih mora bolnik prejeti, so odvisni od njegove telesne mase, kot je prikazano v preglednici 1.

Pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z drugim zaviralcem komplementa, je treba prvi intravenski polnilni odmerek zdravila Piasky dati ob naslednjem načrtovanem dajanju predhodnega zaviralca komplementa (za dodatne informacije v zvezi s prehajanjem med zdravljenji z zaviralci

komponent komplementa 5 [C5] glejte poglavje 4.4). Dajanje dodatnih subkutanih polnilnih odmerkov in vzdrževalnih odmerkov zdravila Piasky bo sledilo shemi, prikazani v preglednici 1.

Preglednica 1: Shema odmerjanja zdravila Piasky na podlagi telesne mase

Telesna masa	Od ≥ 40 kg do < 100 kg	≥ 100 kg
Polnilni odmerek		
1. dan	1000 mg (intravensko)	1500 mg (intravensko)
2., 8., 15., 22. dan	340 mg (subkutano)	340 mg (subkutano)
Vzdrževalni odmerek		
29. dan in nato vsake 4 tedne	680 mg (subkutano)	1020 mg (subkutano)

Shema odmerjanja občasno lahko odstopa do 2 dni od planiranega dneva odmerjanja (razen na 1. in 2. dan). V tem primeru je naslednji odmerek treba dati po redni shemi.

Trajanje zdravljenja

Zdravilo Piasky je namenjeno dolgotrajnemu zdravljenju, razen če je prekinitev zdravljenja s tem zdravilom klinično indicirana (glejte poglavje 4.4).

Odloženi ali izpuščeni odmerki

Če je celotni načrtovani odmerek ali del načrtovanega odmerka zdravila Piasky izpuščen, je treba izpuščen odmerek ali preostanek načrtovanega odmerka dati čim prej pred dnevom naslednjega načrtovanega odmerka. Naslednji odmerek je treba nato dati na načrtovani dan odmerjanja. Ne vzemite dveh odmerkov ali injicirajte več, kot je predpisani odmerek na isti dan, da bi nadomestili izpuščen odmerek.

Prilagoditve odmerka

Če se bolnikova telesna masa med zdravljenjem spremeni za 10 % ali več tako, da je med zdravljenjem konsistentno večja ali manjša od 100 kg, je treba vzdrževalni odmerek prilagoditi (za priporočeni odmerek glejte preglednico 1). V skladu s tem je treba bolnikovo telesno maso redno in stalno spremljati, kot je ustrezno.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, odmerka ni treba prilagajati, čeprav je izkušenj s krovalimabom pri starejših bolnikih v kliničnih študijah malo (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno do hudo jetno okvaro krovalimaba niso proučevali, zato ni mogoče podati priporočil o odmerjanju (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso ≥ 40 kg, odmerka krovalimaba ni treba prilagajati. Varnost in učinkovitost krovalimaba pri otrocih, mlajših od 12 let, in otrocih s telesno maso < 40 kg še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Piasky se daje kot intravenska infuzija (prvi odmerek) in kot subkutana injekcija (nadaljnji odmerki).

Intravenska uporaba

Zdravilo Piasky je treba za intravensko uporabo pripraviti z uporabo ustrezne aseptične tehnike. Zdravilo Piasky mora zdravstveni delavec razredčiti in dati v obliki intravenske infuzije, ki traja 60 minut $\pm$ 10 minut (1000 mg) ali 90 minut $\pm$ 10 minut (1500 mg). Zdravila Piasky se ne sme dajati v obliki hitre intravenske infuzije ali bolusa.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Če se pri bolniku pojavi reakcija, povezana z infuzijo, se lahko infuzija krovalimaba upočasni ali prekine. Če se pri bolniku pojavi resna preobčutljivostna reakcija, je treba infuzijo nemudoma prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Subkutana uporaba

Zdravilo Piasky je treba uporabljati nerazredčeno in ga pripraviti z ustrezno aseptično tehniko. Priporočljivo je, da se zdravilo Piasky injicira v trebuh. V predelu trebuha je treba pri vsakem injiciranju zamenjati mesto injiciranja. Injekcij se ne sme nikoli dajati v znamenja, brazgotine ali predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela, trda ali poškodovana.

Dajanje s strani bolnika in/ali negovalca

Po ustreznem usposabljanju o tehniki subkutanega injiciranja si lahko bolnik zdravilo Piasky injicira sam ali pa mu ga aplicira negovalec brez nadzora zdravstvenega delavca, če lečeči zdravnik presodi, da je to primerno.

Obsežna navodila za dajanje zdravila Piasky so navedena na koncu navodila za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z neozdravljeno okužbo z bakterijo *Neisseria meningitidis*.
- Bolniki, ki trenutno niso cepljeni proti bakteriji *Neisseria meningitidis*, razen če prejmejo profilaktično zdravljenje z ustreznimi antibiotiki, ki traja do 2 tedna po cepljenju (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in varnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Resna meningokokna okužba

Zaradi svojega mehanizma delovanja lahko uporaba krovalimaba poveča bolnikovo dovzetnost za meningokokne okužbe (septikemija in/ali meningitis). Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci terminalnega komplementa, so poročali o primerih resnih ali smrtnih meningokoknih okužb/sepse, kar je znan učinek tega razreda zdravil.

Če meningokokne okužbe niso prepoznane in zdravljene dovolj zgodaj, lahko hitro postanejo življenjsko nevarne ali celo smrtne. Za zmanjšanje tveganja okužbe morajo biti vsi bolniki cepljeni s štirivalentnim cepivom proti meningokoku najmanj 2 tedna pred prvim odmerkom krovalimaba. Če je pri necepljenem bolniku indicirano takojšnje zdravljenje s krovalimabom, je treba potrebno cepivo dati čim prej, bolniki pa morajo prejemati profilaktične antibiotike od začetka zdravljenja s krovalimabom do 2 tedna po cepljenju. Za preprečevanje okužb s pogosto patogenimi meningokoknimi seroskupinami se priporočajo cepiva proti seroskupinam A, C, Y, W in B, če so na voljo. Bolniki morajo biti cepljeni v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje. Če bolnik preide z zdravljenja z drugim zaviralcem terminalnega komplementa, mora zdravnik preveriti, ali je cepljenje proti meningokoku ustrezno glede na nacionalne smernice za cepljenje. Cepljenje lahko dodatno aktivira sistem komplementa. Posledično se lahko pri bolnikih z boleznimi, ki jih povzroča komplement, vključno s PNH, pojavijo prehodna poslabšanja znakov in simptomov osnovne bolezni, kot je hemoliza. Zato je treba bolnike po priporočenem cepljenju skrbno spremljati glede bolezenskih simptomov.

Cepljenje morda ne bo zadostovalo za preprečitev meningokokne okužbe. Upoštevati je treba uradne smernice za pravilno profilaktično uporabo antibiotikov. Vse bolnike je treba spremljati glede zgodnjih znakov meningokokne okužbe, jih v primeru suma na okužbo nemudoma pregledati in jih po potrebi zdraviti z ustreznimi antibiotiki. Bolnike je treba poučiti o znakih in simptomih ter o tem, kdaj potrebujejo takojšnjo zdravniško pomoč. Zdravniki se morajo o koristih in tveganjih zdravljenja z zdravilom Piasky pogovoriti z bolniki ter jim izročiti vodnik za bolnike/skrbnike in kartico za bolnike.

Druge sistemske okužbe

Zaradi mehanizma delovanja krovalimaba je treba bolnikom z aktivnimi sistemskimi okužbami le-tega dajati previdno. Bolniki so lahko bolj dovzetni za okužbe, zlasti z bakterijo *Neisseria* spp. in drugimi inkapsuliranimi bakterijami. Cepljenje za preprečevanje okužb z bakterijama *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib) je treba izvajati v skladu z nacionalnimi smernicami.

Če nacionalne smernice zahtevajo cepljenje za preprečevanje okužb z bakterijama *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib), je treba cepljenje izvesti vsaj 2 tedna pred prvim odmerkom krovalimaba. Če je pri necepljenem bolniku indicirano takojšnje zdravljenje s krovalimabom, je treba potrebno cepivo dati čim prej, bolniki pa morajo prejemati profilaktične antibiotike od začetka zdravljenja s krovalimabom do 2 tedna po cepljenju ali v skladu z lokalnimi standardi oskrbe, kar je dlje.

Če se zdravilo Piasky daje bolnikom z aktivnimi sistemskimi okužbami, je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov in simptomov poslabšanja okužbe. Bolniki so bili izključeni iz kliničnih študij s krovalimabom, če so v 14 dneh pred začetkom zdravljenja imeli aktivno sistemsko bakterijsko, virusno ali glivično okužbo.

Bolnikom je treba zagotoviti informacije iz navodila za uporabo, da bi se bolj zavedali znakov in simptomov morebitnih resnih okužb.

Reakcije tipa III (reakcije imunskih kompleksov)

Pri bolnikih, ki prehajajo med zaviralci komplementa, kateri vežejo različne epitope, se pojavi nastajanje imunskih kompleksov (glejte poglavje 4.5). Pri nekaterih bolnikih lahko nastanek teh kompleksov privede do preobčutljivostnih reakcij tipa III, posredovanih z imunskimi kompleksi,

imenovanih tudi reakcije imunskih kompleksov. Bolniki, ki se še nikoli niso zdravili z zaviralcem C5, ali bolniki, pri katerih se je predhodno zdravilo z zaviralcem C5 izločilo iz telesa (tj. od zadnjega odmerka je minilo vsaj 5,5 razpolovnega časa prejšnjega zdravila), niso ogroženi zaradi preočitljivostnih reakcij tipa III. V kliničnih študijah s krovalimabom so poročali o neželenih dogodkih, reakcijah tipa III, posredovanih z imunskimi kompleksi (glejte poglavje 4.8).

Znaki in simptomi reakcij tipa III (reakcij imunskih kompleksov), ki so jih opazili v kliničnih študijah, so bili artralgijska in druge boleznimi mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva, izpuščaj in druge boleznimi kože in podkožja, pireksija, astenija/utrujenost, prebavne težave, glavobol in aksonalna nevropatija. Reakcije tipa III (reakcije imunskih kompleksov) se lahko kažejo tudi kot motnje delovanja ledvic, vendar tega med kliničnimi študijami s krovalimabom niso opazili.

Na podlagi časa do pojava reakcij tipa III (reakcij imunskih kompleksov), ki so ga opazili v kliničnih študijah, je priporočljivo spremljanje bolnikov prvih 30 dni po prehodu z ekulizumaba ali ravulizumaba na krovalimab (ali obratno) glede pojava simptomov reakcij tipa III (reakcij imunskega kompleksa). Pri blagih ali zmernih reakcijah tipa III (reakcije imunskega kompleksa) pride v poštev simptomatsko zdravljenje (npr. lokalni kortikosteroidi, antihistaminiki, antipiretiki in/ali analgetiki). Pri hudih reakcijah se lahko uvede parenteralno zdravljenje s kortikosteroidi, ki se nato postopoma zmanjšuje, kot je klinično indicirano.

Reakcije, povezane z infuzijo in injiciranjem

Dajanje krovalimaba lahko povzroči z infuzijo povezane reakcije ali sistemske reakcije, povezane z injiciranjem, odvisno od načina dajanja. Te lahko vključujejo alergijske ali preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo) ter vrsto drugih simptomov, kot so glavobol ali bolečine v mišicah.

Če se po intravenskem dajanju zdravila Piasky pojavi huda reakcija, povezana z infuzijo, je treba zdravljenje prekiniti in ustrezno ukrepati. Če se po subkutanem dajanju pojavi huda reakcija, povezana z injiciranjem, ali če se po intravenskem ali subkutanem dajanju pojavi kakršna koli resna alergijska reakcija, morajo bolniki/negovalci takoj poiskati zdravniško pomoč, da prejmejo ustrezno zdravljenje. Bolniki morajo pri zdravstvenem delavcu preveriti, ali lahko nadaljujejo z zdravljenjem z zdravilom Piasky.

Resna hemoliza po prekinitvi zdravljenja pri bolnikih s PNH

V primeru prekinitve zdravljenja z zdravilom Piasky je treba bolnike, ki ne preidejo na drugo zdravljenje za PNH, skrbno spremljati glede znakov in simptomov resne intravaskularne hemolize, ki se kaže s povišanimi vrednostmi laktat-dehidrogenaze (LDH), skupaj z nenadnim zmanjšanjem velikosti klona PNH ali koncentracije hemoglobina, ali s ponovnim pojavom simptomov, kot so utrujenost, hemoglobinurija, bolečine v trebuhu, zasoplost (dispneja), pomembni neželeni žilni dogodki (vključno s trombozo), disfagija ali erektilna disfunkcija. Če se po prekinitvi zdravljenja pojavijo znaki in simptomi hemolize, vključno z zvišano ravno LDH, razmislite o ponovni uvedbi ustreznega zdravljenja.

Imunogenost, ki povzroči izgubo izpostavljenosti in učinkovitosti

Pri bolnikih se lahko razvijejo protitelesa proti zdravilu (ADA – Anti-Drug Antibodies), ki lahko vplivajo na izpostavljenost krovalimabu. Razvoj ADA lahko privede do izgube izpostavljenosti krovalimabu, kar lahko posledično povzroči izgubo učinkovitosti krovalimaba. V kliničnih študijah so pri bolnikih, zdravljenih s krovalimabom, opazili izgubo učinkovitosti in izpostavljenosti zaradi razvoja ADA. Bolnike je treba rutinsko spremljati glede kliničnih znakov izgube izpostavljenosti in učinkovitosti, vključno z resno intravaskularno hemolizo. V primeru dolgotrajne resne intravaskularne hemolize kljub kompliantnemu zdravljenju s krovalimabom je treba bolnike takoj pregledati, da se oceni etiologija in možnost razvoja ADA, kar bi povzročilo izgubo izpostavljenosti in učinkovitosti. Ovrednotiti je treba koristi in tveganja nadaljevanja zdravljenja s krovalimabom in pretehtati možnost zamenjave z drugim zdravljenjem. Bolnikom/negovalcem je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pri bolniku pojavijo znaki poslabšanja PNH. Glejte poglavji 4.8 in 5.1.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Krovalimab in drugi zaviralci C5 se vežejo na različne epitope na C5 tako, da lahko povzročijo nastanek imunskih kompleksov, sestavljenih iz protiteles, ki jih premošča C5, kadar sta oba prisotna v krvnem obtoku. Ti imunski kompleksi, imenovani tudi kompleksi zdravilo-tarča-zdravilo (DTDC – Drug-Target-Drug Complex), lahko obsegajo eno ali več enot C5, vezanih na krovalimab in na drug zaviralec C5, in se predvidoma izločijo v približno 8 tednih (v primeru ekulizumaba). Izločanje imunskih kompleksov v primeru prehoda z zaviralcev C5 s podaljšanim razpolovnim časom, kot je ravulizumab, lahko traja dlje časa. Pri nekaterih bolnikih tvorba teh kompleksov povzroči reakcije tipa III (reakcije imunskih kompleksov) (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Pri bolnikih, ki so prešli z zaviralca C5, so opazili prehodno povečanje očistka zaradi tvorbe imunskih kompleksov, kar vodi do hitrejšega izločanja krovalimaba. Vendar to prehodno povečanje očistka ni klinično pomembno in ne zahteva prilagoditve odmerka pri bolnikih, ki preidejo z drugega zaviralca C5.

Namenskih študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Ni pričakovati, da bi imel krovalimab farmakokinetične interakcije z drugimi zdravili, ki vplivajo na presnovne encime citokroma P450 (CYP), saj se poti očistka imunoglobulinov G (IgG) razlikujejo od poti očistka majhnih molekul.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi krovalimaba pri nosečnicah ni.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Znano je, da humani IgG po prvem tromesečju nosečnosti prehaja skozi placento. Na podlagi mehanizma delovanja lahko krovalimab potencialno povzroči zaviranje terminalnega komplemента v plodovem obtoku.

Zato se pri nosečnicah o uporabi zdravila Piasky lahko razmisli, če je zaradi kliničnega stanja ženske potrebno zdravljenje s krovalimabom.

Dojenje

Ni znano, ali se krovalimab izloča v materino mleko. Znano je, da se humani IgG1 izloča v materino mleko. Tveganja za dojenčka ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Piasky, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za dojenčka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu krovalimaba na plodnost pri človeku ni. Podatki iz študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih na živalih niso pokazali učinka na reproduktivne organe samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Piasky nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, ki so jih opazili, so bili preobčutljivostna reakcija tipa III, posredovana z imunskimi kompleksi (18,9 % pri bolnikih, ki so prešli z zdravljenja z drugim zaviralcem C5 na krovalimab), okužba zgornjih dihal (18,6 %), zvišana telesna temperatura (13,5 %), glavobol (10,9 %) in reakcija, povezana z infuzijo (10,2 %). Najpogostejša resna neželena učinka, ki so ju opazili, sta bila preobčutljivostna reakcija tipa III, posredovana z imunskimi kompleksi (4,0 % pri bolnikih, ki so prešli z zdravljenja z drugim zaviralcem C5 na krovalimab), in pljučnica (1,5 %).

Izsledki o varnosti zdravila pri 44 bolnikih v študiji COMPOSER, pri katerih je bila mediana trajanja zdravljenja 4,69 leta (razpon: 0,4–6,3 leta), niso razkrili dodatnih pomislekov glede varnosti, povezanih z dolgotrajno uporabo krovalimaba.

Preglednica neželenih učinkov

Varnost krovalimaba pri bolnikih s PNH so ocenili v treh študijah faze III, COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311) in COMMODORE 1 (BO42161) ter eni študiji faze I/II (COMPOSER, BP39144).

V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v zvezi z uporabo krovalimaba v združeni analizi 393 bolnikov, vključenih v študije faze III, razen če je navedeno drugače. Mediana trajanja zdravljenja s krovalimabom je bila na podlagi združene analize 393 bolnikov 64 tednov (razpon: 0,1–136,4 tedna).

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA. Ustrezna kategorija pogostnosti za vsak neželeni učinek temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$). Znotraj vsake kategorije pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Povzetek neželenih učinkov, ki so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Piasky

Organski sistemi po MedDRA	Neželeni učinki (MedDRA)	Kategorija pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal	zelo pogosti
	pljučnica	pogosti
	okužba dihal	
	okužba sečil	
	nazofaringitis	
	sepsa	občasni
	septični šok	
	bakteriemija	
	pielonefritis	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostna reakcija tipa III, posredovana z imunskimi kompleksi*	zelo pogosti
	preobčutljivost	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	pogosti
	driska	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura	zelo pogosti
	astenija	pogosti
	utrujenost	
	reakcija na mestu injiciranja	občasni
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	reakcija, povezana z infuzijo	zelo pogosti
	reakcija, povezana z injiciranjem	pogosti

*Preobčutljivostna reakcija tipa III, posredovana z imunskimi kompleksi (imenovana tudi reakcija imunskih kompleksov), je omejena na bolnike, ki preidejo z drugega zaviralca C5 na krovalimab ali s krovalimaba na drug zaviralec C5. Pogostnost reakcij tipa III je navedena za podskupino bolnikov n = 201, ki so prešli iz zdravljenja z drugim zaviralcem C5 na krovalimab, pri čemer so stopnje incidence izračunane na podlagi imenovalca teh bolnikov n = 201. Glejte spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije tipa III (reakcije imunskih kompleksov) (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

V študijah faze III se je pri 19,4 % (39 od 201) bolnikov, ki so prešli z zdravljenja z ekulizumabom ali ravulizumabom na krovalimab, pojavila preobčutljivostna reakcija tipa III (o kateri so poročali kot o reakciji tipa III, posredovani z imunskimi kompleksi). Od teh 39 bolnikov se je pri 2 bolnikih po prekinitvi zdravljenja s krovalimabom in prehodu na ravulizumab pojavila druga reakcija tipa III,

posredovana z imunskimi kompleksi. Najpogostejša znaka in simptoma, o katerih so poročali, sta bila artralgija in izpuščaj, drugi simptomi pa so vključevali zvišano telesno temperaturo, glavobol, mialgijo, bolečine v trebuhu, astenijo/utrujenost in aksonalno nevropatijo. Mediana časa do pojava reakcije tipa III pri bolnikih, ki so prešli z zdravljenja z ekulizumabom ali ravulizumabom na krovalimab, je bila 1,6 tedna (razpon: 0,7–4,4 tedna), pri čemer se je pri 5,1 % bolnikov (2 od 39) pojavila reakcija tipa III s časom do pojava, ki je presegal 4 tedne. Večina primerov reakcij tipa III je bila prehodna, z mediano trajanja 1,7 tedna (razpon 0,4–34,1 tedna). Pri večini bolnikov se je pojavil dogodek 1. ali 2. stopnje (23 od 39 bolnikov), dogodki 3. stopnje pa so prizadeli 8 % (16 od 39) bolnikov, ki so prešli z ekulizumaba ali ravulizumaba. Večina dogodkov je izzvenela brez spremembe proučevanega zdravljenja s krovalimabom.

V študiji COMPOSER je med 26 bolniki, ki so prešli z ekulizumaba na krovalimab, vsak od 2 bolnikov poročal o 1 neželenem dogodku reakcije tipa III (reakcije imunskega kompleksa). Ti učinki so bili blagi/zmerni in niso bili resni. Pri enem dodatnem bolniku se je po prekinitvi zdravljenja s krovalimabom in prehodu na drug zaviralec C5 razvila blaga reakcija tipa III.

Imunogenost

V dveh randomiziranih študijah faze III (COMMODEORE 1 in COMMODEORE 2) in eni študiji faze III z eno skupino (COMMODEORE 3) je bilo mogoče oceniti status ADA pri 392 bolnikih. Od teh 392 bolnikov jih je bilo 118 (30,1 %) pozitivnih za ADA. Med bolniki, pozitivnimi za ADA, in bolniki, negativnimi za ADA, niso opazili razlik v deležih neželenih učinkov, značilnih za imunogenost (kot so reakcije, povezane z infuzijo, reakcije na mestu injiciranja ali preobčutljivost) (glejte poglavje 5.1).

Imunogenost, ki povzroči izgubo izpostavljenosti in učinkovitosti

Pri bolnikih se lahko razvijejo ADA, ki lahko vplivajo na izpostavljenost krovalimabu. Od 392 bolnikov, pri katerih so ocenjevali status ADA, so delno ali popolno izgubo izpostavljenosti, povezano z nastopom ADA, opazili pri 23 bolnikih (5,9 %); med njimi je pri 17 bolnikih (4,3 %) prišlo do izgube farmakološke aktivnosti, ki je pri 7 bolnikih (1,8 %) sovpadala z izgubo izpostavljenosti in izgubo učinkovitosti, ki se je kazala kot trajna izguba nadzora hemolize.

V primeru kliničnih znakov izgube učinkovitosti se je treba nemudoma posvetovati z zdravstvenim delavcem (glejte poglavje 4.4).

Reakcije, povezane z infuzijo in injiciranjem

V študijah faze III se je pri 10,2 % bolnikov, zdravljenih s krovalimabom, pojavila reakcija, povezana z infuzijo. Najpogostejši znaki in simptomi, o katerih so poročali, so bili glavobol (7,1 %), izpuščaj (0,8 %), omotica (0,8 %), bolečine v trebuhu (0,5 %), eritem (0,5 %), navzea (0,5 %) pireksija (0,5 %) in parestezija (0,3 %). Vsi opisani dogodki so bili 1. do 2. stopnje.

V študijah faze III se je reakcija, povezana z injiciranjem, pojavila pri 8,4 % bolnikov, ki so se zdravili s krovalimabom. Najpogostejši znaki in simptomi, o katerih so poročali, so bili glavobol (2,5 %), eritem na mestu injiciranja (1,0 %), bolečina na mestu injiciranja (1,0 %) in izpuščaj na mestu injiciranja (1,0 %). Večina dogodkov je bila 1. do 2. stopnje.

Okužbe z inkapsuliranimi bakterijami

Glede na mehanizem delovanja lahko uporaba krovalimaba potencialno poveča tveganje za okužbe, zlasti okužbe, ki jih povzročajo inkapsulirane bakterije, vključno s *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipov A, C, W, Y in B ter *Haemophilus influenzae* (glejte poglavje 4.4).

V študijah faze III so bile okužbe z inkapsuliranimi bakterijami, o katerih so poročali, okužbe z bakterijami *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (ni navedeno drugače), *Haemophilus influenzae* in *Neisseria subflava*, pri čemer je slednja pri bolniku povzročila neželeni dogodek bakteriemije.

Pediatrična populacija

Pri 12 pediatričnih bolnikih s PNH s telesno maso ≥ 40 kg (starih od 13 do 17 let), vključenih v študije COMMODE 1, COMMODE 2 in COMMODE 3, je bil varnostni profil podoben kot pri odraslih bolnikih s PNH. Neželeni učinki, povezani s krovalimabom, o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih s PNH, so okužba zgornjih dihal (16,7 %), okužba sečil (16,7 %), utrujenost (16,7 %), pireksija (16,7 %), glavobol (8,3 %), reakcija, povezana z infuzijo (8,3 %) in reakcija, povezana z injiciranjem (8,3 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci komplementa, oznaka ATC: L04AJ07.

Mehanizem delovanja

Krovalimab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo na osnovi imunoglobulina G1 (IgG1), ki se specifično in z veliko afiniteto veže na komponento 5 (C5) sistema komplementa in zavre njeno cepitev v C5a in C5b ter tako prepreči nastanek kompleksov membranskega napada (MAC – Membrane Attack Complex). Krovalimab povzroči zaviranje aktivnosti terminalnega komplementa. Pri bolnikih s PNH krovalimab zavira intravaskularno hemolizo, posredovano s terminalnim komplementom.

Farmakodinamični učinki

V kliničnih študijah pri bolnikih s PNH so po zdravljenju s krovalimabom opazili od koncentracije odvisno zaviranje aktivnosti terminalnega komplementa. Zaviranje terminalnega komplementa (CH50, izmerjeno z zaviranjem liposomskega imunskega testa [LIA – Liposome Immunoassay]) je bilo doseženo takoj ob koncu začetne infuzije krovalimaba in se je na splošno ohranilo ves čas zdravljenja s krovalimabom. Podobno se je povprečna koncentracija prostega C5 znižala na nizko raven ($< 0,0001$ g/l) v primerjavi z izhodiščem in je ostala nizka ves čas zdravljenja.

Ravni prostega C5 in CH50 so bile pri pediatričnih in odraslih bolnikih, zdravljenih s krovalimabom, podobne.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost krovalimaba so pri bolnikih s PNH ocenili v študiji faze III za ugotavljanje neinferiornosti (COMMODE 2, BO42162) in ju podprli s kliničnimi dokazi v dveh dodatnih študijah faze III (COMMODE 3, YO42311, in COMMODE 1, BO42161).

V vseh študijah faze III so morali biti bolniki cepljeni proti bakteriji *Neisseria meningitidis* bodisi v 3 letih pred začetkom zdravljenja ali v 7 dneh po začetku zdravljenja s krovalimabom. Bolniki, ki so bili cepljeni v 2 tednih pred uvedbo krovalimaba ali po začetku zdravljenja v študiji, so prejeli ustrezne profilaktične antibiotike od začetka uporabe zdravila Piascopy do najmanj 2 tedna po cepljenju (za opozorila in previdnostne ukrepe v zvezi z resno meningokokno okužbo glejte poglavje 4.4). Bolniki z anamnezo okužbe z bakterijo *Neisseria meningitidis* v obdobju 6 mesecev pred presejanjem in do dajanja prvega preiskovanega zdravila so bili izključeni.

Bolniki so bili izključeni tudi, če so imeli v preteklosti alogensko presaditev krvotvornih matičnih celic.

V študijah faze III so uporabili krovalimab v skladu s priporočenim odmerkom, opisanim v poglavju 4.2. Po presoji raziskovalcev so bili intravenski rešilni odmerki krovalimaba 340 mg dovoljeni, če je imel bolnik znake in simptome PNH, vendar te študije niso bile zasnovane za oceno učinka rešilnega odmerjanja na učinkovitost krovalimaba. Ekulizumab so dajali v skladu z lokalnimi informacijami o predpisovanju ali v državi brez dostopa do komercialnega ekulizumaba (COMMODORE 2), v slednjem so prve 4 tedne dajali ekulizumab v odmerku 600 mg intravensko enkrat na teden, nato pa 900 mg vsaka 2 tedna. Med študijo reševalni odmerki ekulizumaba niso bili dovoljeni.

Študije faze III so obsegale primarno 24-tedensko obdobje zdravljenja, po katerem so imeli bolniki v podaljšanem obdobju možnost nadaljevati/preiti na zdravljenje s krovalimabom.

Študija pri bolnikih s PNH, ki se še niso zdravili z zaviralci komplementa

COMMODORE 2 (študija BO42162)

COMMODORE 2 je bila randomizirana, odprta, aktivno nadzorovana multicentrična klinična študija faze III, zasnovana za oceno učinkovitosti in varnosti krovalimaba v primerjavi z ekulizumabom pri bolnikih s PNH, ki se predhodno niso zdravili z zaviralcem komplementa. 204 bolniki (telesna masa ≥ 40 kg) so bili v razmerju 2 : 1 randomizirani za prejemanje bodisi krovalimaba ($n = 135$) ali ekulizumaba ($n = 69$). V študijo je bilo dodatno vključenih 6 pediatričnih bolnikov (starih <18 let in s telesno maso ≥ 40 kg) v eksplorativni skupini, ki je prejela krovalimab (glejte poglavje 5.1). Bolniki, primerni za vključitev v študijo, so imeli ob presejanju visoko aktivnost bolezni, ki se je odražala z ravno LDH $\geq 2 \times$ zgornja meja normalnih vrednosti (ZMN) in s prisotnostjo enega ali več znakov ali simptomov, povezanih s PNH, v zadnjih 3 mesecih: utrujenost, hemoglobinurija, bolečine v trebuhu, kratka sapa (dispneja), anemija (hemoglobin < 10 g/dl), anamneza hudega neželenega žilnega dogodka (vključno s trombozo), disfagija ali erektilna disfunkcija ali anamneza transfuzije koncentriranih eritrocitov (pRBC) zaradi PNH.

Randomizacija je bila stratificirana po najnovejši vrednosti LDH (od ≥ 2 do $\leq 4 \times$ ZMN ali $> 4 \times$ ZMN) in po anamnezi transfuzije (0, od > 0 do ≤ 6 ali > 6 enot pRBC, danih v 6 mesecih pred randomizacijo); ustrezni kategoriji stratifikacije sta bili uravnoteženi po skupinah zdravljenja.

Demografske in izhodiščne značilnosti randomizirane študijske populacije so bile med zdravljenima skupinama na splošno uravnotežene in so predstavljene v preglednici 3.

Preglednica 3: Demografske in izhodiščne značilnosti za študijo COMMODORE 2 (randomizirana populacija)

Parametri	Krovalimab (n = 135)	Ekulizumab (n = 69)
Starost (v letih) pri diagnozi PNH Povprečje (SD) Mediana (razpon)	35,8 (15,5) 31,0 (11,5–74,7)	37,4 (16,4) 32,1 (11,2–76,8)
Starost (v letih) ob prvem dajanju proučevanega zdravila* Povprečje (SD) Mediana (razpon) < 18 let (n, %) 18–64 let (n, %) ≥ 65 let (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 %)
Telesna masa Od 40 do < 100 kg (n, %) ≥ 100 kg (n, %)	131 (97,0 %) 4 (3,0 %)	66 (95,7 %) 3 (4,3 %)
Spol Moški (n, %) Ženska (n, %)	77 (57,0 %) 58 (43,0 %)	35 (50,7 %) 34 (49,3 %)
Izhodiščne ravni LDH (x ZMN) Mediana (razpon)	7,0 (2,0–16,3)	7,7 (2,0–20,3)
Anamneza transfuzij eritrocitov v 12 mesecih pred presejanjem Da (n, %)	103 (77,4 %)	50 (73,5 %)
Enote pRBC, transfundirane v 12 mesecih pred presejanjem Mediana (razpon)	3,8 (0–43,5)	3,0 (0–41,0)
Skupna velikost granulocitnega klona PNH (%) Mediana (razpon)	91,4 (5,8–100)	93,6 (6,8–99,9)
Skupna velikost klona monocitov PNH (%) Mediana (razpon)	90,9 (42,5–99,9)	95,1 (41,5–99,9)
Skupna velikost klona eritrocitov PNH (%) Mediana (razpon)	25,3 (3,5–96,0)	44,6 (0,1–88,9)
Izhodiščne ravni hemoglobina (g/l) Mediana (IQR)	85,0 (77,0–93,0)	87,0 (81,0–97,0)
Anamneza aplastične anemije Da (n, %)	53 (39,3 %)	26 (37,7 %)
Anamneza mielodisplastičnega sindroma Da (n, %)	6 (4,4 %)	6 (8,7 %)
Anamneza pomembnega neželenega žilnega dogodka (MAVE – Major Adverse Vascular Event) Da (n, %)	21 (15,6 %)	10 (14,5 %)
Zdravilo ob izhodišču** Antikoagulant (n, %) Steroidi (n, %) Imunosupresivno zdravljenje (n, %)	35 (25,9 %) 46 (34,1 %) 23 (17,0 %)	17 (24,6 %) 25 (36,2 %) 13 (18,8 %)
S PNH povezani znaki ali simptomi v 3 mesecih pred presejanjem: Bolečine v trebuhu Anemija Disfagija Erektilna disfunkcija Utrujenost Hemoglobinurija MAVE (vključno s trombozo) Zasoplost (dispneja)	21 (15,6 %) 109 (80,7 %) 8 (5,9 %) 13 (9,6 %) 113 (83,7 %) 79 (58,5 %) 9 (6,7 %) 29 (21,5 %)	11 (15,9 %) 57 (82,6 %) 2 (2,9 %) 4 (5,8 %) 63 (91,3 %) 45 (65,2 %) 5 (7,2 %) 14 (20,3 %)

Opomba: IQR = interkvartilni razpon.

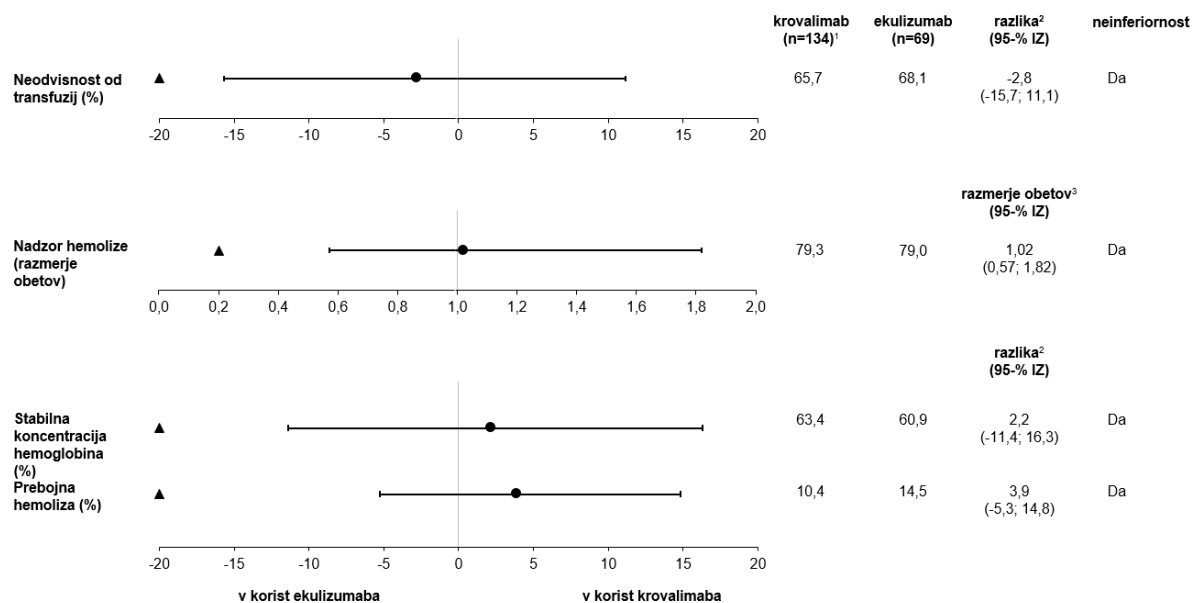
*Dva mladostnika (oba stara 17 let) so randomizirali v skupino z ekulizumabom pred odprtjem ločene eksplorativne skupine pediatričnih bolnikov. Oba bolnika sta v podaljšanem obdobju po zaključku primarnega zdravljenja prešla na zdravljenje s krovalimabom; en bolnik je bil še vedno mlajši od 18 let, drugi pa je v času prvega zdravljenja s krovalimabom dopolnil 18 let. Glejte spodaj »Pediatrična populacija«.

**Vključuje zdravila, uvedena pred začetkom zdravljenja v študiji in so se prenehala uporabljati pred začetkom zdravljenja v študiji ali so se nadaljevala v času uvedbe študijskega zdravljenja.

Primarni cilj študije je bil ovrednotiti učinkovitost krovalimaba v primerjavi z ekulizumabom na podlagi ocene neinferiornosti (NI) naslednjih soprimarnih opazovanih dogodkov: nadzor hemolize, merjen s povprečnim deležem bolnikov z LDH $\leq 1,5$ -kratnikom ZMN od 5. do 25. tedna, in deležem bolnikov, ki niso potrebovali transfuzije koncentriranih eritrocitov, opredeljeni kot bolniki brez transfuzije pRBC od izhodišča do 25. tedna. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali delež bolnikov s prebojno hemolizo, delež bolnikov s stabilno koncentracijo hemoglobina in spremembo utrujenosti (izmerjeno z lestvico FACIT [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - funkcionalna ocena terapije kronične bolezni] - utrujenost) od izhodišča do 25. tedna.

Krovalimab je bil neinferioren v primerjavi z ekulizumabom tako za soprimarna opazovana dogodka, in sicer za nadzor hemolize in neodvisnost od transfuzij, kot tudi za sekundarna opazovana dogodka, stabilno koncentracijo hemoglobina in prebojno hemolizo (slika 1). Slika 2 prikazuje delež bolnikov z LDH $\leq 1,5$ -kratnika ZMN od izhodišča do 25. tedna.

Slika 1: Rezultati soprimarnega in sekundarnega opazovanega dogodka (študija COMMODORE 2, populacija za primarno analizo)



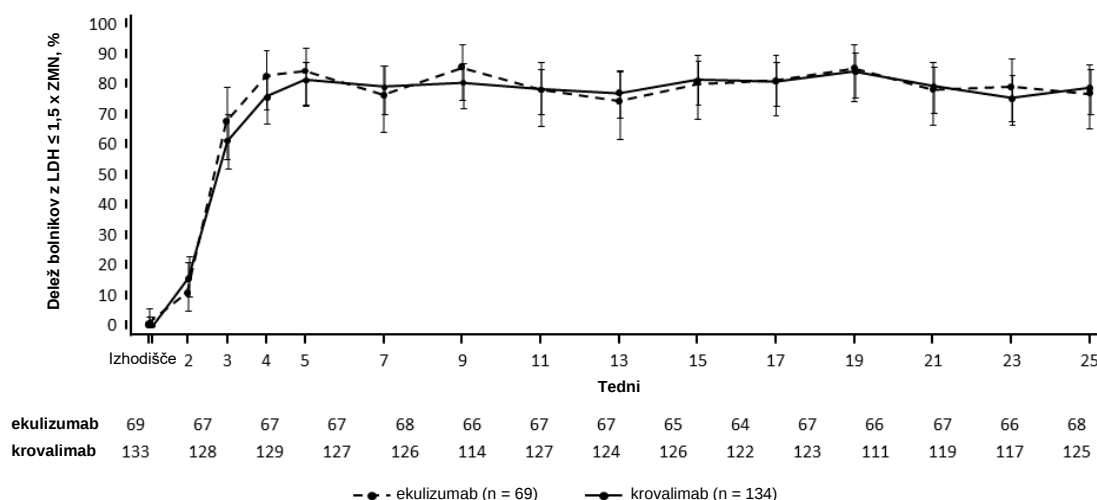
Opomba: Trikotniki označujejo meje neinferiornosti, krogi pa označujejo ocenjene točke. IZ = interval zaupanja;

¹ En bolnik, randomiziran v skupino s krovalimabom, ni imel LDH po izhodišču in ni bil vključen v primarno analizo učinkovitosti.

² Pri transfuzijski neodvisnosti in stabilizaciji hemoglobina se razlika izračuna kot utežna razlika med krovalimabom in ekulizumabom. Pri prebojni hemolizi se razlika izračuna kot utežna razlika med ekulizumabom in krovalimabom.

³ Razmerje obetov, izračunano kot obeti za krovalimab, deljeno z obeti za ekulizumab

Slika 2: Delež bolnikov z $LDH \leq 1,5 \times ZMN$ od izhodišča do konca 25. tedna, s 95-% IZ (COMMODORE 2, populacija za primarno analizo)



Študije pri bolnikih s PNH, predhodno zdravljenih z zaviralcem komplementa C5

COMMODORE 1 (študija BO42161) – bolniki, ki so randomizirano prešli z ekulizumaba

COMMODORE 1 je bila randomizirana, odprta, aktivno nadzorovana multicentrična klinična študija faze III, v kateri so ocenjevali varnost, farmakodinamiko, farmakokinetiko in eksplorativno učinkovitost krovalimaba pri bolnikih, ki so prešli z zdravljenja z drugim zaviralcem komplementa C5. Primarni cilj te študije je bil oceniti varnost (glejte poglavje 4.8).

Devetinosemdeset bolnikov je bilo v razmerju 1 : 1 randomiziranih v skupino, ki je prejela bodisi krovalimab (n = 45) bodisi ekulizumab (n = 44). Bolniki so bili primerni za vključitev v randomizirani skupini, če so prešli iz odobrenih odmerkov ekulizumaba in pri katerih so nadzorovali hemolizo ob presejanju, opredeljeno z ravno $LDH \leq 1,5 \times ZMN$. Bolniki so bili izključeni, če so imeli v 6 mesecih pred prvo uporabo preiskovanega zdravila pomemben neželen žilni dogodek (MAVE – Major Adverse Vascular Event). Randomizacija je bila stratificirana glede na bolnikovo anamnezo transfuzij (ali je bolnik prejel transfuzijo pRBC v zadnjih 12 mesecih pred randomizacijo).

Demografske in izhodiščne značilnosti populacije med randomiziranimi študijskima skupinama so bile uravnotežene. Mediana vrednosti LDH ob izhodišču je bila $1,01 \times ZMN$ (razpon: 0,6–1,7) za krovalimab in $0,96 \times ZMN$ (razpon: 0,7–1,9) za ekulizumab. Delež bolnikov odvisnih od transfuzij v zadnjih 12 mesecih pred presejanjem je bil 22,7 % v skupini s krovalimabom in 25 % v skupini z ekulizumabom, s povprečno (SD) 1,6 (3,7) enot koncentriranih pRBC v skupini s krovalimabom in 2,3 (5,4) enot v skupini z ekulizumabom. Izhodiščne mediane (razpon) velikosti klonov PNH eritrocitov, monocitov in granulocitov v skupini s krovalimabom v primerjavi s skupino z ekulizumabom so naslednje: 44,6 % (2,6–100) v primerjavi s 54,2 % (1,3–100), 88,6 % (13,8–100) v primerjavi s 96,4 % (7,6–99,9) oziroma 88,1 % (5,2–100) v primerjavi s 95,7 % (7,9–99,9).

Od 89 randomiziranih bolnikov so učinkovitost ocenili pri 76 bolnikih (n = 39 za krovalimab in n = 37 za ekulizumab), ki so se vključili vsaj 24 tednov pred presečnim datumom za primarno analizo. Na splošno so rezultati eksplorativne analize opazovanih dogodkov učinkovitosti pokazali, da so bolniki, ki so prešli z ekulizumaba na krovalimab, ohranili nadzor bolezni. Povprečni delež bolnikov, pri katerih so od izhodišča do 25. tedna ohranili nadzor hemolize, je bil 92,9 % [95-% IZ: 86,6; 96,4] pri bolnikih, randomiziranih na krovalimab, in 93,7 % [95-% IZ: 87,3; 97,0] pri bolnikih, randomiziranih na ekulizumab. Možnost izpustitve transfuzij so opazili pri 79,5 % [95-% IZ: 63,1; 90,1] bolnikov, randomiziranih na krovalimab, in pri 78,4 % [95-% IZ: 61,3; 89,6] bolnikov, randomiziranih na ekulizumab.

COMMODORE 1 (študija BO42161) in COMMODORE 2 (študija BO42162) – klinično stabilni bolniki, ki so prešli z zdravljenja z drugim zaviralcem

V študiji COMMODORE 1 (25 bolnikov, pri katerih je bilo mogoče oceniti učinkovitost) in v študiji COMMODORE 2 (29 bolnikov, pri katerih je bilo mogoče oceniti učinkovitost), so o podpornih podatkih poročali pri klinično stabilnih bolnikih, ki so se v obdobju primarnega zdravljenja zdravili z ekulizumabom vsaj 24 tednov in so ob izhodišču, ko so prešli na krovalimab, imeli $LDH \leq 1,5 \times ZMN$.

Učinkovitost so ovrednotili pri bolnikih, ki so bili vsaj 24 tednov izpostavljeni krovalimabu (ali so zdravljenje prekinili pred koncem 24 tednov zdravljenja). Povprečni delež klinično stabilnih bolnikov, ki so v študiji COMMODORE 1 in COMMODORE 2 prešli z ekulizumaba in so ohranili nadzor hemolize od izhodišča, tj. prehoda, do 25. tedna po prehodu, je bil 98,7 % [95-% IZ: 96,2; 99,5] oziroma 95,3 % [95-% IZ: 89,5; 97,9]. Transfuzijsko neodvisnost so opazili pri 80,0 % [95-% IZ: 58,70; 92,39] in 86,2 % [95-% IZ: 67,43; 95,49] klinično stabilnih bolnikov, ki so prešli na krovalimab. Rezultati klinično stabilnih bolnikov, ki so prešli z ekulizumaba na krovalimab, so bili skladni z rezultati pri bolnikih, ki so randomizirano prešli z ekulizumaba v obdobju primarnega zdravljenja v študiji COMMODORE 1.

V nerandomizirani skupini v študiji COMMODORE 1 je od 19 klinično stabilnih bolnikov, ki so prešli z ravulizumaba, 95,8 % [95-% IZ: 89,11; 98,43], ohranilo nadzor hemolize in 57,9 % [95-% IZ: 33,97; 78,88] pa je ohranilo neodvisnost od infuzij od izhodišča do 25. tedna.

Imunogenost

Kot pri vseh beljakovinah v terapevtske namene obstaja možnost imunskega odziva na krovalimab.

Rezultati testov imunogenosti so zelo odvisni od več dejavnikov, vključno z občutljivostjo in specifičnostjo testa, metodologijo testa, ravnanjem z vzorci, časom odvzema vzorca, sočasno uporabljenimi zdravili in osnovno boleznijo. Zato je lahko primerjava pojavnosti protiteles proti krovalimabu z incidenco protiteles proti drugim zdravilom zavajajoča.

V študiji faze III COMMODORE 2 so protitelesa proti zdravilu, ki so se pojavila med zdravljenjem, opazili pri 35,0 % (49/140) predhodno nezdravljenih bolnikov, ki so prejeli krovalimab, in pri 38,2 % (26/68) bolnikov, ki so prešli z zdravljenja z drugim zaviralcem C5 na krovalimab. Mediana časa do razvoja prvih ADA po izhodišču je bila 16,1 tedna (razpon: od 1,1 do 72,3 tedna) pri predhodno nezdravljenih bolnikih in 16,6 tedna (razpon: od 2,1 do 36,3 tedna) pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z drugim zaviralcem C5. V študijah faze III je bila incidenca ADA, ki so se pojavila med zdravljenjem, 35,1-% (67 bolnikov od 191) pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili, in 25,4-% (51 bolnikov od 201) pri bolnikih, ki so prešli z zdravljenja z drugim zaviralcem C5 na krovalimab.

V študijah faze III je bila mediana krivulje koncentracije v odvisnosti od časa pri bolnikih, pozitivnih za ADA, nekoliko nižja kot pri bolnikih, negativnih za ADA. Kljub temu učinku so koncentracije pri več kot 80 % bolnikov, pozitivnih za ADA, ostale nad 100 µg/ml (prag za popolno zaviranje terminalnega komplementa). Prisotnost ADA pri večini bolnikov ni bila povezana s klinično pomembnim vplivom na farmakokinetiko, farmakodinamiko in učinkovitost. Vendar pa so pri 23 bolnikih (5,9 %) od 392 bolnikov, pri katerih so ocenjevali status ADA, opazili delno ali popolno izgubo izpostavljenosti, povezano z nastopom ADA; med njimi je pri 17 (4,3 %) bolnikih, pozitivnih za ADA, prišlo do izgube farmakološke aktivnosti (na podlagi CH50 ali prostega C5), ki je sovpadala z izgubo izpostavljenosti, izguba učinkovitosti pa se je pri 7 bolnikih (1,8 %) kazala kot trajna izguba nadzora hemolize. Ni bilo dokazov za klinični vpliv statusa ADA na varnostni profil zdravila Piasy (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Učinkovitost so ocenili pri 10 pediatričnih bolnikih (s telesno maso ≥ 40 kg), zdravljenih s krovalimabom v študijah COMMODORE 2 (n = 7; 13–17 let) in COMMODORE 3 (n = 3; 15–17 let).

Devet bolnikov se predhodno še ni zdravilo, en bolnik pa je v podaljšanem obdobju prešel z ekulizumaba na krovalimab. Vsi pediatrični bolniki so na podlagi telesne mase prejeli enako odmerjanje kot odrasli bolniki. Pri vseh 9 predhodno nezdravljenih bolnikih je bil do 4. tedna dosežen nadzor hemolize (opredeljen kot $LDH \leq 1,5 \times ZMN$), ki se je ohranil pri 7 bolnikih ob vsakem obisku od izhodišča do 25. tedna; pri bolnikih, ki so z ekulizumaba prešli na krovalimab, se je nadzor hemolize ohranil do 24. tedna zdravljenja v podaljšanem obdobju. Sedem od 10 pediatričnih bolnikov je postalo transfuzijsko neodvisnih in s stabilnim hemoglobinom, pri nobenem pa v 24-tedenskem obdobju zdravljenja ni prišlo do prebojne hemolize.

Na splošno je bil učinek zdravljenja s krovalimabom pri pediatričnih bolnikih s PNH podoben učinku, ki so ga opazili pri odraslih bolnikih s PNH.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Piasky za eno ali več podskupin pediatrične populacije s PNH (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko krovalimaba so raziskali tako pri zdravih prostovoljcih kot pri bolnikih s PNH. Farmakokinetiko so ovrednotili z uporabo farmakokinetičnih analitičnih metod nelinearnih modelov mešanih učinkov, ki so temeljile na združeni podatkovni zbirki, sestavljeni iz 9 zdravih prostovoljcev in 210 bolnikov, ki še niso bili zdravljeni, ter 211 bolnikov, ki so prešli s predhodnega zdravljenja z drugim zaviralcem C5 na krovalimab.

Krivulja koncentracije v odvisnosti od časa krovalimaba je najbolje opisana z dvodelnim odprtim modelom z izločanjem prvega reda in subkutano absorpcijsko konstanto prvega reda. Za opis prehodnega povečanja očistka zaradi tvorbe prehodnih imunskih kompleksov, ki so ga opazili pri bolnikih, ki so prešli z zdravljenja z drugim zaviralcem C5 na krovalimab, so dodali dodaten časovno spremenljiv parameter očistka, ki se s časom eksponentno zmanjšuje. V stanju dinamičnega ravnovesja je pričakovana izpostavljenost med bolniki, ki se še niso zdravili, in bolniki, ki so prešli z drugega zdravila, podobna.

Absorpcija

Ocenjena konstanta hitrosti absorpcije je bila $0,126 \text{ dneva}^{-1}$ [KV %: 38,3]. Po subkutani uporabi je bila biološka uporabnost ocenjena na 83,0 % [KV %: 116].

Porazdelitev

Ocenjeni osrednji volumen porazdelitve je bil 3,23 l [KV %: 22,4], periferni volumen porazdelitve pa 2,32 l [KV %: 70,6].

Majhen volumen porazdelitve kaže, da se krovalimab verjetno porazdeli predvsem v serumu in/ali v tkivih, bogatih z žilami.

Biotransformacija

Presnove krovalimaba niso neposredno proučevali. Protitelesa IgG se večinoma katabolizirajo z lizosomsko proteolizo, nato pa se iz telesa izločijo ali ponovno uporabijo.

Izločanje

Očistek je bil ocenjen na 0,0791 l/dan [KV %: 20,6]. Končni razpolovni čas krovalimaba je bil ocenjen na 53,1 dneva [KV %: 39,9], kar je dlje kot pri drugih humaniziranih protitelesih IgG. Ta dolg razpolovni čas je v skladu z reciklažnimi lastnostmi krovalimaba.

Posebne populacije

Farmakokinetičnih študij s krovalimabom pri posebnih skupinah bolnikov niso izvedli. Izkazalo se je, da je telesna masa pomembna sopspremenljivka, pri čemer se z naraščanjem telesne mase očistek in volumen porazdelitve povečujeta, izpostavljenost krovalimabu pa zmanjšuje. Zato odmerjanje krovalimaba temelji na telesni masi bolnika (glejte poglavje 4.2).

Po vključitvi telesne mase v model so analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih s PNH pokazale, da starost (13–85 let) in spol ne vplivata pomembno na farmakokinetiko krovalimaba. Nadaljnje prilagajanje odmerka ni potrebno.

Tudi za raso/etnično pripadnost se je izkazalo, da ne vplivata na farmakokinetiko krovalimaba, vendar je podatkov pri temnopoltih bolnikih malo in zato za to populacijo niso dovolj prepričljivi.

Starejši bolniki

Namenskih študij za proučevanje farmakokinetike krovalimaba pri bolnikih, starih ≥ 65 let, niso izvedli, vendar pa je bilo v klinične študije vključenih 46 (10,9 %) starejših bolnikov s PNH, vključno s 35 bolniki, starimi od 65 do 74 let, 10 bolniki, starimi od 75 do 84 let, in 1 bolnikom, starim ≥ 85 let. Podatki iz kliničnih študij PNH kažejo, da je izpostavljenost pri bolnikih, starih 65 let ali več, primerljiva z izpostavljenostjo mlajših bolnikov v drugih starostnih skupinah, vendar pa zaradi omejenih podatkov pri bolnikih, starih ≥ 85 let, farmakokinetika krovalimaba pri njih ni znana.

Okvara ledvic

Namenskih študij za proučevanje farmakokinetike krovalimaba pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli, vendar podatki iz kliničnih študij PNH (62 [14,7 %] bolnikov z blago okvaro ledvic, 38 [9 %] bolnikov z zmerno okvaro ledvic in 4 [1 %] bolniki s hudo okvaro ledvic) kažejo, da je izpostavljenost pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic primerljiva s tisto pri bolnikih brez okvare ledvic. Vendar pa je bilo v kliničnih študijah PNH pridobljeno malo podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Okvara jeter

Namenskih študij pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli, vendar podatki iz kliničnih študij PNH kažejo, da je izpostavljenost pri bolnikih z blago okvaro jeter (46 [11 %], ocenjeno na podlagi ravni alanin-aminotransferaze) primerljiva z izpostavljenostjo pri bolnikih brez okvare jeter. Pri bolnikih s PNH z zmerno (0 [0 %]) do hudo (1 [0,23 %]) okvaro jeter je bilo na voljo malo farmakokinetičnih podatkov, zato vpliv zmerne ali hude okvare jeter na farmakokinetiko krovalimaba ni znan in priporočil za odmerjanje ni mogoče podati (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Podatki, pridobljeni pri 12 pediatričnih bolnikih (starih 13–17 let) v kliničnih študijah PNH kažejo, da je izpostavljenost pri pediatričnih bolnikih, starih 12 let ali več, s telesno maso 40 kg ali več primerljiva z izpostavljenostjo pri odraslih bolnikih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih (vključno z opazovanimi dogodki farmakološke varnosti) in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja, povezanega z zdravljenjem s krovalimabom pri človeku.

Genotoksičnost

Namenskih študij za ugotavljanje genotoksičnega potenciala krovalimaba niso izvedli.

Ni pričakovati, da bi monoklonska protitelesa vplivala neposredno na DNA ali drug kromosomski material.

Kancerogenost

Študij za določitev kancerogenega potenciala krovalimaba niso izvedli. Ocena razpoložljivih dokazov v zvezi s farmakodinamičnimi učinki in toksikološkimi podatki pri živalih ne kaže na kancerogeni potencial krovalimaba.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Ponavljajoče se dajanje krovalimaba brejim javanskim makakom v obdobju brejosti ni povzročilo toksičnih maternalnih učinkov in ni vplivalo na izid brejosti. V 6-mesečnem postnatalnem obdobju niso opazili učinkov na sposobnost preživetja, rast in razvoj mladičev.

Plodnost

Pri javanskih makakih niso opazili učinkov na reproduktivne organe samic ali samcev po večkratnem, do 6-mesečnem dajanju krovalimaba. Ločenih študij plodnosti pri živalih s krovalimabom niso izvedli.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
asparaginska kislina
argininijev klorid
poloksamer 188
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Pred dajanjem lahko neodprte viala zdravila Piasky po potrebi shranjujete zunaj hladilnika pri sobni temperaturi in jih nato vrnete v hladilnik. Pri temperaturnih odstopanjih zunaj razpona 2 °C–8 °C lahko neodprto vialo shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C) v zunanji ovojnini skupno največ 7 dni. Zdravilo zavržite, če je bilo shranjeno zunaj hladilnika pri sobni temperaturi več kot 7 dni.

Razredčena raztopina za intravensko infundiranje

Z mikrobiološkega stališča, razen če metoda redčenja ne poveča tveganja mikrobiološke kontaminacije, je treba razredčeno raztopino za intravensko infundiranje uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

Če je razredčena raztopina pripravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih, se zdravilo lahko shranjuje v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8 °C in pri sobni temperaturi (do 30 °C). Podrobni pogoji shranjevanja pripravljene raztopine za infundiranje glede na vrsto uporabljenih infuzijskih vreč so navedeni v preglednici 4.

Preglednica 4: Pogoji shranjevanja raztopine za infundiranje, pripravljene z uporabo aseptične tehnike

Infuzijske vreče	Pogoji shranjevanja
PO/PE/PP	Do 30 dni pri temperaturi 2 do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo, in do 24 ur pri sobni temperaturi (do 30 °C) in ambientalni osvetlitvi. Zaščitite pred neposredno sončno svetlobo.
PVC	Do 12 ur pri temperaturi 2 do 8 °C, zaščiteno pred svetlobo, in do 12 ur pri sobni temperaturi (do 30 °C) in ambientalni osvetlitvi. Zaščitite pred neposredno sončno svetlobo.

poliolefini (PO), polietilen (PE), polipropilen (PP), polivinilklorid (PVC)

Nerazredčena raztopina za subkutano injiciranje

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in naj ne bi bili daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je priprava potekala pod kontroliranimi in validiranimi aseptičnimi pogoji.

Če zdravilo Piasky v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih prenesemo iz vial v injekcijsko brizgo, lahko zdravilo v s pokrovčkom zaprti injekcijski brizgi shranjujemo v hladilniku pri temperaturi od 2 do 8 °C do 14 dni zaščiteno pred svetlobo in pri sobni temperaturi (do 30 °C) do 24 ur pri ambientalni osvetlitvi.

Raztopino zdravila Piasky je treba zaščititi pred neposredno sončno svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprta viala

Shranjujte v hladilniku (2–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčene raztopine za intravensko infundiranje in nerazredčene raztopine za subkutano injiciranje glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Raztopina za injiciranje/infundiranje v 2 ml viali za enkratno uporabo (steklo tipa I) z zamaškom (guma) in zaporko (aluminij).

Ena škatla vsebuje eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Viala zdravila Piasky je samo za enkratno uporabo.

Zdravilo Piasky se uporablja razredčeno za intravensko infundiranje ali nerazredčeno za subkutano injiciranje.

Zdravilo Piasky je treba pred uporabo vizualno pregledati, da se zagotovi, da ne vsebuje delcev oziroma ni spremenjene barve. Zdravilo Piasky je bistra do močno opalescentna in skoraj brezbarvna do rjavkastorumena raztopina. Zdravilo Piasky je treba zavreči, če je videti motno, spremenjene barve ali so v njem delci.

Intravenska uporaba

Zdravilo Piasky mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko. Pred dajanjem je treba raztopino zdravila Piasky razredčiti v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje. Med dajanjem zdravila morate z infuzijskim setom uporabiti 0,2 µm linijski filter.

Med intravensko uporabo je treba uporabiti namensko infuzijsko linijo.

Redčenje

1. S sterilno brizgo iz viala izvlecite potrebno količino zdravila Piasky (glejte preglednico 5) in ga razredčite v infuzijski vrečki. Za doseganje potrebnega volumna zdravila Piasky, ki ga je treba dodati v infuzijsko vrečko, je treba uporabiti več vial. Neuporabljeno zdravilo, ki ostane v viali, zavrzite.

Redčenje zdravila Piasky v infuzijskih vrečkah, ki vsebujejo raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje, mora biti v razponu od 4 do 15 mg/ml (končna koncentracija po redčenju).

Uporabite lahko intravenske infuzijske vrečke s prostornino 100 ml ali 250 ml.

Preglednica 5: Primer določanja volumna za odmerek

Odmerek (mg)	Koncentracija v vreči mg/ml	Količina zdravila Piasky v 0,9-% raztopini natrijevega klorida* (ml)	Velikost infuzijskih vreč (ml)
1000	4	5,9	250
1500	6	8,8	250
1000	10	5,9	100
1500	15	8,8	100

* Ena 340 mg viala vsebuje nominalno polnilno količino 2,0 ml.

2. Infuzijsko vrečko previdno premešajte tako, da jo počasi obračate. Ne stresajte.
3. Preverite, ali so v infuzijski vrečki delci in jo zavrzite, če jih opazite.
4. Za zagotovitev dajanja celotnega odmerka je treba infuzijsko linijo izprati.

Med zdravilom Piasky in vrečkami za intravensko infundiranje z materiali, ki so v stiku z zdravilom in so izdelani iz polivinilklorida (PVC) ali poliolefinov (PO), kot sta polietilen (PE) in polipropilen (PP), niso opazili inkompatibilnosti. Poleg tega niso opazili inkompatibilnosti pri infuzijskih setih ali infuzijskih pripomočkih z materiali, ki so v stiku z zdravilom in so izdelani iz PVC, PE, poliuretana (PU), polibutadiena (PBD), akrilonitril butadien stirena (ABS), polikarbonata (PC) ali politetrafluoretilena (PTFE).

Za pogoje shranjevanja infuzijskih vrečk glejte poglavje 6.3.

Subkutana uporaba

Zdravilo Piasky je treba uporabljati nerazredčeno, pripravljeno mora biti z uporabo aseptične tehnike. Za odvzem raztopine zdravila Piasky iz vial in za subkutano injiciranje so potrebni injekcijska brizga, igla za prenos in injekcijska igla.

Volumen vsake injekcije je 2 ml, kar ustreza 340 mg. Za vsako injiciranje je treba uporabiti 2-ml ali 3-ml injekcijsko brizgo. Odmerek 680 mg dosežemo z dvema zaporednima subkutanimi injekcijama po 340 mg. Odmerek 1020 mg dosežemo s tremi zaporednimi subkutanimi injekcijami po 340 mg.

2-ml ali 3-ml injekcijska brizga

Merila: prozorna polipropilenska ali polikarbonatna injekcijska brizga s konico Luer-Lock (če ni na voljo lokalno, se lahko uporabi brizga s konico Luer Slip), sterilna, za enkratno uporabo, brez lateksa in nepirogena.

Igla za prenos

Merila: nerjavno jeklo, sterilno, po možnosti velikost 18 G s približno 45-stopinjskim enojnim poševnim robom, da se zmanjša tveganje za poškodbe zaradi vboda z iglo, ali alternativno standardna igla velikosti 21 G, za enkratno uporabo, brez lateksa in nepirogena. Priporočamo iglo za prenos brez filtra.

Injekcijska igla

Merila: hipodermična igla, nerjavno jeklo, sterilna, velikost 25 G, 26 G ali 27 G, dolžina od 9 do 13 mm, za enkratno uporabo, brez lateksa in nepirogena, po možnosti s priloženim varnostnim ščitnikom igle.

Za dodatne informacije o uporabi zdravila glejte poglavje 4.2.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pri uporabi in odstranjevanju injekcijskih brizg in drugih ostrih medicinskih pripomočkov je treba strogo upoštevati naslednja navodila:

- Igel in injekcijskih brizg ne smete nikoli ponovno uporabiti ali deliti z drugimi.
- Vse uporabljene igle in injekcijske brizge odložite v vsebnik za ostre odpadke (vsebnik za enkratno uporabo, odporen proti vbodom).

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1848/001

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. avgust 2024

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu> .

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Nemčija

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) zdravila, odgovornega (odgovornih) za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila Piasky na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva, opomniku glede cepljenja/ponovnega cepljenja in programu nadzorovanega dostopa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalna gradiva in program nadzorovanega dostopa so namenjeni obveščanju zdravstvenih delavcev o tveganjih zdravila Piasky in o tem, kako z ustreznim cepljenjem zmanjšati in obvladovati varnostna tveganja, ter obveščanju bolnikov/skrbnikov o znakih in simptomih tveganj, najboljših možnih ukrepih, ko se ta tveganja pojavijo, in o tem, kdaj poiskati nujno zdravniško pomoč.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, kjer se zdravilo Piasky trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali/izdajali in uporabljali zdravilo Piasky, imeli dostop do/prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv:

- Vodnik za zdravstvene delavce
- Vodnik za bolnika/skrbnika
- Kartica za bolnika
- Opomniki za cepljenje/ponovno cepljenje namenjeni zdravstvenim delavcem

Vodnik za zdravstvene delavce bo vseboval informacije o resnih okužbah, meningokokni okužbi in resni hemolizi po prekinitvi zdravljenja s krovalimabom pri bolnikih s PNH ter lahko vključuje:

- podrobnosti o tem, kako zmanjšati varnostna tveganja z ustreznim cepljenjem, spremljanjem in obravnavo;
- ključna sporočila, ki jih je treba posredovati pri svetovanju bolnikom;
- navodila za ravnanje v primeru pojava neželenih dogodkov;
- pojasnilo o pomembnosti poročanja o neželenih učinkih zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je v vsaki državi članici, kjer se zdravilo Piasky trži, vzpostavljen program nadzorovanega dostopa do zdravila Piasky. Namen tega dodatnega ukrepa za zmanjševanje tveganj je obvladati pomembno tveganje za meningokokno okužbo in posebej zagotoviti, da bolnik prejme ustrezno cepljenje proti okužbi z bakterijo *Neisseria meningitidis* in profilaktične antibiotike, kot je zahtevano v informacijah o zdravilu. Ciljna skupina za ta dodatni ukrep za zmanjšanje tveganja je zdravnik/farmacevt, ki bolnikom predpisuje/izdaja krovalimab.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zdravnikom in/ali farmacevtom, ki predpisujejo oziroma izdajajo krovalimab, vsako leto poslati opomnik, s katerim bo zagotovil, da so bili bolniki, ki prejemajo krovalimab, cepljeni (s tetravalentnim cepivom) proti okužbam z bakterijo *Neisseria meningitidis*.

Vodnik za bolnike/skrbnike bo vseboval informacije o resnih okužbah, reakcijah, povezanih z infuzijo in injiciranjem, meningokokni okužbi in resni hemolizi po prekinitvi zdravljenja s krovalimabom pri bolnikih s PNH ter lahko vključuje:

- opis znakov in simptomov tveganj;
- opis najboljših možnih ukrepov, če se pojavijo znaki in simptomi teh tveganj;
- navodilo, kdaj poiskati nujno zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki in simptomi teh tveganj;
- pojasnilo o pomembnosti poročanja o neželenih učinkih zdravila.

Bolniki bodo prejeli kartico, ki jo morajo vedno nositi s seboj, z informacijami o ključnih znakih in simptomih meningokoknih okužb in hudih alergijskih reakcij ter navodili za nujno medicinsko pomoč, če doživijo simptome meningokoknih okužb in/ali hude alergijske reakcije.

Kartica za bolnika vsebuje tudi opozorilo za zdravstvene delavce, ki zdravijo bolnika, da bolnik prejema krovalimab.

Ključni elementi kartice za bolnika zajemajo:

- opis ključnih znakov in simptomov meningokoknih okužb in hudih alergijskih reakcij;
- izjavo, da je treba kartico za bolnika hraniti 11 mesecev po prejemu zadnjega odmerka krovalimaba;
- navodilo, kdaj poiskati nujno zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki in simptomi teh tveganj;
- kontaktne podatke lečečega zdravnika.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Piasky 340 mg raztopina za injiciranje/infundiranje
krovalimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 2-ml viala vsebuje 340 mg krovalimaba.
En ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 170 mg krovalimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Histidin, asparaginska kislina, argininijev klorid, poloksamer 188, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje/infundiranje
340 mg/2 ml
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Ne stresajte.
za intravensko uporabo po redčenju ali subkutano uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
samo za enkratno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za temperaturna odstopanja glejte navodilo za uporabo.

Za vsak dan shranjevanja zunaj hladilnika označite eno polje, ne prekoračite 7 dni.

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/24/1848/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

piasky 340 mg/2 ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Piasky 340 mg injekcija/infuzija
krovalimab
i.v. uporaba po redčenju/s.c. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

340 mg/2 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Piasky 340 mg raztopina za injiciranje/infundiranje krovalimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Poleg tega navodila vam bo zdravnik dal tudi **‘Kartico za bolnika’**, na kateri so navedeni znaki meningokokne okužbe in sepse:

- imejte jo pri sebi ves čas zdravljenja in
- še 11 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Piasky.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Piasky in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Piasky
3. Kako uporabljati zdravilo Piasky
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Piasky
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo Piasky in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Piasky

Zdravilo Piasky vsebuje učinkovino krovalimab. Spada v skupino zdravil, imenovanih monoklonska protitelesa, ki so beljakovine in so zasnovane tako, da se vežejo na specifično tarčo v telesu. Zdravilo Piasky imenujemo tudi zaviralec komponente komplementa 5 (C5).

Za kaj uporabljamo zdravilo Piasky

Zdravilo Piasky se uporablja za zdravljenje bolezni, imenovane paroksizmalna nočna hemoglobinurija (PNH). Uporablja se pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, ki tehtajo 40 kg ali več, vključno z bolniki s hemolizo (razpad rdečih krvnih celic) in kliničnimi simptomi, ki kažejo na visoko bolezensko aktivnost, in bolniki, pri katerih je bolezen po zdravljenju z zaviralcem C5 stabilna vsaj zadnjih 6 mesecev.

PNH lahko povzroči, da imunski sistem napade rdeče krvne celice v telesu s posledično hemolizo, ki lahko povzroči:

- simptome anemije (nizke ravni rdečih krvnih celic), npr. utrujenost ali pomanjkanje energije in temen urin,

- bolečine v trebuhu,
- težave pri požiranju,
- težave pri doseganju ali ohranjanju erekcije (erektilno disfunkcijo),
- nepravilno delovanje ledvic,
- krvne strdke s simptomi, kot je napredujoče otekanje v eni nogi ali zasoplost pri opravljanju nenapornih aktivnosti.

Bolniki s PNH lahko potrebujejo redne transfuzije krvi.

Kako deluje zdravilo Piasky

Učinkovina v zdravilu Piasky, krovalimab, se veže na beljakovino komplementa 5 (C5), ki je del obrambnega sistema telesa, imenovanega sistem komplementa. S tem zavira aktivacijo C5, kar preprečuje, da bi imunski sistem napadel in poškodoval rdeče krvne celice, s čimer zmanjša razpad rdečih krvnih celic. To pomaga zmanjšati simptome PNH in število potrebnih transfuzij krvi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Piasky

Ne uporabljajte zdravila Piasky:

- če ste alergični na krovalimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate meningokokno okužbo (resno okužbo, ki jo povzroča bakterija *Neisseria meningitidis*, ki lahko prizadene ovojnice možganov in hrbtenjače ter se razširi po krvi),
- če niste bili cepljeni proti meningokokni okužbi, razen če se boste preventivno zdravili z antibiotiki še 2 tedna po cepljenju.

Ne uporabljajte zdravila Piasky, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se pred uporabo zdravila Piasky posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Piasky se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Resne meningokokne okužbe

Zdravilo Piasky lahko poveča tveganje za meningokokne okužbe, ki jih povzroča bakterija *Neisseria meningitidis*, saj zavre del imunskega sistema. To vključuje resne okužbe, kot so septikemija (zastupitev krvi) in meningitis (vnetje membran, ki obdajajo možgane in hrbtenjačo).

- Takoj obvestite zdravnika, če imate kar koli od naslednjega, kar so lahko znaki meningokokne okužbe:
 - zvišana telesna temperatura,
 - siljenje na bruhanje (navzea),
 - bruhanje,
 - glavobol,
 - zmedenost ali razdražljivost,
 - tog vrat ali hrbet,
 - bolečine v mišicah z gripi podobnimi znaki ali simptomi,
 - občutljivost oči na svetlobo,
 - izpuščaji ali madeži na koži.

Preden začnete uporabljati zdravilo Piasky, se posvetujte z zdravnikom, da se prepričate, da ste cepljeni proti meningokoknim okužbam skladno s programom cepljenja – polno cepljeni morate biti vsaj 2 tedna pred začetkom uporabe zdravila Piasky. Tudi če ste bili cepljeni kot otrok, se bo zdravnik morda odločil, da se morate ponovno cepiti.

Če niste polno cepljeni, vendar zdravilo Piasky potrebujete takoj, se morate čim prej cepiti. Zdravnik vam bo predpisal antibiotike od začetka zdravljenja z zdravilom Piasky do dveh tednov po cepljenju, da bi zmanjšal tveganje za okužbo.

Mogoče je, da cepljenje ne bo vedno preprečilo te vrste okužbe. Zdravnik se bo morda odločil, da potrebujete dodatne ukrepe za preprečevanje okužbe.

Kartica za bolnika

Zdravnik vam bo dal **Kartico za bolnika**, na kateri so navedeni znaki meningokokne okužbe in sepse:

- imejte jo pri sebi ves čas zdravljenja in
- in še 11 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Piasky.

Druge resne okužbe

Zdravilo Piasky lahko tudi poveča tveganje za druge resne okužbe, kot so okužbe, ki jih povzročata bakteriji *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae*.

- Obvestite zdravnika, farmacevta ali zdravnika, če imate kar koli od naštetega, kar so lahko znaki okužbe:
 - zvišana telesna temperatura,
 - kašelj,
 - bolečine v prsih,
 - utrujenost,
 - občutek pomanjkanja sape,
 - boleč izpuščaj,
 - boleče grlo,
 - pekoč občutek pri uriniranju,
 - občutek šibkosti ali splošno slabo počutje.

Preden začnete uporabljati zdravilo Piasky, se posvetujte z zdravnikom, da se prepričate, da ste cepljeni proti okužbam, ki jih povzročata bakteriji *Streptococcus pneumoniae* in *Haemophilus influenzae*, skladno s programom cepljenja – polno cepljeni morate biti vsaj 2 tedna pred začetkom uporabe zdravila Piasky. Tudi če ste bili cepljeni kot otrok, se bo zdravnik morda odločil, da se morate ponovno cepiti.

Če niste polno cepljeni, vendar zdravilo Piasky potrebujete takoj, se morate čim prej cepiti. Zdravnik vam bo predpisal antibiotike od začetka zdravljenja z zdravilom Piasky do dveh tednov po cepljenju, da bi zmanjšal tveganje za okužbo.

Zdravnik vam bo morda priporočil, da pred zdravljenjem opravite druga cepljenja. Pred začetkom zdravljenja se posvetujte z zdravnikom.

Reakcija zaradi prehoda z drugega zaviralca C5

Preden začnete uporabljati zdravilo Piasky, povejte zdravniku, če ste se kdaj zdravili s katerim koli drugim zaviralcem C5. To je zato, ker se lahko v prvih 30 dneh po prehodu z drugega zaviralca C5 na zdravilo Piasky pojavi začasna reakcija, imenovana reakcija tipa III (reakcija imunskih kompleksov). To se lahko zgodi tudi, če prenehate uporabljati zdravilo Piasky in preidete na drug zaviralec C5.

- Obvestite zdravnika, če imate kakršne koli znake tovrstne reakcije, kot so:
 - bolečine v sklepih ali druge težave, povezane z mišicami, kostmi in tkivi,
 - otopelost in ščemenje ali občutek mravljinčenja, posebej v rokah in nogah,
 - izpuščaj ali druge težave s kožo,
 - zvišana telesna temperatura.

Infuzijske in injekcijske reakcije

Če se zdravilo Piasky daje v obliki intravenske infuzije (kapalne infuzije) ali subkutane injekcije (podkožne injekcije), se lahko pojavijo reakcije na infuzijo ali injekcijo. Zdravniku ali medicinski sestri takoj povejte, če imate kar koli od naslednjega, kar so lahko znaki reakcije na infuzijo ali injekcijo:

- glavobol,
- bolečina v spodnjem delu hrbta,
- bolečina na mestu infundiranja in drugje,
- oteklina,
- modrice ali krvavitve,
- rdeča koža,
- srbenje in izpuščaj.

Morda se vam bodo pojavile tudi alergijske reakcije na infuzijo ali injekcijo. Zdravniku ali medicinski sestri takoj povejte, če imate katerega od naslednjih znakov hudih alergijskih reakcij:

- stiskanje v prsnem košu ali piskanje,
- občutek pomanjkanja sape,
- zvišana telesna temperatura ali mrzlica,
- huda omotica ali vrtoglavica,
- otekanje ustnic, jezika, obraza,
- srbenje kože, koprivnica ali izpuščaj.

Če ste imeli reakcijo na infuzijo ali injekcijo, vključno z alergijsko reakcijo, morate pri zdravniku ali medicinski sestri preveriti, ali naj se zdravljenje z zdravilom Piasky nadaljuje ali ne.

Prenehanje zdravljenja z zdravilom Piasky

Če se prenehate zdraviti z zdravilom Piasky in niste prešli na drugo zdravljenje za PNH, nemudoma obvestite zdravnika, če se pri vas pojavijo simptomi, ki so znaki intravaskularne hemolize (razpad rdečih krvnih celic v krvnih žilah), vključno z naslednjimi:

- simptomi anemije (nizke ravni rdečih krvnih celic), kot je občutek utrujenosti ali pomanjkanje energije in temen urin,
- bolečine v trebuhu,
- težave pri požiranju,
- težave pri doseganju in ohranjanju erekcije (erektilna disfunkcija),
- nepravilno delovanje ledvic,
- krvni strdki s simptomi, kot je napredujoče postopno otekanje v eni nogi ali zasoplost pri opravljanju nenapornih aktivnosti.

Nastanek protiteles (imunogenost)

Vaš imunski sistem lahko proizvede protitelesa (beljakovine, ki jih telo izdelava proti neželeni snovi) proti krovalimabu, kar lahko privede do zmanjšane odziva ali izgube odziva na zdravilo Piasky. Če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih simptomov, takoj obvestite zdravnika:

- simptomi anemije (nizke ravni rdečih krvnih celic), kot je občutek utrujenosti ali pomanjkanje energije in temen urin,
- bolečine v trebuhu,
- težave pri požiranju,
- težave pri doseganju in ohranjanju erekcije (erektilna disfunkcija),
- nepravilno delovanje ledvic,
- krvni strdki s simptomi, kot je napredujoče postopno otekanje v eni nogi ali zasoplost pri opravljanju nenapornih aktivnosti.

Otroci in mladostniki

Zdravila Piasky ne dajajte otrokom, mlajšim od 12 let, ali otrokom, ki tehtajo manj kot 40 kg. Razlog za to je, da v tej skupini še ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Piasky

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zlasti morate zdravniku povedati, če se trenutno zdravite ali ste se kdaj zdravili s katerim koli drugim zaviralcem C5. To je zato, ker imate lahko vrsto začasnih reakcij, znane kot reakcija tipa III (reakcije imunskih kompleksov) (glejte »Opozorila in previdnostni ukrepi«).

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Ni podatkov o uporabi zdravila Piasky pri nosečnicah, učinki na nerojenega otroka pa niso znani. Zdravnik se bo z vami pogovoril o morebitnih tveganjih zdravila Piasky med nosečnostjo.

Če dojite, ni znano, ali zdravilo Piasky prehaja v materino mleko, vendar je na podlagi njegovih značilnost pričakovati, da prehaja v materino mleko. Zdravnik se bo z vami pogovoril o morebitnih tveganjih zdravila Piasky med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Piasky nima vpliva ali ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

3. Kako uporabljati zdravilo Piasky

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Cepiva, ki jih boste prejeli pred uporabo zdravila Piasky

Vsaj 2 tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom Piasky vas bo zdravnik cepil proti meningokoknim okužbam, če še niste bili cepljeni ali če je vaše cepljenje zastaralo.

Če se z zdravilom Piasky začnete zdraviti manj kot 2 tedna po prejemu tega cepiva, vam bo zdravnik za zmanjšanje tveganja okužbe predpisal antibiotike, ki jih morate jemati še najmanj 2 tedna po cepljenju.

Kako uporabljati zdravilo Piasky

Zdravilo Piasky se daje v obliki intravenske infuzije (kapalne infuzije v veno) ali v obliki podkožne injekcije (subkutana injekcija).

Zdravstveni delavec bo dal le prvi odmerek v obliki intravenske infuzije. Naslednji odmerki se dajejo v obliki subkutane injekcije. Po usposabljanju si boste subkutano injekcijo zdravila Piasky lahko dali sami oziroma vam jo bo dal negovalec doma, brez zdravniškega nadzora.

Zdravnik ali medicinska sestra bosta vas ali vašega negovalca poučila o pripravi tega zdravila in dajanju subkutanih injekcij. Natančno preberite in upoštevajte navodila v **Navodilih za uporabo** na koncu tega navodila.

Kdaj uporabljati zdravilo Piasky

Prvi odmerek vam bo 1. dan dal zdravstveni delavec. To je prvi polnilni odmerek, ki je večji od odmerkov, ki jih boste prejeli pozneje med zdravljenjem. Dodatne polnilne odmerke boste prejeli 2., 8., 15. in 22. dan.

Po tem boste zdravilo Piasky prejeli 29. dan, nato pa vsake 4 tedne, in sicer v obliki subkutane injekcije. To so vzdrževalni odmerki.

Če ste predhodno prejeli drugo zdravilo za PNH, znano kot zaviralec komplemента, je treba prvi polnilni odmerek zdravila Piasky dati takrat, ko imate načrtovan naslednji odmerek tega zdravila.

Koliko zdravila Piasky uporabiti

Zdravnik vam bo predpisal odmerek in načrt zdravljenja glede na vašo telesno maso.

Če tehtate 40 kg ali več, vendar manj kot 100 kg:

- Prvi polnilni odmerek 1. dan bo 1000 mg, dan s 60-minutno intravensko infuzijo.
- Naslednji polnilni odmerki 2., 8., 15. in 22. dan bodo po 340 mg, dani z enkratno subkutano injekcijo.
- Vzdrževalni odmerek 680 mg, dan v obliki dveh subkutanih injekcij, boste prejeli 29. dan in nato vsake 4 tedne v nadaljevanju.

Če tehtate 100 kg ali več:

- Prvi polnilni odmerek 1. dan bo 1500 mg, dan z 90-minutno intravensko infuzijo.
- Naslednji polnilni odmerki 2., 8., 15. in 22. dan bodo po 340 mg, dani v obliki enkratne subkutane injekcije.
- Vzdrževalni odmerek 1020 mg, dan v obliki treh subkutanih injekcij, boste prejeli 29. dan in nato vsake 4 tedne v nadaljevanju.

Vaš vzdrževalni odmerek se lahko spremeni, če se vaša telesna masa med zdravljenjem z zdravilom Piasky spremeni. Če se vaša telesna masa zviša nad 100 kg ali zmanjša pod to maso, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik ali medicinska sestra naj nenehno spremljata vašo telesno maso.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Piasky, kot bi smeli

Če menite, da ste uporabili več zdravila Piasky, kot vam je bilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Piasky

Da bi bilo zdravljenje popolnoma učinkovito, je zelo pomembno, da uporabite zdravilo Piasky, kot je predpisano.

- Če zamudite termin pri zdravniku ali medicinski sestri, da bi prejeli injekcije, se takoj dogovorite za drugega.
- Če si doma pozabite injicirati celoten odmerek ali del odmerka zdravila Piasky oziroma vam ga pozabi injicirati negovalec, si izpuščeni odmerek ali izpuščeni del odmerka injicirajte čim prej in nato uporabite naslednji odmerek ob običajnem načrtovanem času. Ne podvojite odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Piasky

Ne prekinite zdravljenja z zdravilom Piasky, če se o tem prej niste posvetovali z zdravnikom. S prenehanjem zdravljenja zdravilo namreč neha učinkovati. To lahko povzroči, da se simptomi PNH vrnejo ali poslabšajo.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravnik se bo z vami pogovoril o možnih neželenih učinkih in vam pred zdravljenjem pojasnil tveganja in koristi zdravila Piasky.

Zdravilo Piasky lahko povzroči nekatere neželene učinke, o katerih morate takoj obvestiti zdravnika. Najresnejša neželena učinka sta **meningokokna okužba in huda alergijska reakcija**.

- Če opazite katerega koli od naslednjih znakov **meningokokne okužbe**, morate nemudoma obvestiti zdravnika:
 - zvišana telesna temperatura,
 - siljenje na bruhanje (navzea ali bruhanje),
 - glavoboli,
 - zmedenost ali razdražljivost,
 - tog vrat ali hrbet,
 - bolečine v mišicah z gripi podobnimi simptomi,
 - občutljivost oči za svetlobo,
 - kožni izpuščaji ali lise.
- Če opazite katerega koli od naslednjih znakov **hude alergijske reakcije**, morate nemudoma obvestiti zdravnika:
 - stiskanje v prsnem košu ali piskanje,
 - občutek pomanjkanja sape,
 - zvišana telesna temperatura ali mrzlica,
 - huda omotica,
 - vrtoglavica,
 - otekanje ustnic, jezika, obraza,
 - srbenje kože, koprivnica ali izpuščaj.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišana telesna temperatura,
- reakcija, ki jo povzroči prehod z drugega zaviralca C5 (reakcija tipa III (reakcije imunskih kompleksov)); simptomi lahko vključujejo rdečo kožo, srbenje ali bolečino),
- okužba nosu in grla (okužba zgornjih dihal). Simptomi lahko vključujejo izcedek iz nosu, kihanje, vnetje žrela in kašelj,
- reakcije na infuzijo.
- glavobol.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- alergijske reakcije (preobčutljivost),
- okužba sečil,
- okužba pljuč (pljučnica),
- reakcija na injekcijo,
- vnetje žrela in izcedek iz nosu (nazofaringitis),
- bolečine v sklepih (artralgija),
- bolečine v trebuhu,
- driska,
- izjemna utrujenost/oslabeledost (astenija),
- utrujenost,
- izpuščaj,
- okužba dihal.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- bakterijska okužba (bakteriemija),
- okužba ledvic (pielonefritis),
- huda reakcija na okužbo (sepsa), ki jo lahko spremlja zelo nizek krvni tlak (septični šok),
- lokalna reakcija na mestu injiciranja.

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli od zgoraj naštetih neželenih učinkov. Če niste prepričani, kaj so zgoraj naštetimi neželeni učinki, se za pojasnilo obrnite na zdravnika.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Piasky

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2–8 °C). Ne zamrzujte.

Pred dajanjem lahko neodprte viala zdravila Piasky po potrebi shranjujete zunaj hladilnika pri sobni temperaturi in jih nato vrnete v hladilnik. Pri temperaturnih odstopanjih zunaj razpona 2 °C–8 °C lahko neodprte viala v originalni ovojnini shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C) skupno največ 7 dni. Za vsak dan shranjevanja zunaj hladilnika v notranjosti škatle z vialo označite eno polje. Zdravilo zavrzite, če je bilo shranjeno zunaj hladilnika pri sobni temperaturi več kot 7 dni.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne shranjujte injekcijskih brizg, napolnjenih s tem zdravilom. Injekcijske brizge, napolnjene z zdravilom Piasky, je treba uporabiti takoj.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je motno, spremenjene barve ali vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Več podrobnosti najdete v Navodilih za uporabo. Pred uporabo viala zdravila Piasky natančno preberite navodilo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Piasky

- Učinkovina je krovalimab. Ena steklena viala vsebuje 340 mg krovalimaba v 2 ml raztopine. En ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 170 mg krovalimaba.
- Pomožne snovi so histidin, asparaginska kislina, argininijev klorid, poloksamer 188 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Piasky in vsebina pakiranja

Zdravilo Piasky je bistra do močno motna in skoraj brezbarvna do rjavkastorumena raztopina za injiciranje/infundiranje (injekcija/infuzija).

Eno pakiranje zdravila Piasky vsebuje 1 stekleno vialo po 2 ml.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<https://www.ema.europa.eu>.

7. Navodila za uporabo

Preden uporabite vialo

Preden vi ali vaš negovalec začnete uporabljati vialo zdravila Piasky in vsakič, ko dobite nov recept, **preberite celotna navodila za uporabo**. Morda so na voljo nove informacije. Te informacije ne nadomeščajo pogovora z zdravnikom o vašem zdravstvenem stanju ali zdravljenju.

Zdravnik se lahko odloči, da vi ali vaš negovalec lahko dobivate ali dajete injekcije zdravila Piasky.

- V tem primeru bosta vam ali vašemu negovalcu zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako si pravilno injicirati odmerek zdravila Piasky.
- Vialo zdravila Piasky **ne uporabljajte**, dokler vas ali vašega negovalca zdravnik ali medicinska sestra ne nauči pravilnega injiciranja.
- **Ne** injicirajte v veno (intravensko injiciranje).

Shranjevanje in rokovanje

- Vialo zdravila Piasky shranjujte v originalni ovojnini v hladilniku pri temperaturi med 2 in 8 °C, dokler ni pripravljena za uporabo.
- Ko neodprte vialo v originalni ovojnini vzamete iz hladilnika, jih lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 30 °C) skupno največ 7 dni.
- Pri temperaturnih odstopanjih zunaj razpona 2 °C–8 °C, pri sobni temperaturi, lahko za vsak dan shranjevanja zunaj hladilnika v notranjosti škatle z vialo označite eno polje. Zdravilo zavržite, če je bilo shranjeno zunaj hladilnika pri sobni temperaturi več kot 7 dni.
- Vialo zdravila Piasky shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- **Ko vialo zdravila Piasky vzamete iz škatle, jo shranjujte proč od neposredne sončne svetlobe.**
- Vialo, injekcijske brizge in igle zdravila Piasky shranjujte nedosegljive otrokom.
- Vsako vialo zdravila Piasky, injekcijsko brizgo in iglo lahko uporabite le enkrat.
- Med uporabo in odstranjevanjem se z rokami ne približujte konici igle.
- **Vialo ne zamrzujte.** Če je bila viala zamrznjena, je **ne** uporabite. Varno zavržite vialo v vsebnik za ostre odpadke (glejte korak 43) in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- **Vialo ne uporabljajte**, če je bila dlje kot 7 dni shranjena pri sobni temperaturi do 30 °C. Vialo varno zavržite v vsebnik za ostre odpadke (glejte korak 43) in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- **Ne** shranjujte injekcijskih brizg, napolnjenih z zdravilom Piasky. Injekcijsko brizgo, napolnjeno z zdravilom, je treba uporabiti takoj.
- **Ne** stresajte vialo.
- Vialo, injekcijske brizge ali igel **ne** uporabite ponovno za drugo injiciranje.
- **Ne** delite injekcijskih brizg in igel z drugimi.

Polni odmerek in število injekcij

Za odmerek zdravila Piasky bo morda treba **dati do 3 injekcije, eno za drugo. Morda boste potrebovali do 3 vialo zdravila Piasky, da boste prejeli celoten odmerek.**

- Zdravnik ali farmacevt bo vam ali vašemu negovalcu povedal, koliko injekcij potrebujete in kako pogosto si morate zdravilo injicirati.
- **Če je predpisani odmerek zdravila Piasky 680 mg, si dajte 2 ločeni injekciji eno za drugo.**
- **Če je predpisani odmerek zdravila Piasky 1020 mg, si dajte 3 ločene injekcije eno za drugo.**
- Za vsako injiciranje vedno uporabite novo vialo zdravila Piasky.
- Če niste prepričani o odmerku, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- **Ne** razdelite celotnega odmerka, če nimate vseh potrebnih vial zdravila Piasky. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Potrebščine za 1 injekcijo

Ta seznam je za enkratno injiciranje. Število potrebščin, ki jih potrebujete, spremenite v skladu s številom injekcij (glejte »Celotni odmerek in število injekcij« v poglavju zgoraj).

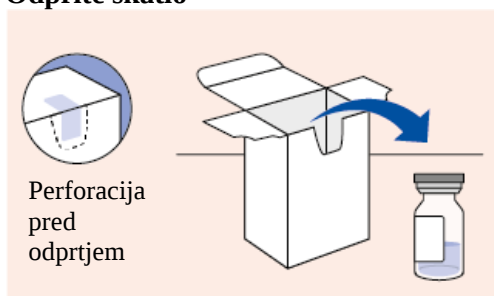
Priloženo v škatli:

- 1 viala zdravila Piasky

Ni priloženo v škatli:

- igla velikosti 18 G z enojno prirezano iglo za prenos ali standardna igla velikosti 21 G;
- injekcijska igla velikosti 25, 26 ali 27 z varnostnim ščitnikom. Dolžina igle mora biti od $\frac{3}{8}$ " (9 mm) do $\frac{1}{2}$ " (13 mm);
- 2-ml ali 3-ml injekcijska brizga;
- 2 alkoholna zloženca (1 za kožo in 1 za vialo);
- 1 sterilni kos vate ali gaza;
- 1 majhen obliž;
- 1 vsebnik za ostre odpadke ali vsebnik, odporen proti prebadanju (glejte korak 43).

Odprite škatlo



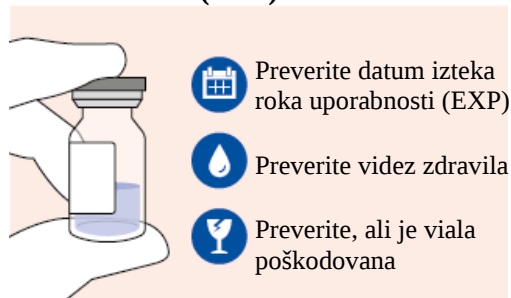
- 1 Škatlo(-e) z vialami zdravila Piasky vzemite iz hladilnika. Odprite škatlo(-e) in iz nje vzemite vialo(-e).

Preverite odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik. Za celotni odmerek boste morda potrebovali do 3 injekcije eno za drugo. Morda boste potrebovali do 3 viale, da boste prejeli celoten odmerek. Pripravite vse viale, ki jih potrebujete.

- 2 Vialo (viale) položite na čisto, ravno površino.

- **Ne uporabite vial, če je škatla poškodovana ali če je perforacija pretrgana.** Varno zavrzite vialo v vsebnik za ostre odpadke (glejte korak 43) in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Preverite vialo (viale)



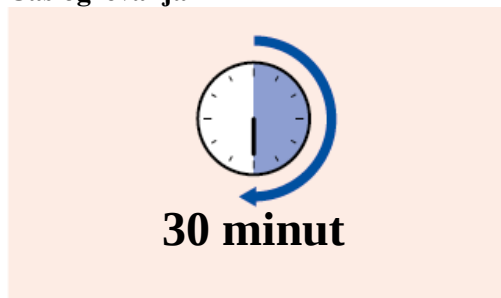
- 3 Preverite datum izteka roka uporabnosti (EXP) na viali(-ah).

- 4 Preverite videz zdravila.
Zdravilo mora biti bistro do močno opalescentno in skoraj brezbarvno do rjavkastorumeno.

5 Preverite, ali so viala poškodovane, npr. razpokane ali opraskane.

- Zdravila **ne** smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti (EXP).
- Zdravila **ne** smete uporabiti, če je videti motno, spremenjene barve ali vsebuje delce.
- Če je viala razpokana ali zlomljena, je **ne** smete uporabiti.
Če opazite kar koli od zgoraj navedenega, varno zavrzite vialo v vsebnik za ostre predmete (glejte korak 43) in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Čas ogrevanja



6 Vialo (viale) za 30 minut postavite na čisto, ravno površino, **zaščiteno pred neposredno sončno svetlobo**. Tako zdravilo doseže sobno temperaturo.

Če viala ni na sobni temperaturi, lahko hladno zdravilo oteži odvzem zdravila in injiciranje zdravila. To lahko povzroči tudi nelagodje.

- **Ne** pospešujte procesa segrevanja na kakršen koli način, na primer z mikrovalovno pečico, toplo vodo ali neposredno sončno svetlobo.
- **Ne** odstranjajte pokrovčka viala, dokler se viala ne ogreje na sobno temperaturo.

Zberite druge potrebščine



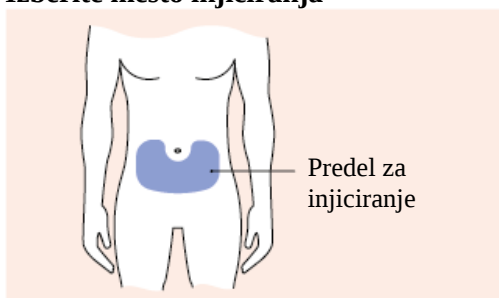
7 Zberite druge potrebščine, medtem ko se viala segreva na sobno temperaturo.

Seznam je za enkratno injiciranje. Spremenite število potrebščin glede na število potrebnih injekcij.

Opomba: barva vaših potrebščin se lahko razlikuje od ilustracij.

- 1 igla za prenos
- 1 injekcijska igla z varnostnim ščitnikom
- 1 injekcijska brizga
- 2 alkoholna zloženca – 1 za kožo in 1 za vialo
- 1 sterilni kos vate ali gaza
- 1 majhen obliž
- 1 vsebnik za odlaganje ostrih predmetov

Izberite mesto injiciranja

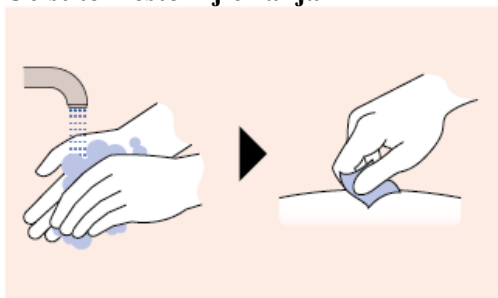


8 Zdravilo Piasky se sme injicirati samo v predel trebuha.

Pazite, da ne boste večkrat zapored injicirali zdravila na isto mesto. Vsaka injekcija mora biti vsaj 5 cm oddaljena od prejšnje.

- Zdravila **ne injicirajte** v roko ali stegno.
- **Ne** injicirajte v predel 5 cm okrog popka.
- **Ne** injicirajte v znamenja, brazgotine ali predele občutljive, podplute, pordele, trde ali poškodovane kože.

Očistite mesto injiciranja

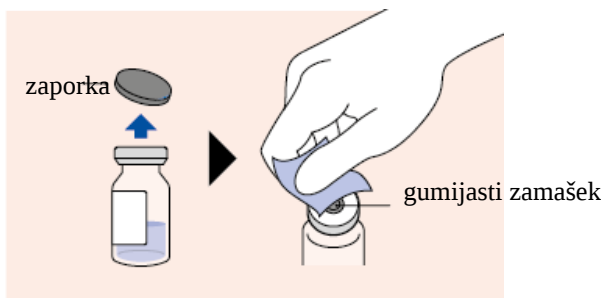


9 Roke si umijte z milom in vodo.

10 Mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem in pustite, da se posuši na zraku.

- **Ne** dotikajte se predela, ki ste ga očistili in nanj ne pihajte in ne uporabite sušilnika za lase.

Očistite vrh vial

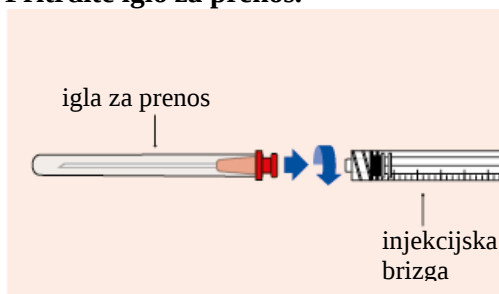


11 Z vial odstranite barvno zaporko. Barvno zaporko zavržite v vsebnik za ostre predmete (glejte korak 43).

12 Gumijasti zamašek obrišite z drugim alkoholnim zložencem.

- **Ne** dotikajte se gumijastega zamaška, ko je očiščen.

Pritrdite iglo za prenos.

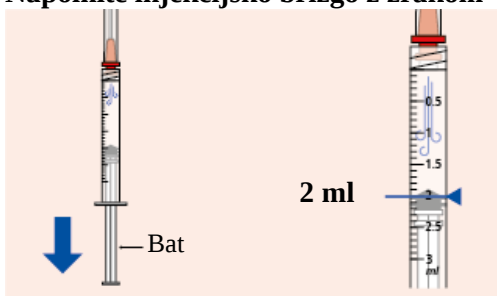


13 Injekcijsko brizgo in iglo za prenos vzemite iz ovojnine.

14 Iglo za prenos potisnite in zasučite, dokler ni popolnoma pritrjena na injekcijsko brizgo. Pokrovček naj bo nameščen na igli.

- **Ne** uporabite injekcijske igle (z varnostnim ščitnikom) za odvzem zdravila.

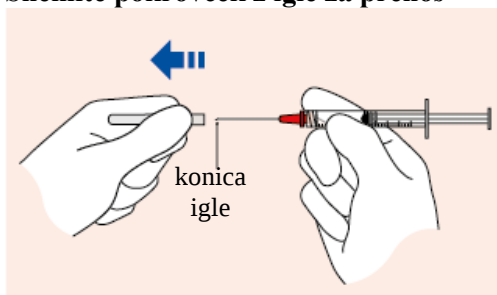
Napolnite injekcijsko brizgo z zrakom



15 Z nameščenim pokrovčkom igle počasi povlecite bat nazaj in potegnite zrak v injekcijsko brizgo **do oznake 2 ml**.

Opomba: Viala ne vsebuje zraka. Zrak, injiciran v vialo, omogoča lažji odvzem zdravila in preprečuje premikanje bata.

Snemite pokrovček z igle za prenos



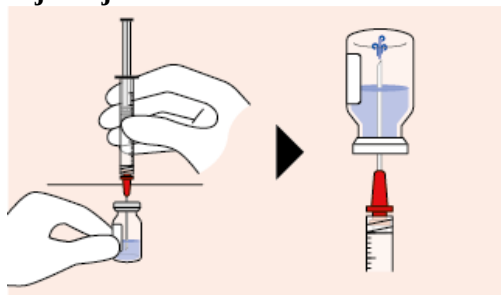
16 Injekcijsko brizgo držite na sredini in previdno potegnite pokrovček igle stran od injekcijske brizge.

17 Pokrovček naj ostane na ravni površini.

Po prenosu zdravila ga boste morali ponovno namestiti na iglo.

- **Ne** zavržite pokrovčka.
- **Ne** dotikajte se igle in pazite, da se igla po odstranitvi pokrovčka ne dotakne nobene površine.

Injicirajte zrak v vialo.



18 Vialo držite na ravni površini in iglo zabodite naravnost navzdol v sredino gumijastega zamaška.

19 Z iglo, nameščeno v viali, vialo obrnite na glavo.

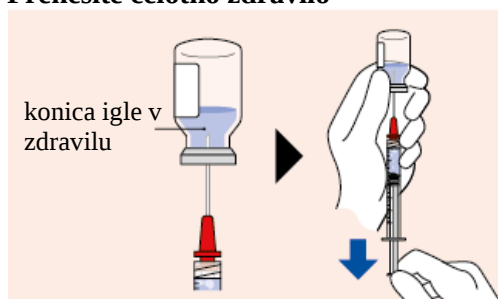
20 Prepričajte se, da je konica igle nad zdravilom.

21 Z vialo na vrhu potisnite bat, da iztisnete zrak v vialo.

22 Bat držite pritisnjen s prsti, da se ne bo premikal.

- **Ne** injicirajte zraka v zdravilo, ker bi s tem nastali mehurčki v zdravilu.

Prenesite celotno zdravilo



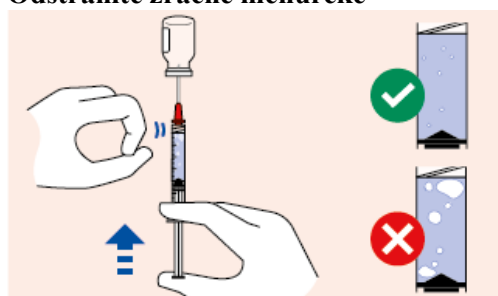
23 Konico igle potisnite navzdol, da bo v zdravilu.

24 Počasi izvlecite bat, **da prenesete celotno zdravilo** v injekcijsko brizgo.

Poskrbite, da bo konica igle ves čas v zdravilu, medtem ko zdravilo prehaja v injekcijsko brizgo. **Morda boste morali iglo potisniti navzdol**, sicer boste v brizgo prenesli nekaj zraka.

- **Ne** izvlecite cele igle iz vial.
- **Ne** izvlecite celega bata iz injekcijske brizge.

Odstranite zračne mehurčke

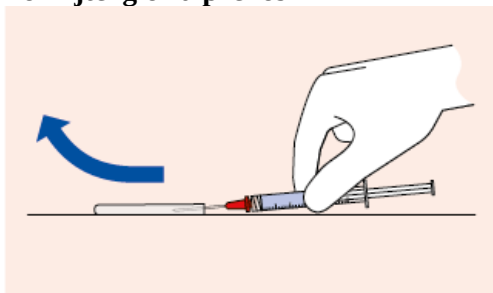


25 Če so v injekcijski brizgi zračni mehurčki ali prostor, napolnjen z zrakom, s prstom nežno potrkajte po steni brizge, da se bodo zračni mehurčki dvignili na vrh injekcijske brizge.

26 Počasi potisnite bat navzgor, da boste zračne mehurčke potisnili nazaj v vialo.

Če potisnete nekaj zdravila v vialo, počasi povlecite bat nazaj (tokrat počasneje), da prenesete vse zdravilo iz celotne viale (glejte koraka 23 in 24).

Pokrijte iglo za prenos



27 Odstranite injekcijsko brizgo iz vialo.

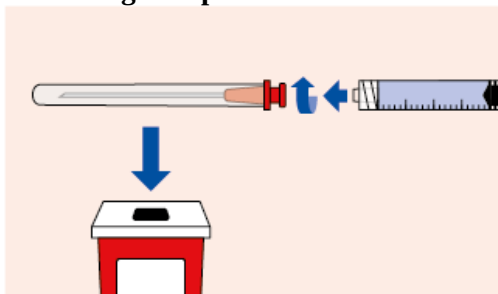
28 S **samo eno roko** potisnite iglo v pokrovček, ki je nameščen na ravni površini.

29 Ko je igla pokrita, dvignite injekcijsko brizgo navzgor in potisnite pokrovček, da v celoti pokrije iglo.

- **Ne držite pokrovčka s prsti, medtem ko potiskate iglo vanj.**

Opozorilo: Ne uporabljajte igle za prenos za injiciranje zdravila. Igla za prenos je prevelika za injiciranje zdravila.

Snemite iglo za prenos.

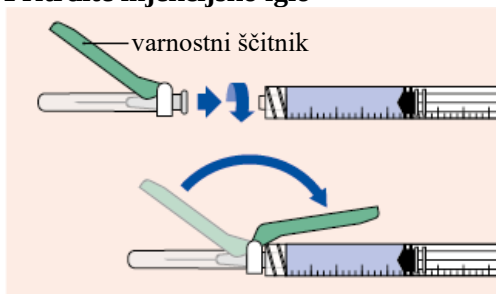


30 Injekcijsko brizgo držite in iglo za prenos zavrtite, da jo odstranite.

31 Iglo za prenos zavržite v vsebnik za ostre odpadke (glejte korak 43).

- **Ne dotikajte** se konice injekcijske brizge, potem ko ste odstranili iglo za prenos.

Pritrdite injekcijsko iglo

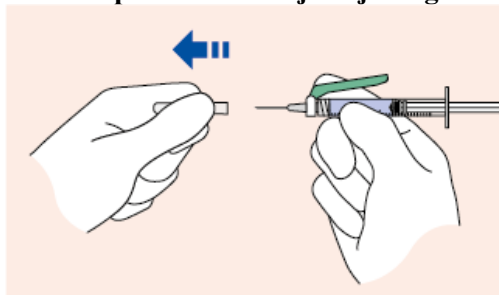


32 Odstranite injekcijsko iglo iz ovojnine.

33 Injekcijsko iglo potisnite in jo zasukajte, dokler ni povsem pritrjena na injekcijsko brizgo.

34 Varnostni ščitnik pomaknite nazaj proti injekcijski brizgi, kot je prikazano na zgornji sliki.

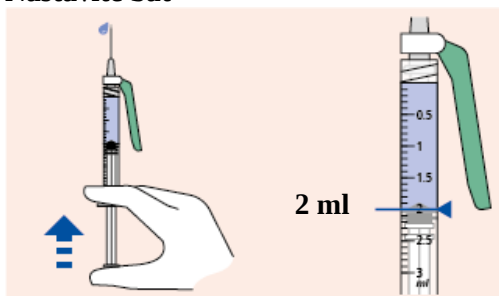
Snemite pokrovček z injekcijske igle



35 Injekcijsko brizgo držite na sredini in previdno potegnite pokrovček igle proč od injekcijske brizge.

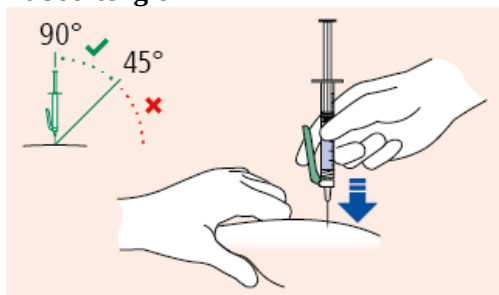
- **Ne** vrtite in ne upogibajte pokrovčka med vlečenjem.
- **Ne** dotikajte se igle in pazite, da se z njo česa ne dotaknete.
- **Ne** nameščajte več pokrovčka, ko ga odstranite, saj lahko s tem poškodujete iglo.
- **Ne** uporabite injekcijske brizge, če vam je padla ali se je poškodovala.

Nastavite bat



36 Bat počasi potisnite do črte 2 ml.

Zabodite iglo



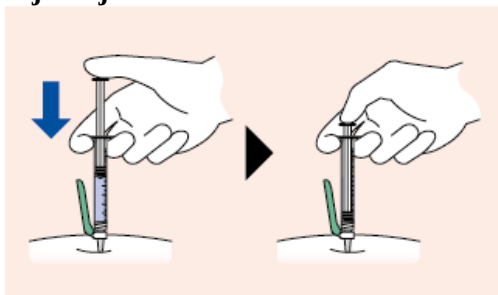
37 Z eno roko stisnite očiščeni predel kože v gubo.

38 Z drugo roko držite injekcijsko brizgo na sredini pod kotom od 45° do 90° glede na kožo.

39 S hitrim gibom zabodite iglo do konca v kožno gubo.

- **Ne** držite ali pritiskajte bata, medtem ko vstavljate iglo.

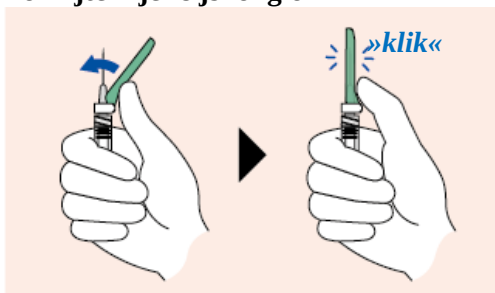
Injicirajte zdravilo



40 Bat počasi potiskajte do konca navzdol, da injicirate celotno zdravilo.

41 Spustite kožno gubo in odstranite iglo.

Pokrijte injekcijsko iglo



42 Po injiciranju s palcem pritiskajte varnostni ščitnik na iglo, **dokler ne zaslišite ali začutite »klik«**. Če ne slišite klika, pogledjte in se prepričajte, da je igla popolnoma pokrita z varnostnim ščitnikom.

- **Ne** pokrivajte igle ponovno z originalnim pokrovčkom.
- **Ne** pokrivajte igle z rokama.
- **Ne** odstranite igle z injekcijske brizge.

Injekcijsko brizgo in vialo zavržite



43 Uporabljeno vialo zdravila Piasky, injekcijsko brizgo, igle in preostali material takoj po uporabi odložite v vsebnik za ostre odpadke.

- **Ne zavržite** nepritrjenih igel, injekcijske brizge in viale med gospodinjske odpadke.
- **Ne** razstavljajte injekcijske brizge.

Preverite mesto injiciranja



44 Na mestu injiciranja se lahko pojavi majhna količina krvi ali zdravila.

Dokler se krvavitev ne ustavi, lahko pritiskate s kosom vate ali gazo. Če je treba, mesto injiciranja pokrijte z majhnim obližem. Če se krvavitev ne ustavi, se posvetujte z zdravnikom.

Injiciranje je zdaj končano.

- **Ne** drgnite in ne masirajte mesta injiciranja.

Druga ali tretja injekcija

Če je predpisani odmerek 2 ali 3 injekcije eno za drugo, začnite znova s korakom 8 z drugo vialo zdravila Piasky in novimi potrebščinami. Za celoten odmerek boste morda potrebovali do 3 vial. Prepričajte se, da naslednja injekcija ni na istem mestu, ki ste ga že uporabili.

Odstranjevanje injekcijskih brizg in vial



Zdravila **ne** smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke.

O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Ko je vsebnik poln, ga zavržite v skladu z navodili zdravnika, medicinske sestre ali farmacevta.