

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Piasky 340 mg otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 2 ml sadrži 340 mg krovalimaba.

Jedan ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 170 mg krovalimaba.

Krovalimab je humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju (injekcija/infuzija).

Bistra do izrazito opalescentna i gotovo bezbojna do smečkastožuta otopina. Otopina ima pH vrijednost od približno 5,8 i osmolalnost od približno 297 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Piasky je indiciran kao monoterapija za liječenje paroksizmalne noćne hemoglobinurije (PNH) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine 40 kg ili više, i to:

- u bolesnika s hemolizom i jednim ili više kliničkih simptoma koji ukazuju na visoku aktivnu bolest
- u bolesnika koji su klinički stabilni nakon liječenja inhibitorom komponente 5 (engl. *component 5*, C5) komplementa tijekom najmanje proteklih 6 mjeseci.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hematoloških poremećaja.

Doziranje

Preporučeni režim doziranja sastoji se od jedne udarne doze primijenjene intravenskom infuzijom (1. dana) nakon koje slijede četiri dodatne tjedne udarne doze primijenjene supkutanom injekcijom (2., 8., 15. i 22. dana). Primjena doze održavanja započinje 29. dana, nakon čega se primjenjuje svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom. Doze koje će se primijeniti temelje se na bolesnikovoj tjelesnoj težini, kao što je prikazano u tablici 1.

Bolesnicima koji prelaze s liječenja nekim drugim inhibitorom komplementa, prvu intravensku udarnu dozu lijeka Piasky treba primijeniti u vrijeme sljedeće planirane primjene inhibitora komplementa (vidjeti dio 4.4 za dodatne informacije o prelasku s liječenja jednim inhibitorom komponente 5 [C5])

komplementa na drugi). Dodatne supkutane udarne doze i doze održavanja lijeka Piasky primjenjivat će se prema rasporedu prikazanom u tablici 1.

Tablica 1: Režim doziranja lijeka Piasky na temelju tjelesne težine

Tjelesna težina	≥ 40 kg do < 100 kg	≥ 100 kg
Udarne doze		
1. dan	1000 mg (intravenski)	1500 mg (intravenski)
2., 8., 15. i 22. dan	340 mg (supkutano)	340 mg (supkutano)
Doza održavanja		
29. dan i svaka 4 tjedna nakon toga	680 mg (supkutano)	1020 mg (supkutano)

U rasporedu doziranja dopušteno je povremeno odstupanje do 2 dana od predviđenog dana primjene (osim za doze koje se primjenjuju 1. i 2. dana). U tom slučaju sljedeću dozu treba primijeniti u skladu s uobičajenim rasporedom.

Trajanje liječenja

Piasky je namijenjen za dugoročno liječenje, osim ako je prekid primjene ovog lijeka klinički indiciran (vidjeti dio 4.4).

Odgodene ili propuštene doze

Ako bolesnik propusti cijelu planiranu dozu ili dio planirane doze lijeka Piasky, propuštenu dozu ili preostali dio planirane doze treba primijeniti što je prije moguće prije dana primjene sljedeće planirane doze. Sljedeću dozu nakon toga treba primijeniti na dan predviđen uobičajenim rasporedom doziranja. Ne smiju se u jednom danu primijeniti dvije doze ni doza veća od propisane kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Prilagodbe doze

Dozu održavanja treba prilagoditi ako se bolesnikova tjelesna težina tijekom liječenja promijeni za 10 % ili više, tako da je postojano veća ili manja od 100 kg (vidjeti tablicu 1 za preporučenu dozu). Stoga, bolesnikovu tjelesnu težinu treba redovito i kontinuirano pratiti, kako je prikladno.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina, premda je iskustvo s primjenom krovalimaba u starijih bolesnika u kliničkim ispitivanjima ograničeno (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Krovalimab se nije ispitivao u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije, pa nije moguće dati preporuku o doziranju (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nije potrebno prilagođavati dozu krovalimaba u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 ili više godina tjelesne težine ≥ 40 kg. Sigurnost i djelotvornost krovalimaba u djece mlađe od 12 godina i djece tjelesne težine < 40 kg nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Piasky se primjenjuje intravenskom infuzijom (prva doza) i supkutanom injekcijom (daljnje doze).

Intravenska primjena

Piasky se za intravensku primjenu mora pripremiti primjenom odgovarajuće aseptične tehnike. Zdravstveni radnik mora razrijediti i primijeniti Piasky intravenskom infuzijom u trajanju od 60 minuta \pm 10 minuta (1000 mg) ili 90 minuta \pm 10 minuta (1500 mg). Piasky se ne smije primijeniti kao intravenska brza ili bolus injekcija.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Infuzija krovalimaba može se usporiti ili privremeno prekinuti ako u bolesnika nastupi reakcija povezana s infuzijom. Primjenu infuzije treba odmah prekinuti ako bolesnik doživi ozbiljnu reakciju preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4).

Supkutana primjena

Piasky se mora primijeniti nerazrijeđen i pripremiti primjenom odgovarajuće aseptične tehnike. Preporučuje se injicirati Piasky u abdomen. Mjesto primjene na području abdomena treba mijenjati pri svakoj injekciji. Injekcije se nikad ne smiju primijeniti u madeže, ožiljke ni područja na kojima je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena, tvrda ili oštećena.

Primjena od strane bolesnika i/ili njegovatelja

Nakon odgovarajuće obuke o tehnici supkutanog injiciranja bolesnik si može sam primjenjivati Piasky ili mu ga može primijenjivati njegovatelj, bez nadzora zdravstvenog radnika, ako nadležni liječnik utvrdi da je to prikladno.

Detaljne upute za primjenu lijeka Piasky navedene su na kraju upute o lijeku.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s neizlječenom infekcijom prouzročenom bakterijom *Neisseria meningitidis*.
- Bolesnici koji trenutno nisu cijepljeni protiv bakterije *Neisseria meningitidis*, osim ako ne primaju profilaktičku terapiju odgovarajućim antibioticima do 2 tjedna nakon cijepljenja (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Ozbiljna meningokokna infekcija

Zbog svog mehanizma djelovanja, primjena kovalimaba može povećati bolesnikovu podložnost meningokoknim infekcijama (septikemiji i/ili meningitisu). U bolesnika liječenih inhibitorima terminalnih komponenti komplementa prijavljeni su slučajevi ozbiljnih ili smrtonosnih meningokoknih infekcija/sepse, što je poznat učinak terapijske skupine.

Meningokokna infekcija može brzo postati opasna po život ili smrtonosna ako se rano ne prepozna i ne započne liječiti. Radi smanjenja rizika od infekcije, svi se bolesnici moraju cijepiti četverovalentnim meningokoknim cjepivom najmanje 2 tjedna prije primjene prve doze kovalimaba. Ako necijepljen bolesnik mora odmah započeti liječenje kovalimabom, potrebno cjepivo treba primijeniti što je prije moguće, a bolesnik treba uzimati profilaktičke antibiotike od početka liječenja kovalimabom do 2 tjedna nakon cijepjenja. Za sprječavanje infekcija čestim patogenim serogrupama meningokoka, preporučuju se cjepiva protiv serogrupa A, C, Y, W i B, ako su dostupna. Bolesnici moraju primiti sva cjepiva prema važećim nacionalnim smjernicama za cijepljenje. Ako bolesnik prelazi s liječenja drugim inhibitorom terminalnih komponenti komplementa, liječnik treba provjeriti da li je cijepljenje protiv meningokoka važeće u skladu s nacionalnim smjernicama za cijepljenje. Cijepljenje može dodatno aktivirati sustav komplementa. Zbog toga bolesnici s bolestima posredovanima komplementom, uključujući PNH, mogu doživjeti prolazno pogoršanje znakova i simptoma podležće bolesti, kao što je hemoliza. Stoga je nakon preporučenog cijepjenja bolesnike potrebno pažljivo pratiti zbog moguće pojave simptoma bolesti.

Cijepljenje možda neće biti dovoljno za sprječavanje meningokokne infekcije. Potrebno je razmotriti profilaktičku primjenu antibiotika u skladu s lokalnim smjernicama. Sve bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili rani znakovi meningokokne infekcije te pri sumnji na infekciju odmah procijeniti stanje bolesnika i po potrebi liječiti odgovarajućim antibioticima. Bolesnike treba upoznati s navedenim znakovima i simptomima te s koracima koje treba poduzeti kako bi odmah potražili liječničku pomoć. Liječnici moraju razgovarati s bolesnicima o koristima i rizicima liječenja lijekom Piasky te im dati vodič za bolesnike/njegovatelje i karticu za bolesnika (vidjeti u nastavku „Edukacijski materijali”). U skladu s uputama iz godišnjih podsjetnika, zdravstveni radnici moraju osigurati da bolesnici budu odgovarajuće cijepljeni.

Druge sistemske infekcije

Zbog svog mehanizma djelovanja, kovalimab se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s aktivnim sistemskim infekcijama. Bolesnici mogu biti podložniji infekcijama, osobito onima uzrokovanim bakterijama roda *Neisseria* i drugim inkapsuliranim bakterijama. Cjepiva za prevenciju infekcija uzrokovanim bakterijama *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) treba primijeniti u skladu s nacionalnim smjernicama.

Ako nacionalne smjernice nalažu obvezno cijepljenje za prevenciju infekcija bakterijama *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), treba ga provesti najmanje 2 tjedna prije primjene prve doze kovalimaba. Ako necijepljen bolesnik mora odmah započeti liječenje kovalimabom, potrebno cjepivo treba primijeniti što je prije moguće, a bolesnik treba uzimati profilaktičke antibiotike od početka liječenja kovalimabom do 2 tjedna nakon cijepjenja ili u skladu s lokalnim standardnim liječenjem, što god je dulje.

Ako se Piasky primjenjuje bolesnicima s aktivnim sistemskim infekcijama, treba ih pažljivo pratiti zbog mogućih znakova i simptoma pogoršanja infekcije. Bolesnici su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja kovalimaba ako su imali aktivnu sistemsku bakterijsku, virusnu ili gljivičnu infekciju u razdoblju od 14 dana prije početka liječenja.

Bolesnicima treba dati informacije iz upute o lijeku kako bi se pobliže upoznali sa znakovima i simptomima mogućih ozbiljnih infekcija.

Reakcije tipa III posredovane imunokompleksima

U bolesnika u kojih se jedan inhibitor komplementa zamjenjuje drugim koji se veže za različiti epitop, dolazi do stvaranja imunokompleksa (vidjeti dio 4.5). U nekih bolesnika stvaranje tih imunokompleksa može dovesti do reakcija tipa III posredovanih imunokompleksima, koje se nazivaju i reakcijama preosjetljivosti tipa III (ili reakcijama imunokompleksa tipa III). Bolesnici koji se prethodno nikada nisu liječili inhibitorom C5 ili oni u kojih se prethodno primijenjeni inhibitor C5 izlučio iz tijela (tj. kod kojih je od primjene posljednje doze prošlo najmanje 5,5 poluvjekova tog lijeka) nisu izloženi riziku od reakcija preosjetljivosti tipa III. U kliničkim ispitivanjima krovlimaba, reakcije tipa III posredovane imunokompleksima prijavljene su kao štetni događaji (vidjeti dio 4.8).

Znakovi i simptomi reakcija preosjetljivosti tipa III posredovanih imunokompleksima, opaženi u kliničkim ispitivanjima, bili su artralgiya i drugi poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva, osip i drugi poremećaji kože i potkožnog tkiva, pireksija, astenija/umor, gastrointestinalni distres, glavobolja i aksonalna neuropatija. Reakcije tipa III posredovane imunokompleksima mogu se manifestirati i kao bubrežne abnormalnosti, međutim one nisu zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja krovlimaba.

S obzirom na vrijeme do nastupa reakcija tipa III posredovanih imunokompleksima opaženo u kliničkim ispitivanjima, preporučuje se nadzirati bolesnike tijekom prvih 30 dana nakon prelaska s ekulizumaba ili ravulizumaba na krovlimab (ili obrnuto) zbog moguće pojave simptoma reakcija tipa III posredovanih imunokompleksima. U slučaju blagih ili umjerenih reakcija tipa III posredovanih imunokompleksima može se razmotriti primjena simptomatskog liječenja (npr. topikalnih kortikosteroida, antihistaminika, antipiretika i/ili analgetika). U slučaju teških reakcija može se uvesti terapija oralnim ili parenteralnim kortikosteroidima, koja se zatim postupno ukida kako je klinički indicirano.

Reakcije povezane s infuzijom i injekcijom

Primjena krovlimaba može uzrokovati reakcije povezane s infuzijom ili sistemske reakcije povezane s injekcijom, ovisno o putu primjene lijeka. One mogu uključivati alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju), ali i niz drugih simptoma kao što su glavobolja ili bol u mišićima.

U slučaju teške reakcije povezane s infuzijom nakon intravenske primjene lijeka Piasky, liječenje treba privremeno prekinuti i uvesti odgovarajuću medikamentoznu terapiju. U slučaju teške reakcije povezane s injekcijom nakon supkutane primjene lijeka ili pojave bilo kakve ozbiljne alergijske reakcije nakon intravenske ili supkutane primjene, bolesnici/njegovatelj treba odmah potražiti liječničku pomoć kako bi se primijenila odgovarajuća medikamentozna terapija. Bolesnici trebaju provjeriti sa zdravstvenim radnikom mogu li nastaviti liječenje lijekom Piasky.

Ozbiljna hemoliza nakon prekida liječenja u bolesnika s PNH-om

U slučaju prekida liječenja lijekom Piasky, bolesnike koji ne prijeđu na neku drugu terapiju za PNH mora se pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma ozbiljne intravaskularne hemolize, koja se utvrđuje na temelju povišenih razina laktat dehidrogenaze (LDH) uz naglo smanjenje broja PNH klonalnih stanica ili pad razine hemoglobina, odnosno ponovnu pojavu simptoma kao što su umor, hemoglobinurija, bol u abdomenu, nedostatak zraka (dispneja), veliki štetni krvožilni događaji ([engl. *major adverse vascular events*, MAVE] uključujući trombozu), disfagija ili erektilna disfunkcija. Ako se nakon prestanka primjene lijeka pojave znakovi i simptomi hemolize, uključujući povišene razine LDH-a, potrebno je razmisliti o tome da se ponovno započne odgovarajuće liječenje.

Imunogenost koja dovodi do gubitka izloženosti i djelotvornosti

Bolesnici mogu razviti protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) koja mogu utjecati na izloženost krovlimabom. Razvoj protutijela na lijek može dovesti do gubitka izloženosti krovlimabom, što posljedično može dovesti do gubitka djelotvornosti krovlimaba. Gubitak djelotvornosti i izloženosti zbog razvoja protutijela na lijek opažen je u bolesnika liječenih krovlimabom u kliničkim ispitivanjima. Bolesnike treba rutinski pratiti zbog moguće pojave kliničkih znakova gubitka izloženosti i djelotvornosti, uključujući ozbiljnu intravaskularnu hemolizu. U slučaju perzistentne ozbiljne intravaskularne hemolize unatoč suradljivosti pri liječenju krovlimabom, bolesnike je potrebno odmah obraditi kako bi se utvrdila etiologija te razmotriti mogućnost razvoja protutijela na lijek koja dovode do gubitka izloženosti i djelotvornosti. Potrebno je procijeniti koristi i rizike nastavka liječenja krovlimabom i razmotriti prelazak na neku drugu terapiju. Bolesnicima/njegovateljima treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako se u bolesnika pojave znakovi pogoršanja PNH-a. Vidjeti dijelove 4.8 i 5.1.

Edukacijski materijali

Svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati, koristiti ili nadzirati primjenu lijeka Piasky moraju se pobrinuti da dobiju i upoznaju se sa sadržajem vodiča za zdravstvene radnike. Zdravstveni radnici će jednom godišnje dobiti podsjetnik kako bi se pobrinuli da bolesnici budu odgovarajuće cijepljeni. Liječnici koji propisuju lijek moraju razgovarati s bolesnicima i/ili njihovim njegovateljima i objasniti im koristi i rizike liječenja lijekom Piasky te osigurati da dobiju vodič za bolesnike/njegovatelje i karticu za bolesnika.

Zdravstveni radnici trebaju uputiti bolesnike i/ili njihove njegovatelje da uvijek sa sobom nose karticu za bolesnika koja sadrži informacije o najvažnijim znakovima i simptomima meningokoknih infekcija i teških alergijskih reakcija te da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se pojave simptomi meningokoknih infekcija i/ili teških alergijskih reakcija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da se krovlimab i drugi inhibitori C5 vežu na različite epitope na C5, može doći do stvaranja imunokompleksa sastavljenih od protutijela povezanih komponentom C5 kad su oba prisutna u cirkulaciji. Ti imunokompleksi, koji se nazivaju i kompleksima lijek-ciljna molekula-lijek (engl. *drug-target-drug complex*, DTDC), mogu se sastojati od jedne ili više podjedinica C5 koje se vežu i za krovlimab i za drugi inhibitor C5, a očekuje se da će se izlučiti iz tijela unutar približno 8 tjedana (u slučaju kada je drugi inhibitor C5 ekulizumab). Eliminacija imunokompleksa iz tijela može potrajati i dulje u slučaju prelaska s inhibitora C5 duljeg poluvijekom, kao što je ravulizumab. U nekih bolesnika stvaranje tih kompleksa dovodi do reakcija tipa III posredovanih imunokompleksima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). U bolesnika koji prelaze na krovlimab s drugog inhibitora C5 opaženo je prolazno povećanje klirensa zbog nastanka imunokompleksa, što dovodi do brže eliminacije krovlimaba. Međutim, to prolazno povećanje klirensa nije klinički značajno i ne zahtijeva prilagodbu doze u bolesnika koji prelaze na krovlimab s drugog inhibitora C5.

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija.

Ne očekuju se farmakokinetičke interakcije između krovlimaba i drugih lijekova koji utječu na metabolizirajuće enzime citokroma P450 (CYP) jer se putevi klirensa imunoglobulina G (IgG) razlikuju od puteva klirensa malih molekula.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni krovlimaba u trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Poznato je da ljudski IgG prelazi placentu nakon prvog tromjesečja trudnoće. S obzirom na mehanizam djelovanja, krovalimab može potencijalno uzrokovati inhibiciju terminalnih komponenti kompleksa u cirkulaciji ploda.

Stoga se primjena lijeka Piasky u trudnica može razmotriti ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje krovalimabom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se krovalimab u majčino mlijeko. Poznato je da se ljudski IgG1 izlučuje u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Piasky uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za majku.

Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o učinku krovalimaba na plodnost u ljudi. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na životinjama nisu pokazala nikakav učinak na reproduktivne organe mužjaka ni ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Piasky ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće opažene nuspojave bile su reakcija tipa III posredovana imunokompleksima (18,9 % u bolesnika koji su prešli s liječenja drugim inhibitorom C5 na krovalimab), infekcija gornjeg dišnog sustava (18,6 %), pireksija (13,5 %), glavobolja (10,9 %) i reakcija povezana s infuzijom (10,2 %). Najčešće opažene ozbiljne nuspojave bile su reakcija tipa III posredovana imunokompleksima (4,0 % u bolesnika koji su prešli s liječenja drugim inhibitorom C5 na krovalimab) i pneumonija (1,5 %).

Rezultati sigurnosti primjene prikupljeni u 44 bolesnika uključenih u ispitivanje COMPOSER, u kojem je medijan trajanja liječenja iznosio 4,69 godina (raspon: 0,4 – 6,3 godine), nisu otkrili dodatna sigurnosna pitanja povezana s dugoročnom primjenom krovalimaba.

Tablični popis nuspojava

Sigurnost primjene krovalimaba u bolesnika s PNH-om ocjenjivala se u trima ispitivanjima faze III, COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311) i COMMODORE 1 (BO42161), te jednom ispitivanju faze I/II (COMPOSER, BP39144).

U tablici 2 navode se nuspojave prijavljene kod primjene krovalimaba prema analizi objedinjenih podataka prikupljenih u 393 bolesnika uključenih u ispitivanja faze III, osim ako je drugačije navedeno. Medijan trajanja liječenja krovalimabom prema analizi objedinjenih podataka za 393 bolesnika iznosio je 64 tjedna (raspon: 0,1 – 136,4 tjedna).

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Pripadajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane redom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 2: Sažetak nuspojava koje su se javile u bolesnika liječenih lijekom Piasky

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave (MedDRA)	Kategorija učestalosti	
Infekcije i infestacije	infekcija gornjeg dišnog sustava	vrlo često	
	pneumonija	često	
	infekcija dišnog sustava		
	infekcija mokraćnog sustava		
	nazofaringitis		
	sepsa	sepsa	manje često
		septički šok	
		bakterijemija	
		pielonefritis	
Poremećaji imunološkog sustava	reakcija tipa III posredovana imunokompleksima*	vrlo često	
	preosjetljivost	često	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često	
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu	često	
	proljevi		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	često	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija	često	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	vrlo često	
	astenija	često	
	umor		
	reakcija na mjestu injiciranja	manje često	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave (MedDRA)	Kategorija učestalosti
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcija povezana s infuzijom	vrlo često
	reakcija povezana s injekcijom	često

*Reakcija tipa III posredovana imunokompleksima (koja se naziva i reakcija preosjetljivosti tipa III) ograničena je na bolesnike koji prelaze s nekog drugog inhibitora C5 na krovalimab ili s krovalimaba na neki drugi inhibitor C5. Učestalost reakcija tipa III posredovanih imunokompleksima prijavljena je za podskupinu bolesnika (N = 201) koji su prešli s liječenja nekim drugim inhibitorom C5 na krovalimab, pri čemu je broj tih bolesnika (N = 201) služio kao nazivnik za izračun stopa incidencije. Vidjeti u nastavku.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije tipa III posredovane imunokompleksima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)

U ispitivanjima faze III, reakcija preosjetljivosti tipa III (prijavljena kao reakcija tipa III posredovana imunokompleksima) zabilježena je u 19,4 % (39 od 201) bolesnika koji su prešli s liječenja ekulizumabom ili ravulizumabom na krovalimab. Od tih 39 bolesnika, 2 bolesnika su doživjela još jednu (druhu) reakciju preosjetljivosti tipa III posredovanu imunokompleksima nakon prekida liječenja krovalimabom i prelaska na ravulizumab. Najčešće prijavljeni znakovi i simptomi bili su artralgijska i osip, a drugi prijavljeni simptomi uključuju pireksiju, glavobolju, mialgiju, bol u abdomenu, asteniju/umor i aksonalnu neuropatiju. Medijan vremena do nastupa reakcije tipa III posredovane imunokompleksima u bolesnika koji su prešli s liječenja ekulizumabom ili ravulizumabom na krovalimab iznosio je 1,6 tjedana (raspon: 0,7 – 4,4 tjedna), a u 5,1 % (2 od 39) bolesnika vrijeme do nastupa reakcije tipa III posredovane imunokompleksima bilo je dulje od 4 tjedna. Slučajevi reakcije tipa III posredovane imunokompleksima većinom su bili prolazni, s medijanom trajanja od 1,7 tjedana (raspon: 0,4 – 34,1 tjedan). U većine bolesnika zabilježeni su događaji 1. ili 2. stupnja (23 od 39 bolesnika), dok su se događaji 3. stupnja javili u 8 % (16 od 39) bolesnika koji su na krovalimab prešli s ekulizumaba ili ravulizumaba. Većina događaja se povukla bez promjene ispitivanog liječenja krovalimabom.

U ispitivanju COMPOSER, 2 od 26 bolesnika koji su prešli s ekulizumaba na krovalimab prijavila su svaki po 1 događaj reakcije tipa III posredovane imunokompleksom. Ti događaji su bili blage/umjerene težine i nisu bili ozbiljni. Još jedan bolesnik je prijavio blagu reakciju tipa III posredovanu imunokompleksima nakon prekida liječenja krovalimabom i prelaska na drugi inhibitor C5.

Imunogenost

U dvama randomiziranim ispitivanjima faze III (COMMODORE 1 i COMMODORE 2) te jednom ispitivanju faze III s jednom skupinom (COMMODORE 3) status protutijela na lijek mogao se ocijeniti u 392 bolesnika. Od ta 392 bolesnika, njih 118 (30,1 %) bilo je pozitivno na protutijela na lijek. Između bolesnika pozitivnih i onih negativnih na protutijela na lijek nisu opažene razlike u stopama nuspojava koje se obično povezuju s imunogenošću (kao što su reakcije povezane s infuzijom, reakcije na mjestu injiciranja ili preosjetljivost) (vidjeti dio 5.1).

Imunogenost koja dovodi do gubitka izloženosti i djelotvornosti

Bolesnici mogu razviti protutijela na lijek koja mogu utjecati na izloženost krovalimabu. Od 392 bolesnika u kojih se mogao ocijeniti status protutijela na lijek, djelomičan ili potpun gubitak izloženosti povezan s pojavom protutijela na lijek opažen je u 23 bolesnika (5,9 %), među kojima je u njih 17 (4,3 %) uz gubitak farmakološke aktivnosti istovremeno zabilježen i gubitak izloženosti i gubitak djelotvornosti, što se u 7 bolesnika (1,8 %) manifestiralo kao održani gubitak kontrole hemolize.

U slučaju pojave kliničkih znakova gubitka djelotvornosti, treba odmah zatražiti liječničku procjenu (vidjeti dio 4.4).

Reakcije povezane s infuzijom i injekcijom

U ispitivanjima faze III reakcija povezana s infuzijom javila se u 10,2 % bolesnika liječenih krovalimabom. Najčešće prijavljeni znakovi i simptomi bili su glavobolja (7,1 %), osip (0,8 %), omaglica (0,8 %), bol u abdomenu (0,5 %), eritem (0,5 %), mučnina (0,5 %), pireksija (0,5 %) i parestezija (0,3 %). Svi prijavljeni događaji bili su 1. – 2. stupnja težine.

U ispitivanjima faze III reakcija povezana s injekcijom javila se u 8,4 % bolesnika liječenih krovalimabom. Najčešće prijavljeni znakovi i simptomi bili su glavobolja (2,5 %), eritem na mjestu injiciranja (1,0 %), bol na mjestu injiciranja (1,0 %) i osip na mjestu injiciranja (1,0 %). Većina događaja bila je 1. – 2. stupnja težine.

Infekcije uzrokovane inkapsuliranim bakterijama

S obzirom na mehanizam djelovanja krovalimaba, njegova primjena može potencijalno povećati rizik od infekcija, osobito onih uzrokovanih inkapsuliranim bakterijama, uključujući *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* grupe A, C, W, Y i B te *Haemophilus influenzae* (vidjeti dio 4.4).

Jedine prijavljene infekcije inkapsuliranim bakterijama u ispitivanjima faze III bile su one koje su uzrokovale bakterije *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (nije drugačije specificirana), *Haemophilus influenzae* i *Neisseria subflava* pri čemu je ova posljednja uzrokovala bakterijemiju u jednog bolesnika.

Pedijatrijska populacija

U 12 pedijatrijskih bolesnika s PNH-om tjelesne težine ≥ 40 kg (u dobi od 13 do 17 godina) uključenih u ispitivanja COMMODORE 1, COMMODORE 2 i COMMODORE 3, sigurnosni profil doimao se sličnim onom opaženom u odraslih bolesnika s PNH-om. Nuspojave povezane s krovalimabom prijavljene u pedijatrijskih bolesnika s PNH-om bile su infekcija gornjeg dišnog sustava (16,7 %), infekcija mokraćnog sustava (16,7 %), umor (16,7 %), pireksija (16,7 %), glavobolja (8,3 %), reakcija povezana s infuzijom (8,3 %) i reakcija povezana s injekcijom (8,3 %).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori komplementa; ATK oznaka: L04AJ07

Mehanizam djelovanja

Krovalimab je rekombinantno humanizirano imunoglobulinsko G1 (IgG1) monoklonsko protutijelo koje se specifično veže s visokim afinitetom za komponentu 5 (C5) sustava komplementa, čime inhibira njezino cijepanje na C5a i C5b te tako sprječava stvaranje kompleksa koji napada membranu (engl. *membrane attack complex*, MAC). Krovalimab uzrokuje inhibiciju aktivnosti terminalnih komponenti komplementa. U bolesnika s PNH-om krovalimab inhibira intravaskularnu hemolizu posredovanu terminalnim komponentama komplementa.

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima provedenima u bolesnika s PNH-om opažena je o koncentraciji ovisna inhibicija aktivnosti terminalnih komponenti komplementa nakon liječenja krovalimabom. Inhibicija aktivnosti terminalnih komponenti komplementa (ukupni hemolitički komplement [engl. *total haemolytic complement*, CH50]) mjereno liposomalnim imunotestom [engl. *Liposome Immunoassay*, LIA]) postignuta je već do kraja prve infuzije krovalimaba i općenito se održala tijekom cijelog trajanja liječenja krovalimabom. Slično tome, srednja vrijednost koncentracija slobodnog C5 pala je na nisku razinu (< 0,0001 g/l) u odnosu na početnu vrijednost i ostala je niska tijekom cijelog razdoblja liječenja.

Razine slobodnog C5 i CH50 bile su slične u pedijatrijskih i odraslih bolesnika liječenih krovalimabom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost krovalimaba u bolesnika s PNH-om ocjenjivale su se u ispitivanju neinferiornosti faze III (COMMODORE 2 [BO42162]), a potvrđene su kliničkim dokazima iz dvaju dodatnih ispitivanja faze III (COMMODORE 3 [YO42311] i COMMODORE 1 [BO42161]).

U svim ispitivanjima faze III bolesnici su morali biti cijepljeni protiv bakterije *Neisseria meningitidis*, bilo unutar 3 godine prije početka liječenja ili unutar 7 dana nakon početka liječenja krovalimabom. Bolesnici cijepljeni unutar 2 tjedna prije početka liječenja krovalimabom ili nakon početka primjene ispitivane terapije primali su odgovarajuću profilaksu antibioticima od početka primjene lijeka Piasky do najmanje 2 tjedna nakon cijepljenja (vidjeti dio 4.4 za upozorenja i mjere opreza povezane s ozbiljnom meningokoknom infekcijom). Bolesnici koji su u anamnezi imali infekciju bakterijom *Neisseria meningitidis* unutar razdoblja od 6 mjeseci prije probira do prve primjene ispitivanog lijeka bili su isključeni iz ispitivanja.

Iz ispitivanja su isključeni i bolesnici koji su u anamnezi imali alogenu transplantaciju koštane srži.

Krovalimab se u ispitivanjima faze III primjenjivao u skladu s preporučenim doziranjem opisanim u dijelu 4.2. Sukladno prosudbi ispitivača bila je dopuštena intravenska primjena doze od 340 mg krovalimaba za hitno ublažavanje simptoma ako su se u bolesnika pojavili znakovi i simptomi PNH-a; međutim, ova ispitivanja nisu bila dizajnirana da ocijene utjecaj primjene doza za hitno ublažavanje simptoma na djelotvornost krovalimaba. Ekulizumab se primjenjivao u skladu s lokalno odobrenim informacijama o lijeku, a u državama u kojima nije bio dostupan na tržištu (COMMODORE 2) primjenjivao se intravenski u dozi od 600 mg jednom tjedno tijekom prvih 4 tjedna, a nakon toga u dozi od 900 mg svaka 2 tjedna. Tijekom ispitivanja nije bila dopuštena primjena doza ekulizumaba za hitno ublažavanje simptoma.

Ispitivanja faze III sastojala su se od primarnog razdoblja liječenja u trajanju od 24 tjedna, nakon kojega su bolesnici imali mogućnost nastaviti liječenje krovalimabom/prijeći na krovalimab u nastavku ispitivanja.

COMMODORE 2 (ispitivanje BO42162)

COMMODORE 2 bilo je randomizirano, otvoreno, aktivnim lijekom kontrolirano, multicentrično kliničko ispitivanje faze III dizajnirano da ocijeni djelotvornost i sigurnost krovalimaba u odnosu na ekulizumab u bolesnika s PNH-om koji prethodno nisu liječeni inhibitorom komplementa. Ukupno su 204 bolesnika (tjelesne težine ≥ 40 kg) bila randomizirana u omjeru 2:1 za primanje krovalimaba ($n = 135$) ili ekulizumaba ($n = 69$). U ispitivanje je dodatno uključeno 6 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od < 18 godina i tjelesne težine ≥ 40 kg) i to u deskriptivnu skupinu liječenu krovalimabom (vidjeti dio 5.1). Bolesnici prikladni za uključivanje u ovo ispitivanje imali su visoko aktivnu bolest pri probiru, na koju su ukazivali vrijednost LDH-a $\geq 2 \times$ iznad gornje granice normale (GGN) i prisutnost jednog ili više znakova ili simptoma povezanih s PNH-om u protekla 3 mjeseca (umor, hemoglobinurija, bol u abdomenu, nedostatak zraka [dispneja], anemija [vrijednost hemoglobina < 10 g/dl], veliki štetan krvožilni događaj u anamnezi [uključujući trombozu], disfagija ili erektilna disfunkcija) ili su u anamnezi imali transfuziju koncentrata eritrocita (engl. *packed red blood cell*, pRBC) zbog PNH-a.

Randomizacija je bila stratificirana prema posljednjoj izmjerenoj vrijednosti LDH-a (≥ 2 i $\leq 4 \times$ GGN ili $> 4 \times$ GGN) i anamnezi transfuzije (0, > 0 i ≤ 6 ili > 6 jedinica koncentrata eritrocita primijenjenih unutar 6 mjeseci prije randomizacije); stratifikacijske kategorije bile su ujednačene u liječenim skupinama.

Demografske i početne značajke randomizirane ispitivane populacije su bile općenito ujednačene između liječenih skupina, a navode se u tablici 3.

Tablica 3: Demografske i početne značajke u ispitivanju COMMODORE 2 (randomizirana populacija)

Parametri	Krovalimab (N = 135)	Ekulizumab (N = 69)
Dob (godine) u vrijeme dijagnoze PNH-a Srednja vrijednost (SD) Medijan (raspon)	35,8 (15,5) 31,0 (11,5 – 74,7)	37,4 (16,4) 32,1 (11,2 – 76,8)
Dob (godine) pri prvoj primjeni ispitivane terapije* Srednja vrijednost (SD) Medijan (raspon) < 18 godina (n, %) 18 – 64 godine (n, %) ≥ 65 godina (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 %)
Tjelesna težina 40 – < 100 kg (n, %) ≥ 100 kg (n, %)	131 (97,0 %) 4 (3,0 %)	66 (95,7 %) 3 (4,3 %)
Spol Muškarci (n, %) Žene (n, %)	77 (57,0 %) 58 (43,0 %)	35 (50,7 %) 34 (49,3 %)
Početna vrijednost LDH-a (x GGN) Medijan (raspon)	7,0 (2,0 – 16,3)	7,7 (2,0 – 20,3)
Transfuzije koncentrata eritrocita unutar 12 mjeseci prije probira u anamnezi Da (n, %)	103 (77,4 %)	50 (73,5 %)
Broj jedinica koncentrata eritrocita primijenjenih unutar 12 mjeseci prije probira Medijan (raspon)	3,8 (0 – 43,5)	3,0 (0 – 41,0)

Parametri	Krovalimab (N = 135)	Ekulizumab (N = 69)
Ukupan broj PNH klonalnih granulocita (%) Medijan (raspon)	91,4 (5,8 – 100)	93,6 (6,8 – 99,9)
Ukupan broj PNH klonalnih monocita (%) Medijan (raspon)	90,9 (42,5 – 99,9)	95,1 (41,5 – 99,9)
Ukupan broj PNH klonalnih eritrocita (%) Medijan (raspon)	25,3 (3,5 – 96,0)	44,6 (0,1 – 88,9)
Početna vrijednost hemoglobina (g/l) Medijan (IQR)	85,0 (77,0 – 93,0)	87,0 (81,0 – 97,0)
Aplastična anemija u anamnezi Da (n, %)	53 (39,3 %)	26 (37,7 %)
Mijelodisplastični sindrom u anamnezi Da (n, %)	6 (4,4 %)	6 (8,7 %)
Velik štetan krvožilni događaj u anamnezi Da (n, %)	21 (15,6 %)	10 (14,5 %)
Lijekovi na početku ispitivanja**		
Antikoagulansi (n, %)	35 (25,9 %)	17 (24,6 %)
Steroidi (n, %)	46 (34,1 %)	25 (36,2 %)
Imunosupresivi (n, %)	23 (17,0 %)	13 (18,8 %)
Znakovi i simptomi povezani s PNH-om unutar 3 mjeseca prije probira		
bol u abdomenu	21 (15,6 %)	11 (15,9 %)
anemija	109 (80,7 %)	57 (82,6 %)
disfagija	8 (5,9 %)	2 (2,9 %)
erektilna disfunkcija	13 (9,6 %)	4 (5,8 %)
umor	113 (83,7 %)	63 (91,3 %)
hemoglobinurija	79 (58,5 %)	45 (65,2 %)
MAVE (uključujući trombozu)	9 (6,7 %)	5 (7,2 %)
nedostatak zraka (dispneja)	29 (21,5 %)	14 (20,3 %)

Napomena: IQR (engl. *interquartile range*) = interkvartilni raspon; SD (engl. *standard deviation*) = standardna devijacija.

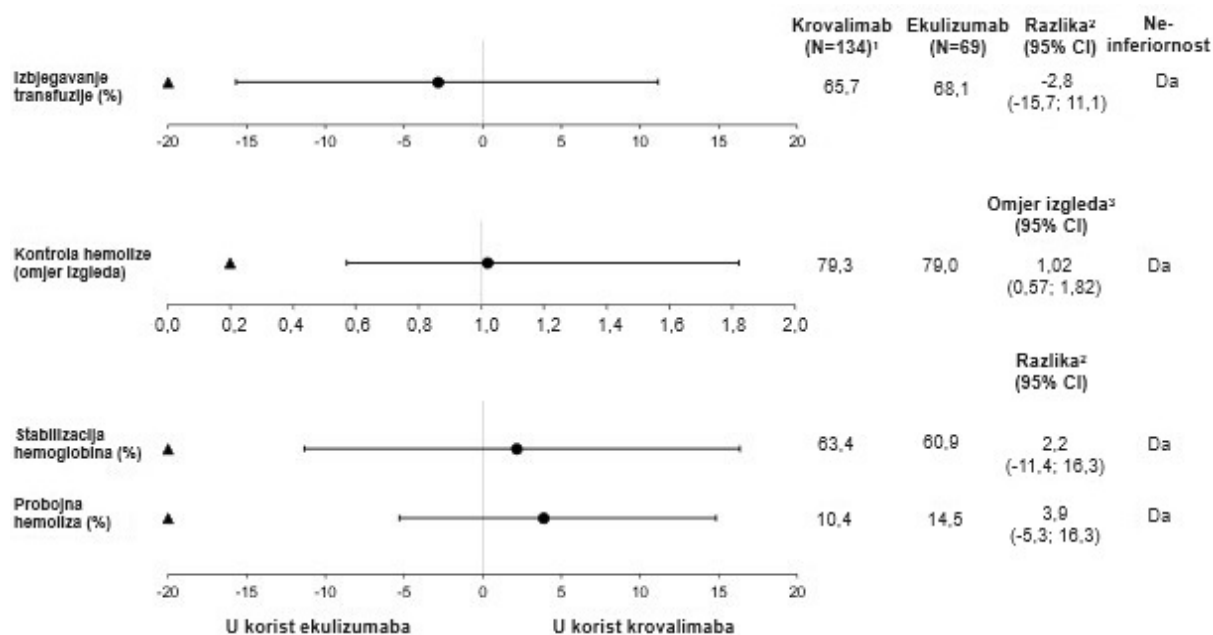
*Dva adolescentna bolesnika (oba u dobi od 17 godina) bila su randomizirana u skupinu liječenu ekulizumabom prije nego što je otvorena zasebna deskriptivna pedijatrijska skupina. Oba su bolesnika prešla na krovalimab u nastavku ispitivanja, nakon završetka primarnog razdoblja liječenja; jedan od njih je bio još uvijek mlađi od 18 godina, dok je drugi navršio 18 godina u vrijeme primjene prve doze krovalimaba. Vidjeti odlomak „Pedijatrijska populacija” u nastavku.

**Uključuje lijekove koje su bolesnici počeli primjenjivati prije uvođenja ispitivane terapije i koje su prestali primjenjivati prije početka ispitivane terapije ili su ih još uvijek primjenjivali na početku ispitivane terapije.

Primarni cilj ispitivanja bio je ocijeniti djelotvornost krovalimaba u usporedbi s ekulizumabom na temelju ocjene neinferiornosti (engl. *non-inferiority*, NI) sljedećih koprimarynih mjera ishoda: kontrole hemolize, koja se mjerila srednjom vrijednošću udjela bolesnika kojima je LDH iznosio $\leq 1,5 \times$ GGN od 5. do 25. tjedna, te udjela bolesnika koji su uspjeli izbjeći transfuziju, a koji su se definirali kao bolesnici koji nisu primili transfuziju koncentrata eritrocita od početka ispitivanja do kraja 25. tjedna. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su udio bolesnika s probojnom hemolizom, udio bolesnika sa stabiliziranom vrijednošću hemoglobina te promjenu umora (mjerenu rezultatom za umor prema upitniku za funkcionalnu procjenu terapije za kroničnu bolest [engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-F] od početka ispitivanja do 25. tjedna.

Krovalimab se pokazao neinferiornim ekulizumabu s obzirom na obje koprimaryne mjere ishoda (kontrolu hemolize i izbjegavanje transfuzije) te s obzirom na stabilizaciju vrijednosti hemoglobina i probojnu hemolizu kao sekundarne mjere ishoda (slika 1). Slika 2 prikazuje udio bolesnika s vrijednostima LDH-a $\leq 1,5 \times$ GGN od početka ispitivanja do kraja 25. tjedna.

Slika 1: Rezultati za koprimarne i sekundarne mjere ishoda u ispitivanju COMMODORE 2 (populacija za primarnu analizu)



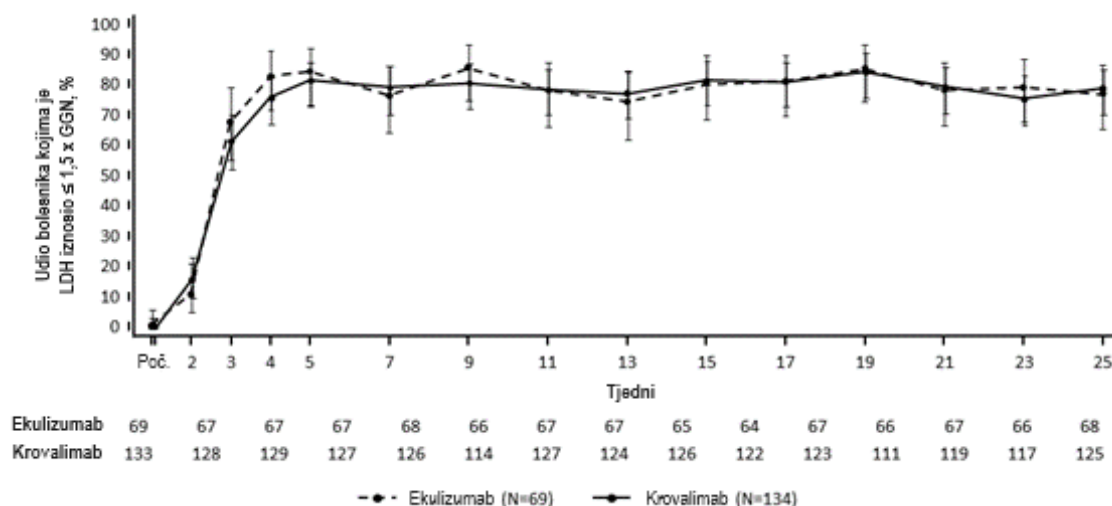
Napomena: Trokuti označavaju granice neinferiornosti, a krugovi točkovne procjene. CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti.

¹ Za jednog bolesnika randomiziranog za liječenje krovalimabom nisu bile dostupne vrijednosti LDH-a nakon početka ispitivanja pa on nije bio uključen u primarnu analizu djelotvornosti.

² Za izbjegavanje transfuzije i stabilizaciju hemoglobina razlika je izračunata kao ponderirana razlika između vrijednosti uz krovalimab minus vrijednost uz ekulizumab. Kod probojne hemolize razlika je izračunata kao ponderirana razlika između vrijednosti uz ekulizumab minus vrijednost uz krovalimab.

³ Omjer izgleda izračunat je kao izgled uz ekulizumab podijeljen s izgledom uz krovalimab.

Slika 2: Udio bolesnika kojima je vrijednost LDH-a iznosila $\leq 1,5 \times$ GGN od početka ispitivanja do kraja 25. tjedna, uz 95 % CI (COMMODORE 2, populacija za primarnu analizu)



Ispitivanja u bolesnika s PNH-om prethodno liječenih inhibitorom C5 komponente komplementa

COMMODORE 1 (ispitivanje BO42161) – randomizirani bolesnici koji su prešli s ekulizumaba

COMMODORE 1 bilo je randomizirano, otvoreno, aktivnim lijekom kontrolirano, multicentrično kliničko ispitivanje faze III u kojem su se ocjenjivale sigurnost, farmakodinamika, farmakokinetika i eksploracijska djelotvornost krovalimaba u bolesnika koji su na njega prešli s nekog drugog inhibitora

komponente C5 komplementa. Primarni cilj ovoga ispitivanja je bio ocijeniti sigurnost (vidjeti dio 4.8). Ukupno je 89 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1 za primanje krovalimaba (n = 45) ili ekulizumaba (n = 44). Bolesnici su bili prikladni za uključivanje u randomizirane skupine ako su prelazili na krovalimab s liječenja odobrenim dozama ekulizumaba i ako im je pri probiru hemoliza bila pod kontrolom, što se definiralo kao vrijednost LDH-a $\leq 1,5 \times$ GGN. Bolesnici su bili isključeni iz ispitivanja ako su imali velik štetan krvožilni događaj (MAVE) unutar 6 mjeseci prije prve primjene ispitivanog lijeka. Randomizacija je bila stratificirana prema bolesnikovoj anamnezi transfuzije (je li bolesnik primio transfuziju koncentrata eritrocita unutar 12 mjeseci prije randomizacije).

Demografske i početne značajke randomizirane ispitivane populacije bile su ujednačene između liječenih skupina. Medijan vrijednosti LDH-a na početku ispitivanja iznosio je $1,01 \times$ GGN (raspon: 0,6 – 1,7) uz krovalimab te $0,96 \times$ GGN (raspon: 0,7 – 1,9) uz ekulizumab. Udio bolesnika koji su primili transfuziju unutar 12 mjeseci prije probira iznosio je 22,7 % u skupini liječenoj krovalimabom te 25 % u onoj koja je primala ekulizumab, a srednja vrijednost (SD) primijenjenih jedinica koncentrata eritrocita iznosila je 1,6 (3,7) jedinica uz krovalimab odnosno 2,3 (5,4) jedinice uz ekulizumab. Početni medijani (raspon) broja ukupnih PNH eritrocitnih, monocitnih i granulocitnih klonalnih stanica u skupini liječenoj krovalimabom naspram onih u skupini liječenoj ekulizumabom bili su sljedeći: 44,6 % (2,6 – 100) naspram 54,2 % (1,3 – 100), 88,6 % (13,8 – 100) naspram 96,4 % (7,6 – 99,9) odnosno 88,1 % (5,2 – 100) naspram 95,7 % (7,9 – 99,9).

Od 89 randomiziranih bolesnika, djelotvornost je eksploracijski ocijenjena u njih 76 (n = 39 liječenih krovalimabom i n = 37 liječenih ekulizumabom) koji su u ispitivanje uključeni najmanje 24 tjedna prije završnog datuma prikupljanja podataka za primarnu analizu. Sveukupno su rezultati za eksploracijske mjere ishoda za djelotvornost pokazali da su bolesnici koji su prešli s ekulizumaba na krovalimab održali kontrolu bolesti. Srednja vrijednost udjela bolesnika koji su održali kontrolu hemolize od početka ispitivanja do kraja 25. tjedna iznosila je 92,9 % (95 % CI: 86,6; 96,4) za bolesnike randomizirane za primanje krovalimaba te 93,7 % (95 % CI: 87,3; 97,0) za bolesnike randomizirane za primanje ekulizumaba. Izbjegavanje transfuzije zabilježeno je u 79,5 % (95 % CI: 63,1; 90,1) bolesnika randomiziranih za primanje krovalimaba te u 78,4 % (95 % CI: 61,3; 89,6) bolesnika randomiziranih za primanje ekulizumaba.

COMMODORE 1 (ispitivanje BO42161) i COMMODORE 2 (ispitivanje BO42162) – klinički stabilni bolesnici koji su prešli s jednog lijeka na drugi

U bolesnika u ispitivanjima COMMODORE 1 (25 bolesnika u kojih se mogla procijeniti djelotvornost) i COMMODORE 2 (29 bolesnika u kojih se mogla procijeniti djelotvornost) zabilježeni su suportivni podaci za klinički stabilne bolesnike koji su prešli s ekulizumaba na drugu terapiju, tj. za bolesnike koji su bili liječeni ekulizumabom najmanje 24 tjedna u razdoblju primarnog liječenja i imali vrijednosti LDH-a $\leq 1,5 \times$ GGN pri prelasku na krovalimab.

Djelotvornost je bila procijenjena u bolesnika koji su bili izloženi krovalimabu najmanje 24 tjedna (ili je u njih terapija prekinuta prije nego što su protekla 24 tjedna liječenja). Srednja vrijednost udjela klinički stabilnih bolesnika koji su prešli s jednog lijeka na drugi, a u kojih se kontrola hemolize održala od početka prelaska na drugi lijek pa sve do prelaska na drugi lijek u 25. tjednu u ispitivanjima COMMODORE 1 i COMMODORE 2, iznosila je 98,7 % [95 % CI: 96,2; 99,5] odnosno 95,3 % [95 % CI: 89,5; 97,9]. Izbjegavanje transfuzije zabilježeno je u 80,0 % [95 % CI: 58,70; 92,39] odnosno 86,2 % [95 % CI: 67,43; 95,49] klinički stabilnih bolesnika koji su prešli s jednog lijeka na drugi. Ti rezultati, dobiveni u klinički stabilnih bolesnika koji su prešli s ekulizumaba na drugi lijek, podudarali su se s rezultatima dobivenim u randomiziranih bolesnika koji su tijekom primarnog razdoblja liječenja u ispitivanju COMMODORE 1 prešli s ekulizumaba na drugi lijek.

Nadalje, u nerandomiziranoj skupini bolesnika u ispitivanju COMMODORE 1, od 19 klinički stabilnih bolesnika koji su prešli s ekulizumaba na drugi lijek, u njih 95,8 % [95 % CI: 89,11; 98,43] održala se kontrola hemolize, a 57,9 % [95 % CI: 33,97; 78,88] bolesnika izbjeglo je transfuziju od početka ispitivanja do 25. tjedna.

Imunogenost

Kao i svi terapijski proteini, krovalimab može potencijalno izazvati imunosni odgovor.

Rezultati testova imunogenosti uvelike ovise o nekoliko faktora, uključujući osjetljivost i specifičnost testa, metodologiju testiranja, rukovanje uzorcima, vrijeme prikupljanja uzoraka, istodobnu primjenu drugih lijekova i podležću bolest. Zbog toga usporedba incidencije protutijela na krovalimab s incidencijom protutijela na druge lijekove može dovesti do krivih zaključaka.

U ispitivanju faze III COMMODORE 2 razvoj protutijela na lijek tijekom liječenja opažen je u 35,0 % (49/140) prethodno neliječenih bolesnika koji su primali krovalimab te 38,2 % (26/68) bolesnika koji su na krovalimab prešli s nekog drugog inhibitora C5. Medijan vremena do razvoja prvih protutijela na lijek nakon početka liječenja iznosio je 16,1 tjedan (raspon: 1,1 – 72,3 tjedna) u prethodno neliječenih bolesnika te 16,6 tjedana (raspon: 2,1 – 36,3 tjedna) u bolesnika prethodno liječenih nekim drugim inhibitorom C5. U svim ispitivanjima faze III incidencija protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja iznosila je 35,1 % (67 od 191 bolesnika) u prethodno neliječenih bolesnika te 25,4 % (51 od 201 bolesnika) u bolesnika koji su na krovalimab prešli s nekog drugog inhibitora C5.

U svim ispitivanjima faze III medijan krivulja koncentracija-vrijeme bio je nešto niži u bolesnika pozitivnih na protutijela na lijek nego u onih negativnih na ta protutijela. Unatoč tome, koncentracije su ostale iznad 100 µg/ml (granična vrijednost za potpunu inhibiciju terminalnih komponenti komplementa) u više od 80 % bolesnika pozitivnih na protutijela na lijek. U većine bolesnika prisutnost protutijela na lijek nije bila povezana s klinički značajnim učinkom na farmakokinetiku, farmakodinamiku i djelotvornost. Međutim, od 392 bolesnika u kojih se mogao ocijeniti status protutijela na lijek, djelomičan ili potpun gubitak izloženosti povezan s pojavom protutijela na lijek opažen je u 23 bolesnika (5,9 %), među kojima je u 17 (4,3 %) bolesnika pozitivnih na protutijela na lijek uz gubitak farmakološke aktivnosti (temeljem vrijednosti CH50 ili slobodnog C5) istovremeno zabilježen gubitak izloženosti i gubitak djelotvornosti koji se manifestirao kao održani gubitak kontrole hemolize u 7 bolesnika (1,8 %). Nije bilo dokaza da status protutijela na lijek ima kliničkog utjecaja na sigurnosni profil lijeka Piasky (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost se mogla ocijeniti u 10 pedijatrijskih bolesnika (tjelesne težine ≥ 40 kg) liječenih krovalimabom u ispitivanjima COMMODORE 2 (n = 7, dob 13 – 17 godina) i COMMODORE 3 (n = 3; dob 15 – 17 godina).

Devet bolesnika prethodno nije bilo liječeno, dok je 1 bolesnik prešao s ekulizumaba na krovalimab u nastavku ispitivanja. U svih pedijatrijskih bolesnika lijek se dozirao jednako kao i u odraslih bolesnika, prema tjelesnoj težini. U svih 9 prethodno neliječenih bolesnika postignuta je kontrola hemolize (koja se definirala kao vrijednost LDH-a $\leq 1,5$ x GGN) do 4. tjedna, koja se u 7 bolesnika održala pri svakoj posjeti od početka ispitivanja do 25. tjedna; bolesnik koji je prešao s ekulizumaba na krovalimab održao je kontrolu hemolize tijekom 24 tjedna liječenja u nastavku ispitivanja. Sedam od 10 pedijatrijskih bolesnika izbjeglo je primjenu transfuzije i postiglo stabilizaciju vrijednosti hemoglobina, dok nijedan bolesnik nije doživio epizodu probojne hemolize tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja.

Sveukupno je terapijski učinak krovalimaba u pedijatrijskih bolesnika s PNH-om bio sličan onome opaženome u odraslih bolesnika s PNH-om.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Piasky u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju PNH-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika krovalimaba opisana je i u zdravih dobrovoljaca i u bolesnika s PNH-om. Za karakterizaciju farmakokinetike kao farmakokinetičke analitičke metode koristile su se nelinearne metode miješanih učinaka utemeljene na objedinjenim podacima prikupljenima u 9 zdravih dobrovoljaca te 210 prethodno neliječenih bolesnika i 211 bolesnika koji su prešli na krovalimab s nekog drugog inhibitora C5.

Krivulja koncentracija-vrijeme krovalimaba najbolje je opisana otvorenim modelom s dva odjeljka koji uključuje eliminaciju prvog reda i konstantu apsorpcije nakon supkutane primjene koja slijedi kinetiku prvog reda. Da bi se opisalo prolazno povećanje klirensa zbog nastanka imunokompleksa opaženo u bolesnika koji su prešli na krovalimab s nekog drugog inhibitora C5 uveden je dodatni parametar za vremenski uvjetovan klirens, koji se s vremenom eksponencijalno smanjuje. Očekuje se da će izloženost u stanju dinamičke ravnoteže biti slična u prethodno neliječenih bolesnika i onih koji na krovalimab prijeđu s nekog drugog inhibitora C5.

Apsorpcija

Konstanta brzine apsorpcije procijenjena je na $0,126 \text{ dan}^{-1}$ [koeficijent varijacije (engl. *coefficient of variation*, CV %): 38,3]. Bioraspoloživost nakon supkutane primjene procijenjena je na 83,0 % [CV %: 116].

Distribucija

Centralni volumen distribucije procijenjen je na 3,23 l [CV %: 22,4], a periferni volumen distribucije na 2,32 l [CV %: 70,6].

Mali volumen distribucije ukazuje na to da se krovalimab vjerojatno raspodjeljuje prvenstveno u serum i/ili bogato prokrvljena tkiva.

Biotransformacija

Nisu provedena izravna ispitivanja metabolizma krovalimaba. IgG protutijela uglavnom se kataboliziraju lizosomskom proteolizom, nakon čega se eliminiraju iz tijela ili ih tijelo ponovno koristi.

Eliminacija

Klirens je procijenjen na $0,0791 \text{ l/dan}$ [CV %: 20,6]. Terminalni poluvijek krovalimaba procijenjen je na 53,1 dan [CV %: 39,9], što je dulje u usporedbi s drugim humaniziranim IgG protutijelima. Taj dugi poluvijek je konzistentan sa svojstvima recikliranja krovalimaba.

Posebne populacije

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike krovalimaba u posebnim populacijama. Tjelesna težina se pokazala značajnom kovarijatom, pri čemu klirens i volumen distribucije rastu, a izloženost krovalimabu pada s povećanjem tjelesne težine. Stoga se doziranje krovalimaba temelji na tjelesnoj težini bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Nakon uključivanja tjelesne težine u model, populacijske farmakokinetičke analize u bolesnika s PNH-om pokazale su da dob (13 – 85 godina) i spol nisu značajno utjecali na farmakokinetiku krovalimaba. Nije potrebno dodatno prilagođavati dozu.

Pokazalo se da ni rasa/etničko porijeklo ne utječu na farmakokinetiku krovalimaba; međutim, podaci za bolesnike crne rase su ograničeni i stoga ne omogućuju donošenje konačnih zaključaka za tu populaciju.

Starije osobe

Nisu provedena posebna ispitivanja u kojima bi se istražila farmakokinetika krovalimaba u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina. Međutim, u kliničkim ispitivanjima sudjelovalo je 46 (10,9 %) starijih bolesnika s PNH-om, uključujući 35 bolesnika u dobi od 65 do 74 godine, 10 bolesnika u dobi od 75 do 84 godine i 1 bolesnik u dobi od ≥ 85 godina. Podaci prikupljeni u kliničkim ispitivanjima kod PNH-a ukazuju na to da je izloženost u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina usporediva s onom u mlađih bolesnika iz drugih dobnih skupina, ali je zbog ograničenih podataka za bolesnike u dobi od ≥ 85 godina farmakokinetika krovalimaba u osoba iz te dobne skupine nepoznata.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu provedena posebna ispitivanja za ocjenu farmakokinetike krovalimaba u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, ali podaci prikupljeni u kliničkim ispitivanjima kod PNH-a (62 [14,7 %] bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije, 38 [9 %] bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije i 4 [1 %] bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije) ukazuju na to da je izloženost u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije usporediva s onom u bolesnika bez oštećenja bubrežne funkcije. Međutim, za bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije u kliničkim ispitivanjima kod PNH-a prikupljeni su samo ograničeni podaci.

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu provedena posebna ispitivanja za ocjenu farmakokinetike krovalimaba u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije, ali podaci prikupljeni u kliničkim ispitivanjima kod PNH-a ukazuju na to da je izloženost u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (46 [11 %] prema kategorizaciji težine na temelju razine alanin aminotransferaze) usporediva s onom u bolesnika bez oštećenja jetrene funkcije. Za bolesnike s PNH-om i umjerenim (0 [0 %]) do teškim (1 [0,23 %]) oštećenjem jetrene funkcije dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci, pa je utjecaj umjerenog ili teškog oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku krovalimaba nepoznat i ne može se dati preporuka za doziranje (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Podaci prikupljeni u 12 pedijatrijskih bolesnika (u dobi 13 – 17 godina) uključenih u klinička ispitivanja PNH-a ukazuju na to da je izloženost u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine ≥ 40 kg usporediva s onom u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci nisu ukazali na poseban rizik liječenja krovalimabom za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza (uključujući mjere ishoda za sigurnosnu farmakologiju) te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Genotoksičnost

Nisu provedena posebna ispitivanja kojima bi se utvrdio genotoksičan potencijal krovalimaba. Ne očekuje se da će monoklonska protutijela ulaziti u izravne interakcije s DNA ili drugim kromosomskim materijalom.

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se utvrdio kancerogeni potencijal krovalimaba. Ocjena dostupnih dokaza povezanih s farmakodinamičkim učincima i toksikoloških podataka prikupljenih u životinja ne ukazuje na kancerogeni potencijal krovalimaba.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Višekratna primjena krovalimaba skotnim ženka makaki majmuna tijekom razdoblja gestacije nije inducirala toksičnost za majku ni utjecala na ishod graviditeta. Tijekom 6-mjesečnog postnatalnog razdoblja nisu opaženi nikakvi učinci na vijabilnost, rast i razvoj mladunčadi.

Plodnost

Nakon višekratne primjene krovalimaba tijekom razdoblja do 6 mjeseci nisu opaženi nikakvi učinci na reproduktivne organe ženki ni mužjaka makaki majmuna. Nisu provedena zasebna ispitivanja učinaka krovalimaba na plodnost životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
aspartatna kiselina
argininklorid
poloksamer 188
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Prema potrebi, neotvorene bočice lijeka Piasky mogu se prije primjene čuvati izvan hladnjaka na sobnoj temperaturi, a potom vratiti u hladnjak. U slučaju temperaturnog odstupanja izvan raspona od 2 °C do 8 °C, neotvorena bočica može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) u vanjskom pakiranju tijekom kumulativnog razdoblja od najviše 7 dana. Lijek treba baciti ako se čuvao izvan hladnjaka na sobnoj temperaturi dulje od 7 dana.

Razrijeđena otopina za intravensku infuziju

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, razrijeđenu otopinu za intravensku infuziju treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

Ako se razrijeđena otopina pripremi u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima, može se čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) ili na sobnoj temperaturi (do 30 °C). Detaljni uvjeti čuvanja pripremljene otopine za infuziju ovisno o vrsti infuzijske vrećice koja se koristi navedeni su u tablici 4.

Tablica 4: Uvjeti čuvanja otopine za infuziju pripremljene u aseptičnim uvjetima

Infuzijske vrećice	Uvjeti čuvanja
PO/PE/PP	Do 30 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C zaštićeno od svjetlosti te do 24 sata na sobnoj temperaturi (do 30 °C) i sobnom svjetlu. Zaštititi od izravne sunčeve svjetlosti.
PVC	Do 12 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C zaštićeno od svjetlosti te do 12 sati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) i sobnom svjetlu. Zaštititi od izravne sunčeve svjetlosti.

PO = poliolefini; PE = polietilen; PP = polipropilen; PVC = poli(vinilklorid)

Nerazrijeđena otopina za supkutanu injekciju

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi smjeli premašiti 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C, osim ako priprema nije provedena u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Ako se Piasky prenese iz bočice u štrcaljku u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima, lijek se u zatvorenoj štrcaljki može čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C) do 14 dana zaštićen od svjetlosti, odnosno na sobnoj temperaturi (do 30 °C) najviše 24 sata na sobnom svjetlu.

Otopina lijeka Piasky mora se zaštititi od izravne sunčeve svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorena bočica

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja razrijeđene otopine za intravensku infuziju i nerazrijeđene otopine za supkutanu injekciju vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Otopina za injekciju/infuziju u bočici (staklo tipa 1) od 2 ml za jednokratnu uporabu zatvorenoj čepom (guma) i zaštitnim zatvaračem (aluminij).

Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočica lijeka Piasky namijenjena je isključivo za jednokratnu uporabu.

Piasky se koristi razrijeđen za intravensku infuziju ili nerazrijeđen za supkutanu injekciju.

Piasky treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se potvrdilo da ne sadrži vidljive čestice i da nije promijenio boju. Piasky je bistra do izrazito opalescentna te gotovo bezbojna do smečkastožuta otopina. Piasky treba baciti ako lijek izgleda mutno, ako je promijenio boju ili sadrži čestice.

Intravenska primjena

Piasky mora pripremiti zdravstveni radnik koristeći aseptičnu tehniku. Otopina lijeka Piasky mora se prije primjene razrijediti 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijeva klorida za infuziju. Tijekom primjene s infuzijskim setom mora se koristiti linijski (engl. *in-line*) filter veličine pora 0,2 µm.

Za intravensku primjenu se mora upotrijebiti zasebna infuzijska linija.

Razrjeđivanje

1. Sterilnom štrcaljkom izvucite potreban volumen lijeka Piasky iz bočice (vidjeti tablicu 5) i razrijedite ga dodavanjem u infuzijsku vrećicu. Za dobivanje potrebnog volumena lijeka Piasky koji će se dodati u infuzijsku vrećicu potrebno je više bočica. Bacite sav neiskorišten lijek koji preostane u bočici.

Piasky se u infuzijskoj vrećici koja sadrži 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijeva klorida za infuziju mora razrijediti do koncentracije u rasponu od 4 do 15 mg/ml (konačna koncentracija nakon razrjeđivanja).

Mogu se upotrijebiti vrećice za intravensku infuziju volumena 100 ml ili 250 ml.

Tablica 5: Primjer određivanja volumena doze

Doza (mg)	Koncentracija u vrećici (mg/ml)	Volumen lijeka Piasky u 0,9 %-tnoj otopini natrijeva klorida* (ml)	Veličina infuzijskih vrećica (ml)
1000	4	5,9	250
1500	6	8,8	250
1000	10	5,9	100
1500	15	8,8	100

*Jedna bočica od 340 mg sadrži nominalni volumen punjenja od 2,0 ml.

2. Nježno preokrećite infuzijsku vrećicu da biste promiješali sadržaj. Nemojte je tresti.
3. Provjerite ima li u infuzijskoj vrećici čestica i bacite je ako ih primijetite.
4. Infuzijsku liniju treba isprati kako bi se osigurala primjena cijele doze.

Nisu opažene inkompatibilnosti između lijeka Piasky i vrećica za intravensku infuziju kod kojih su materijali koji dolaze u doticaj s lijekom izrađeni od poli(vinilklorida) (PVC) ili poliolefina (PO) kao što su polietilen (PE) i polipropilen (PP). Osim toga, nisu opažene ni inkompatibilnosti s infuzijskim setovima ili infuzijskim pomagalicama kod kojih su materijali koji dolaze u doticaj s lijekom izrađeni od PVC-a, PE-a, poliuretana (PU), polibutadiena (PBD), akrilonitril butadien stirena (ABS), polikarbonata (PC) ili politetrafluoretilena (PTFE).

Uvjete čuvanja infuzijskih vrećica vidjeti u dijelu 6.3.

Supkutana primjena

Piasky treba primijeniti nerazrijeđen, a potrebno ga je pripremiti koristeći aseptičnu tehniku. Za izvlačenje otopine lijeka Piasky iz bočice i supkutano injiciranje potrebni su štrcaljka, igla za prijenos i igla za injiciranje.

Jedna injekcija ima volumen od 2 ml, što odgovara dozi od 340 mg. Za svaku injekciju treba upotrijebiti štrcaljku volumena 2 ml ili 3 ml. Doza od 680 mg postiže se primjenom dviju uzastopnih supkutanih injekcija od 340 mg. Doza od 1020 mg postiže se primjenom triju uzastopnih supkutanih injekcija od 340 mg.

Štrcaljka volumena 2 ml ili 3 ml

Kriteriji: Prozirna polipropilenska ili polikarbonatna štrcaljka s *luer-lock* vrhom (ako nije lokalno dostupna, može se upotrijebiti štrcaljka s *luer-slip* vrhom), sterilna, namijenjena za jednokratnu uporabu, bez lateksa i nepirogena.

Igla za prijenos

Kriteriji: Načinjena od nehrđajućeg čelika, sterilna, poželjno promjera 18 G i sa samo jednim zakošenjem pod kutom od približno 45 stupnjeva radi smanjenja rizika od ubodne ozljede iglom ili standardna igla promjera 21 G kao alternativa, namijenjena za jednokratnu uporabu, bez lateksa i nepirogena. Preporučuje se igla za prijenos bez filtra.

Igla za injiciranje

Kriteriji: Hipodermalna igla od nehrđajućeg čelika, sterilna, promjera 25 G, 26 G ili 27 G, duljine 9 – 13 mm, namijenjena za jednokratnu uporabu, bez lateksa i nepirogena, po mogućnosti opremljena sigurnosnim štitnikom igle.

Za dodatne informacije o primjeni vidjeti dio 4.2.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Pri uporabi i odlaganju štrcaljki i drugog oštrog medicinskog pribora treba se strogo pridržavati sljedećih uputa:

- igle i štrcaljke nikada se ne smiju ponovno upotrijebiti ni dijeliti s drugim osobama.
- sve upotrijebljene igle i štrcaljke treba odložiti u spremnik za odlaganje oštarih predmeta (neprobojan spremnik za odlaganje).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1848/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. kolovoza 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Njemačka

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Piasky u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom usuglasiti sadržaj i format edukacijskih materijala te podsjetnika za cijepljenje/docjepljivanje.

Edukacijski materijali i program kontroliranog pristupa lijeku namijenjeni su za informiranje zdravstvenih radnika o rizicima liječenja lijekom Piasky i načinima minimizacije i upravljanja sigurnosnim pitanjima odgovarajućim cijepljenjem te za informiranje bolesnika/njegovatelja o znakovima i simptomima rizika i najboljem pristupu u slučaju njihove pojave te o tome kada trebaju hitno potražiti pomoć svog zdravstvenog radnika.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je Piasky stavljen na tržište, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati/izdavati Piasky i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će primjenjivati Piasky imaju pristup / dobiju sljedeći edukacijski paket:

- vodič za zdravstvene radnike
- vodič za bolesnike/njegovatelje
- karticu za bolesnika
- podsjetnike za cijepljenje/docjepljivanje namijenjene zdravstvenim radnicima.

Vodič za zdravstvene radnike sadržavat će informacije o ozbiljnim infekcijama, meningokoknoj infekciji i ozbiljnoj hemolizi nakon prekida liječenja krovlimabom u bolesnika s PNH-om, a može uključivati:

- pojedinosti o tome kako minimizirati sigurnosna pitanja odgovarajućim cijepljenjem, praćenjem i liječenjem
- ključne poruke koje treba prenijeti bolesniku tijekom savjetovanja
- upute za zbrinjavanje mogućih štetnih događaja
- napomene o važnosti prijavljivanja nuspojava.

Nositelj odobrenja će jednom godišnje liječnicima koji propisuju krovlimab i/ili ljekarnicima koji ga izdaju poslati podsjetnik kako bi osigurao da su bolesnici koji primaju krovlimab cijepljeni (primjenom četverovalentnog cjepiva) protiv infekcija bakterijom *Neisseria meningitidis*.

Vodič za bolesnike/njegovatelje sadržavat će informacije o ozbiljnim infekcijama, reakcijama povezanim s infuzijom i injekcijom, meningokoknoj infekciji i ozbiljnoj hemolizi nakon prekida liječenja krovlimabom u bolesnika s PNH-om, a može uključivati:

- opis znakova i simptoma rizika
- opis najboljeg pristupa u postupanju u slučaju pojave znakova i simptoma tih rizika
- opis situacija u kojima treba hitno potražiti pomoć zdravstvenog radnika ako se pojave znakovi i simptomi tih rizika
- napomene o važnosti prijavljivanja nuspojava.

Bolesnici će dobiti karticu koju uvijek trebaju nositi sa sobom, a koja će sadržavati informacije o najvažnijim znakovima i simptomima meningokoknih infekcija i teških alergijskih reakcija, kao i napomenu da moraju potražiti hitnu medicinsku pomoć ako se pojave simptomi meningokoknih infekcija i/ili teških alergijskih reakcija.

Kartica za bolesnika također sadrži upozorenje za zdravstvene radnike koji liječe bolesnika o tome da on prima krovlimab.

Ključni elementi kartice za bolesnika uključuju:

- opis najvažnijih znakova i simptoma meningokoknih infekcija i teških alergijskih reakcija
- navod da karticu za bolesnika treba čuvati 11 mjeseci nakon posljednje doze krovlimaba
- opis situacija u kojima treba potražiti hitnu medicinsku pomoć ako se pojave znakovi i simptomi tih rizika
- kontakt podatke nadležnog liječnika.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Piasky 340 mg otopina za injekciju/infuziju
krovalimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 2 ml sadrži 340 mg krovalimaba.
Jedan ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 170 mg krovalimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Histidin, aspartatna kiselina, argininklorid, poloksamer 188, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju
340 mg/2 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Nemojte tresti
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja ili supkutanu primjenu
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Samo za jednokratnu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

Vidjeti uputu o lijeku za informacije o temperaturnim odstupanjima
Označite jednu kućicu za svaki dan čuvanja izvan hladnjaka, ne dulje od 7 dana
Ne zamrzavati

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1848/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

piasky 340 mg/2 ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Piasky 340 mg injekcija/infuzija
krovalimab
i.v. primjena nakon razrjeđivanja / s.c. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

340 mg/2 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Piasky 340 mg otopina za injekciju/infuziju krovalimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Uz ovu uputu liječnik će Vam dati i „**Karticu za bolesnika**”, u kojoj se navode znakovi meningokokne infekcije i sepse:

- uvijek je nosite sa sobom dokle god se liječite i
- još 11 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Piasky

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Piasky i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Piasky
3. Kako primjenjivati Piasky
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Piasky
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za primjenu

1. Što je Piasky i za što se koristi

Što je Piasky

Piasky sadrži djelatnu tvar krovalimab. Pripada skupini lijekova koji se zovu 'monoklonska protutijela'; to su proteini oblikovani tako da se vežu za specifično ciljno mjesto u tijelu. Piasky se naziva još i inhibitorom komponente 5 (C5) komplementa.

Za što se Piasky koristi

Piasky se koristi za liječenje bolesti koja se zove paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH). Koristi se u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine 40 kg ili više, uključujući bolesnike s hemolizom (razgradnja crvenih krvnih stanica) i kliničkim simptomima koji upućuju na visoko aktivnu bolest te bolesnike s bolešću koja je stabilna nakon liječenja inhibitorom C5 tijekom najmanje proteklih 6 mjeseci.

PNH može dovesti do toga da imunosni sustav tijela napada vlastite crvene krvne stanice, uzrokujući hemolizu što može dovesti do:

- simptoma anemije (smanjen broj crvenih krvnih stanica), kao što su osjećaj umora ili manjka energije i tamna boja mokraće

- boli u trbuhu
- otežanog gutanja
- poteškoća s postizanjem ili održavanjem erekcije (erektilna disfunkcija)
- nepravilnog rada bubrega
- krvnih ugrušaka uz simptome kao što su progresivno oticanje jedne noge ili nedostatak zraka pri aktivnostima koje nisu naporne.

Bolesnicima s PNH-om mogu biti potrebne redovite transfuzije krvi.

Kako Piasky djeluje

Krovalimab, djelatna tvar u lijeku Piasky, se veže za protein koji se naziva komponenta 5 (C5) komplementa, a dio je obrambenog sustava tijela pod nazivom „sustav komplementa”. Na taj način blokira aktivaciju C5, što sprječava imunski sustav da napada i oštećuje crvene krvne stanice pa tako smanjuje razgradnju crvenih krvnih stanica. To pomaže ublažiti simptome PNH-a i smanjiti potreban broj transfuzija krvi.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Piasky

Nemojte primijenjivati Piasky

- ako ste alergični na krovalimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate meningokoknu infekciju (ozbiljnu infekciju uzrokovanu bakterijom *Neisseria meningitidis* koja može zahvatiti ovojnice mozga i kralježnične moždine te se proširiti u krv)
- ako niste cijepljeni protiv meningokokne infekcije, osim ako ćete uzimati preventivnu terapiju antibioticima sve dok ne protekne 2 tjedna od primanja ovog cjepiva.

Nemojte primijeniti Piasky ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primijenite Piasky.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što primijenite Piasky. Vi i/ili Vaš njegovatelj također ćete dobiti vodič za bolesnike/njegovatelje koji sadrži dodatne informacije o lijeku Piasky.

Ozbiljne meningokokne infekcije

Budući da Piasky blokira dio imunskog sustava, njegova primjena može povećati rizik od meningokoknih infekcija koje uzrokuje bakterija *Neisseria meningitidis*. Te infekcije uključuju ozbiljne infekcije kao što su septikemija (otrovanje krvi) i meningitis (upala ovojnice koje obavijaju mozak i kralježničnu moždinu).

- Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojavi bilo koji od sljedećih znakova koji mogu biti znakovi meningokokne infekcije:
 - vrućica
 - mučnina
 - povraćanje
 - glavobolja
 - smetenost ili razdražljivost
 - ukočen vrat ili ukočena leđa
 - bolovi u mišićima praćeni znakovima ili simptomima nalik gripi
 - osjetljivost očiju na svjetlost
 - osip ili mrlje na koži

Obratite se svom liječniku prije nego što počnete primjenjivati Piasky kako biste bili sigurni da ste odgovarajuće cijepljeni (da Vam još uvijek traje zaštita) protiv meningokoknih infekcija – morate biti

potpuno cijepljeni najmanje 2 tjedna prije početka liječenja lijekom Piasky. Čak i ako ste bili cijepljeni u djetinjstvu, liječnik može odlučiti da se morate ponovno cijepiti.

Ako liječenje lijekom Piasky morate započeti odmah, a niste potpuno cijepljeni, cjepivo trebate primiti što je prije moguće. Liječnik će Vam u tom slučaju radi smanjenja rizika od infekcije propisati antibiotike koje ćete uzimati od početka liječenja lijekom Piasky do 2 tjedna nakon cijepljenja.

Cijepljenje možda neće uvijek spriječiti tu vrstu infekcije. Liječnik može odlučiti da su Vam potrebne dodatne mjere za sprječavanje infekcije.

Kartica za bolesnika

Liječnik će Vam dati „**Karticu za bolesnika**”, u kojoj se navode znakovi meningokokne infekcije i sepse:

- uvijek je nosite sa sobom dokle god se liječite lijekom Piasky i
- još 11 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Piasky.

Druge ozbiljne infekcije

Piasky može povećati rizik i od drugih ozbiljnih infekcija, kao što su one uzrokovane bakterijama *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*.

- Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako se pojavi bilo koji od sljedećih znakova koji mogu biti znakovi infekcije:
 - vrućica
 - kašalj
 - bol u prsnom košu
 - umor
 - nedostatak zraka
 - bolan osip
 - grlobolja
 - žareća bol pri mokrenju
 - slabost ili opće loše osjećanje

Obratite se svom liječniku prije nego što počnete primjenjivati Piasky kako biste bili sigurni da ste odgovarajuće cijepljeni (da Vam još uvijek traje zaštita) protiv infekcija uzrokovanih bakterijama *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* – morate biti potpuno cijepljeni najmanje 2 tjedna prije početka liječenja lijekom Piasky. Čak i ako ste bili cijepljeni u djetinjstvu, liječnik može odlučiti da se morate ponovno cijepiti.

Ako liječenje lijekom Piasky morate započeti odmah, a niste potpuno cijepljeni, cjepivo trebate primiti što je prije moguće. Liječnik će Vam u tom slučaju radi smanjenja rizika od infekcije propisati antibiotike koje ćete uzimati od početka liječenja lijekom Piasky do 2 tjedna nakon cijepljenja.

Liječnik će Vam možda preporučiti da prije liječenja primite dodatna cjepiva. Provjerite sa svojim liječnikom prije nego što započnete liječenje.

Reakcija zbog prelaska s drugog inhibitora C5

Prije nego što primijenite Piasky, obavijestite svog liječnika ako ste se u prošlosti liječili nekim drugim inhibitorom C5. To je zato što unutar 30 dana nakon prelaska s nekog drugog inhibitora C5 na Piasky može nastupiti privremena reakcija koju nazivamo reakcijom tipa III posredovanom imunokompleksima. Ona se može javiti i ako prestanete primjenjivati Piasky i prijeđete na neki drugi inhibitor C5.

- Obavijestite svog liječnika ako se pojavi bilo koji znak te vrste reakcije, kao što su:
 - bol u zglobovima ili drugi problemi povezani s mišićima, kostima i tkivima
 - utrnulost i trnci ili osjećaj trnaca i bockanja, osobito u šakama i stopalima
 - osip ili drugi kožni problemi
 - vrućica.

Reakcije povezane s infuzijom i injekcijom

Kad se Piasky primjenjuje intravenskom infuzijom (infuzijom kap po kap u venu, tzv. drip) ili supkutanom injekcijom (injekcijom pod kožu), mogu se javiti reakcije povezane s infuzijom ili injekcijom. Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako se pojavi bilo koji od sljedećih znakova koji mogu biti znakovi reakcije povezane s infuzijom ili injekcijom:

- glavobolja
- bol u donjem dijelu leđa
- bol na mjestu primjene infuzije ili negdje drugdje
- oticanje
- nastanak modrica ili krvarenje
- crvenilo kože
- svrbež i osip

Može nastati i alergijska reakcija povezana s infuzijom ili injekcijom. Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako se pojavi bilo koji od sljedećih znakova teških alergijskih reakcija:

- stezanje u prsnoj koži ili piskanje pri disanju
- nedostatak zraka
- vrućica ili zimica
- teška omaglica ili ošamućenost
- oticanje usana, jezika, lica
- svrbež kože, koprivnjača ili osip

Ako ste imali reakciju povezanu s infuzijom ili injekcijom, uključujući alergijsku reakciju, provjerite sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom trebate li nastaviti liječenje lijekom Piasky ili ne.

Prestanak liječenja lijekom Piasky

Ako prestanete primati lijek Piasky i nećete prijeći na drugi lijek za liječenje PNH-a, odmah obavijestite liječnika ako razvijete simptome koji su znakovi intravaskularne hemolize (razgradnje crvenih krvnih stanica u krvnim žilama), a uključuju:

- simptome anemije (smanjenog broja crvenih krvnih stanica), kao što su umor ili manjak energije i tamna boja mokraće
- bol u trbuhu
- otežano gutanje
- poteškoće s postizanjem ili održavanjem erekcije (erektilna disfunkcija)
- nepravilan rad bubrega
- krvne ugruške uz simptome kao što su progresivno oticanje jedne noge ili nedostatak zraka pri aktivnostima koje nisu naporne.

Stvaranje protutijela (imunogenost)

Vaš imunski sustav može stvarati protutijela (proteine koje tijelo proizvodi protiv neželjenih tvari) na krovalimab, što može dovesti do smanjenog odgovora ili gubitka odgovora na lijek Piasky. Ako Vam se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma, odmah o tome obavijestite liječnika:

- simptomi anemije (smanjenog broja crvenih krvnih stanica), kao što su umor ili manjak energije i tamna boja mokraće
- bol u trbuhu
- otežano gutanje

- poteškoće s postizanjem ili održavanjem erekcije (erektilna disfunkcija)
- nepravilan rad bubrega
- krvni ugrušci uz simptome kao što su progresivno oticanje jedne noge ili nedostatak zraka pri aktivnostima koje nisu naporne.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati Piasky djeci mlađoj od 12 godina ni djeci tjelesne težine manje od 40 kg. Naime, lijek još nije ispitan u tim skupinama.

Drugi lijekovi i Piasky

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Osobito morate obavijestiti svog liječnika ako se trenutno liječite ili ste se ikada liječili bilo kojim drugim inhibitorom C5. Naime, u tom slučaju može se javiti privremena reakcija koju nazivamo reakcijom tipa III posredovanom imunokompleksima (pogledajte „Upozorenja i mjere opreza”).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Nema informacija o primjeni lijeka Piasky u trudnica i učinci na nerođeno dijete nisu poznati. Liječnik će Vas upoznati s mogućim rizicima primjene lijeka Piasky tijekom trudnoće.

Ako dojite, nije poznato izlučuje li se Piasky u majčino mlijeko, no s obzirom na njegove značajke, očekuje se da prelazi u majčino mlijeko. Liječnik će Vas upoznati s mogućim rizicima primjene lijeka Piasky tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Piasky ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

3. Kako primjenjivati Piasky

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Cjepiva koja se daju prije primjene lijeka Piasky

Najmanje 2 tjedna prije početka liječenja lijekom Piasky, liječnik će Vam dati cjepivo protiv meningokoknih infekcija ako ga prethodno niste primili ili ako je od cijepljenja proteklo previše vremena.

Ako liječenje lijekom Piasky započnete prije nego što proteknu 2 tjedna od primanja tog cjepiva, liječnik će Vam propisati antibiotike koje ćete uzimati tijekom najmanje 2 tjedna nakon cijepljenja – radi smanjenja rizika od infekcije.

Kako primjenjivati Piasky

Piasky se daje intravenskom infuzijom (infuzijom kap po kap u venu, tzv. drip) ili kao injekcija pod kožu (supkutana injekcija).

Samo će se prva doza primijeniti intravenskom infuzijom, a dat će Vam je zdravstveni radnik. Daljnje doze će se primjenjivati supkutanom injekcijom. Vi ili Vaš njegovatelj možete, nakon obuke, primjenjivati supkutanu injekciju lijeka Piasky kod kuće, bez liječničkog nadzora.

Liječnik ili medicinska sestra provest će obuku, odnosno pokazat će Vama ili Vašem njegovatelju kako pripremiti ovaj lijek i kako primijeniti supkutanu injekciju. Pažljivo pročitajte i slijedite korake opisane u dijelu „Upute za primjenu” na kraju ove upute.

Kada primijeniti Piasky

Prvu dozu primit ćete 1. dana, a dat će Vam je zdravstveni radnik. To je prva udarna doza, koja je viša od doza koje ćete primiti kasnije tijekom liječenja. Dodatne udarne doze primijenit će se 2., 8. 15. i 22. dana.

Nakon toga, Piasky će se primjenjivati 29. dana i svaka 4 tjedna supkutanom injekcijom. Te se doze nazivaju dozama održavanja.

Ako ste prethodno primali drugi lijek za PNH pod nazivom „inhibitor komplementa”, prvu udarnu dozu lijeka Piasky trebate primiti u vrijeme kad ste prema rasporedu trebali primiti sljedeću dozu tog lijeka.

Koliko lijeka Piasky treba primijeniti

Liječnik će propisati dozu i plan liječenja na temelju Vaše tjelesne težine.

Ako imate 40 kg ili više, ali manje od 100 kg:

- Prva udarna doza iznositi će 1000 mg, a bit će Vam primijenjena 1. dana intravenskom infuzijom u trajanju od 60 minuta.
- Sljedeće udarne doze iznositi će 340 mg, a bit će Vam primijenjene 2., 8., 15. i 22. dana u obliku jedne supkutane injekcije.
- Doza održavanja koju ćete primiti iznositi će 680 mg, a bit će Vam primijenjena u obliku dviju supkutanih injekcija 29. dana i svaka 4 tjedna nakon toga.

Ako imate 100 kg ili više:

- Prva udarna doza iznositi će 1500 mg, a bit će Vam primijenjena 1. dana intravenskom infuzijom u trajanju od 90 minuta.
- Sljedeće udarne doze iznositi će 340 mg, a bit će Vam primijenjene 2., 8., 15. i 22. dana u obliku jedne supkutane injekcije.
- Doza održavanja koju ćete primiti iznositi će 1020 mg, a bit će Vam primijenjena u obliku triju supkutanih injekcija 29. dana i svaka 4 tjedna nakon toga.

Doza održavanja se može promijeniti ako Vam se tijekom liječenja lijekom Piasky promijeni tjelesna težina. Obratite se svom liječniku ako Vam tjelesna težina poraste iznad ili padne ispod 100 kg. Liječnik ili medicinska sestra trebali bi redovito kontrolirati Vašu tjelesnu težinu.

Ako primijenite više lijeka Piasky nego što ste trebali

Ako mislite da ste primijenili više lijeka Piasky nego što Vam je propisano, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet.

Ako ste zaboravili primijeniti Piasky

Da bi liječenje bilo potpuno učinkovito, vrlo je važno da Piasky primjenjujete kako Vam je propisano.

- Ako propustite termin za primjenu injekcije koju daju liječnik ili medicinska sestra, odmah dogovorite novi.

- Ako Piasky primjenjujete sami ili Vam ga daje njegovatelj i zaboravite primijeniti punu dozu ili dio doze lijeka Piasky kod kuće, primijenite propuštenu dozu ili propušteni dio doze što je prije moguće, a zatim sljedeću dozu primijenite prema uobičajenom rasporedu. Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Ako prestanete primjenjivati Piasky

Nemojte prekinuti liječenje lijekom Piasky ako o tome prethodno niste razgovarali sa svojim liječnikom. Naime, prekid liječenja mogao bi zaustaviti učinak lijeka, zbog čega bi se simptomi PNH-a mogli vratiti ili pogoršati.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Liječnik će s Vama razgovarati o mogućim nuspojavama i objasniti Vam rizike i koristi liječenja lijekom Piasky prije početka liječenja.

Piasky može uzrokovati određene nuspojave o kojima morate odmah obavijestiti liječnika.

Najozbiljnije nuspojave su **meningokokna infekcija i teška alergijska reakcija**.

- Ako imate bilo koji od sljedećih znakova **meningokokne infekcije**, odmah obavijestite svog liječnika:
 - vrućicu
 - mučninu ili povraćanje
 - glavobolje
 - smetenost ili razdražljivost
 - ukočen vrat ili ukočena leđa
 - bolove u mišićima praćene simptomima nalik gripi
 - osjetljivost očiju na svjetlost
 - kožni osip ili mrlje
- Ako imate bilo koji od sljedećih znakova **teške alergijske reakcije**, odmah obavijestite svog liječnika:
 - stezanje u prsnoj koži ili piskanje pri disanju
 - nedostatak zraka
 - vrućicu ili zimicu
 - tešku omaglicu
 - ošamućenost
 - oticanje usana, jezika, lica
 - svrbež kože, koprivnjaču ili osip

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- vrućica
- reakcija koju uzrokuje prelazak s nekog drugog inhibitora C5 (reakcija tipa III posredovana imunokompleksima; simptomi mogu uključivati crvenilo kože, svrbež ili bol)
- infekcija nosa i grla (infekcija gornjeg dišnog sustava); simptomi mogu uključivati curenje nosa, kihanje, grlobolju i kašalj
- reakcije na infuziju
- glavobolja

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- infekcija mokraćnog sustava

- infekcija pluća (upala pluća)
- reakcija na injekciju
- grlobolja i curenje nosa (nazofaringitis)
- bol u zglobovima (artralgija)
- bol u trbuhu
- proljev
- izraziti umor/slabost (opća slabost)
- umor
- osip
- infekcija dišnog sustava

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- bakterijska infekcija (bakterijemija)
- infekcija bubrega (pijelonefritis)
- teška reakcija na infekciju (sepsa), koju može pratiti jako nizak krvni tlak (septički šok)
- lokalna reakcija na mjestu primjene injekcije.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od prethodno navedenih nuspojava. Ako niste sigurni što su te gore navedene nuspojave, zamolite svog liječnika da Vam ih objasni.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka..

5. Kako čuvati Piasky

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Prije primjene, neotvorene bočice lijeka Piasky mogu se po potrebi čuvati izvan hladnjaka na sobnoj temperaturi, a potom vratiti u hladnjak. U slučaju temperaturnog odstupanja izvan raspona od 2 °C do 8 °C, neotvorene bočice se mogu čuvati u originalnom pakiranju na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom kumulativnog razdoblja od najviše 7 dana. Možete na unutarnjoj strani kutije označiti jednu kućicu za svaki dan kad se Piasky čuva izvan hladnjaka. Lijek treba baciti ako se čuvao izvan hladnjaka na sobnoj temperaturi dulje od 7 dana.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte čuvati štrcaljke napunjene s ovim lijekom. Štrcaljke napunjene lijekom Piasky moraju se odmah primijeniti.

Nemojte primijeniti ovaj lijek ako primijetite da je mutan, da je promijenio boju ili da sadrži čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Više pojedinosti navodi se u „Uputama za primjenu”. Pažljivo ih pročitajte prije uporabe bočice lijeka Piasky.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Piasky sadrži

- Djelatna tvar je krovalimab. Jedna staklena bočica sadrži 340 mg krovalimaba u 2 ml otopine. Jedan ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 170 mg krovalimaba.
- Drugi sastojci su histidin, aspartatna kiselina, argininklorid, poloksamer 188 i voda za injekcije.

Kako Piasky izgleda i sadržaj pakiranja

Piasky je bistra do izrazito opalescentna i gotovo bezbojna do smečkastožuta otopina za injekciju/infuziju (injekcija/infuzija).

Jedno pakiranje lijeka Piasky sadrži 1 staklenu bočicu od 2 ml.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za primjenu

Prije uporabe bočice

Pročitajte ove „Upute za primjenu” u cijelosti prije nego što Vi ili Vaš njegovatelj počnete primjenjivati bočice lijeka Piasky i svaki put kad dobijete novi recept. Mogu sadržavati nove informacije. Ove informacije ne zamjenjuju razgovor s liječnikom o Vašem zdravstvenom stanju ili liječenju.

Vaš liječnik može odlučiti da Vi ili Vaš njegovatelj možete sami primjenjivati injekcije lijeka Piasky.

- U tom slučaju, liječnik ili medicinska sestra će pokazati Vama ili Vašem njegovatelju kako pravilno injicirati Vašu dozu lijeka Piasky.
- **Nemojte** primijeniti bočicu lijeka Piasky dok Vas ili Vašeg njegovatelja liječnik ili medicinska sestra nisu obučili kako pravilno injicirati lijek.
- **Nemojte** injicirati lijek u venu (intravenska injekcija).

Čuvanje i rukovanje

- Bočicu lijeka Piasky čuvajte u originalnom pakiranju u hladnjaku na temperaturi 2 °C – 8 °C dok ne budete spremni za primjenu.
- Nakon vađenja iz hladnjaka, neotvorene bočice u njihovoj originalnoj kutiji mogu se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom ukupnog kumulativnog vremena ne duljeg od 7 dana.
- Za temperaturna odstupanja izvan raspona od 2 °C do 8 °C i na sobnoj temperaturi, možete na unutarnjoj strani kutije označiti jedan kvadratić za svaki dan čuvanja lijeka Piasky izvan hladnjaka. Lijek treba baciti ako se čuvao izvan hladnjaka, na sobnoj temperaturi, dulje od 7 dana.
- Bočicu lijeka Piasky čuvajte u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- **Nakon što izvadite bočicu lijeka Piasky iz kutije, zaštitite lijek od izravne sunčeve svjetlosti.**
- Čuvajte bočice lijeka Piasky, štrcaljke i igle izvan dohvata djece.
- Svaka bočica lijeka Piasky, štrcaljka i igla mogu se upotrijebiti samo jednom.
- Tijekom primjene i odlaganja držite ruke podalje od vrha igle.
- **Nemojte** zamrzavati bočicu. **Nemojte** upotrijebiti bočicu ako je bila zamrznuta. Sigurno odložite (bacite) bočicu u spremnik za odlaganje oštih predmeta (pogledajte 43. korak) i obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- **Nemojte** upotrijebiti bočicu ako se čuvala na sobnoj temperaturi, do 30 °C, dulje od 7 dana. Sigurno odložite bočicu u spremnik za odlaganje oštih predmeta (pogledajte 43. korak) i obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- **Nemojte** čuvati štrcaljke napunjene lijekom Piasky. Štrcaljka napunjena lijekom mora se odmah primijeniti.
- **Nemojte** tresti bočicu.
- **Nemojte** upotrijebljenu bočicu, štrcaljku ili igle upotrijebiti za još jednu injekciju.
- **Nemojte** dijeliti svoju štrcaljku i igle s drugim osobama.

Cjelokupna doza i broj injekcija

Za primjenu doze lijeka Piasky **mogu biti potrebne do 3 injekcije, koje se daju jedna za drugom.**
Za primjenu cjelokupne doze mogu biti potrebne do 3 bočice lijeka Piasky.

- Vaš liječnik ili ljekarnik reći će Vama ili Vašem njegovatelju koliko Vam je injekcija potrebno i koliko često trebate injicirati lijek.
- **Ako Vam je propisana doza lijeka Piasky od 680 mg, primijenite 2 zasebne injekcije jednu za drugom.**
- **Ako Vam je propisana doza lijeka Piasky od 1020 mg, primijenite 3 zasebne injekcije jednu za drugom.**
- Za svaku injekciju uvijek upotrijebite novu bočicu lijeka Piasky.

- Ako niste sigurni za dozu, pitajte svog liječnika ili ljekarnika.
- Ako nemate dovoljno bočica lijeka Piasky za cjelokupnu dozu, **nemojte** primijeniti samo dio doze. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Pribor potreban za 1 injekciju

Ovaj popis odnosi se na samo jednu injekciju. Prilagodite količinu pribora broju potrebnih injekcija (pogledajte prethodni odlomak „Cjelokupna doza i broj injekcija”).

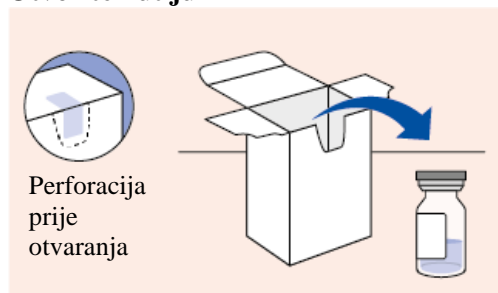
Uključeno u pakiranje:

- 1 bočica lijeka Piasky

Nije uključeno u pakiranje:

- igla za prijenos promjera 18 G sa samo jednim zakošenjem ili standardna igla promjera 21 G
- igla za injiciranje promjera 25 G, 26 G ili 27 G sa sigurnosnim štitnikom; duljina igle treba biti 9 – 13 mm
- štrcaljka volumena 2 ml ili 3 ml
- 2 tupfera natopljena alkoholom (1 za kožu i 1 za bočicu)
- 1 komadić sterilne pamučne vate ili gaze
- 1 mali flaster
- 1 spremnik za odlaganje oštih predmeta ili neprobojan spremnik (pogledajte 43. korak)

Otvorite kutiju



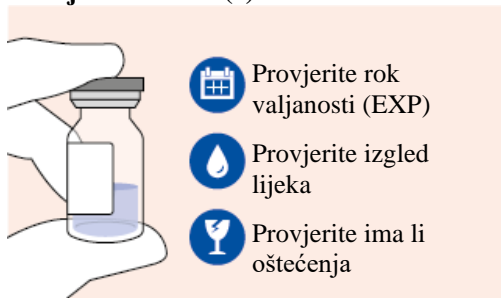
- 1 Izvadite potreban broj kutija s bočicama lijeka Piasky iz hladnjaka. Otvorite kutiju(e) i izvadite bočicu(e).

Provjerite koju Vam je dozu liječnik propisao. Za cjelokupnu dozu mogu biti potrebne do 3 injekcije, primijenjene jedna za drugom. Za primjenu cjelokupne doze mogu Vam biti potrebne do 3 bočice. Uzmite potreban broj bočica.

- 2 Stavite bočice na čistu, ravnu površinu.

- **Nemojte** upotrijebiti bočicu ako je kutija oštećena ili je perforacija na mjestu otvaranja potrgana. Sigurno odložite bočicu u spremnik za odlaganje oštih predmeta (pogledajte 43. korak) i obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Provjerite bočicu(e)



- 3 Provjerite rok valjanosti (EXP) na bočici(ama).
- 4 Provjerite izgled lijeka.
Lijek mora biti bistar do izrazito opalescentan te gotovo bezbojan do smečkastožute boje.
- 5 Provjerite ima li na bočici(ama) kakvih oštećenja, kao što su pukotine ili ogrebotine.
 - **Nemojte** upotrijebiti bočicu ako je istekao rok valjanosti (EXP).
 - **Nemojte** upotrijebiti bočicu ako lijek izgleda mutno, ako je promijenio boju ili sadrži čestice.
 - **Nemojte** upotrijebiti bočicu ako je napukla ili je razbijena.
Ako primijetite bilo što od navedenoga, sigurno odložite bočicu u spremnik za odlaganje oštih predmeta (pogledajte 43. korak) i obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Vrijeme zagrijavanja



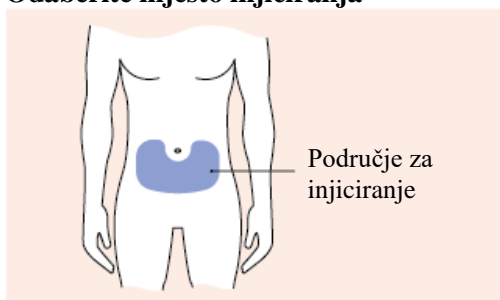
- 6 Ostavite bočicu(e) na čistoj, ravnoj površini 30 minuta, **zaštićenu(e) od izravne sunčeve svjetlosti**. Tako ćete lijeku omogućiti da se ugrije na sobnu temperaturu.
Ako se bočica ne ugrije na sobnu temperaturu, hladan lijek može otežati izvlačenje iz bočice i injiciranje te može uzrokovati nelagodu.
 - **Nemojte** ni na koji način ubrzavati proces zagrijavanja, primjerice grijanjem u mikrovalnoj pećnici, uranjanjem u toplu vodu ili izravnim izlaganjem sunčevoj svjetlosti.
 - **Nemojte** uklanjati zatvarač bočice dok bočica ne postigne sobnu temperaturu.

Prikupite ostali pribor



- 7 Dok se bočica zagrijava na sobnu temperaturu, prikupite ostali pribor.
Ovaj popis odnosi se na samo jednu injekciju. Prilagodite količinu pribora broju potrebnih injekcija.
Napomena: boja pribora može se razlikovati od one prikazane na slikama.
 - 1 igla za prijenos
 - 1 igla za injiciranje sa sigurnosnim štitnikom
 - 1 štrcaljka
 - 2 tufpera natopljena alkoholom – 1 za kožu i 1 za bočicu
 - 1 komadić sterilne pamučne vate ili gaze
 - 1 mali flaster
 - 1 spremnik za odlaganje oštih predmeta

Odaberite mjesto injiciranja

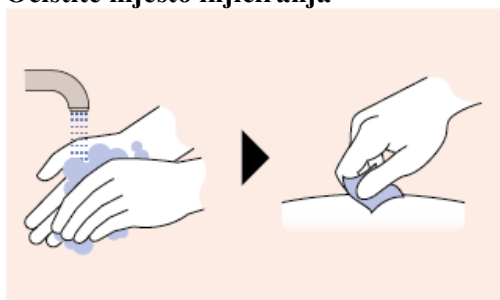


8 Piasky se mora injicirati isključivo u području trbuha (abdomena).

Pripazite da ne primijenite više injekcija zaredom u isto mjesto. Svaku injekciju treba primijeniti najmanje 5 cm od mjesta primjene prethodne injekcije.

- **Nemojte** injicirati u ruku ili bedro.
- **Nemojte** injicirati unutar područja 5 cm oko pupka.
- **Nemojte** injicirati u madeže, ožiljke ni područja na kojima je koža osjetljiva na dodir, prekrivena modricama, crvena, tvrda ili oštećena.

Očistite mjesto injiciranja



9 Operite ruke sapunom i vodom.

10 Očistite mjesto injiciranja tupferom natopljenim alkoholom i pustite da se osuši na zraku.

- **Nemojte** dodirivati očišćeno područje, sušiti ga sušilom za kosu ni puhati u njega.

Očistite vrh bočice

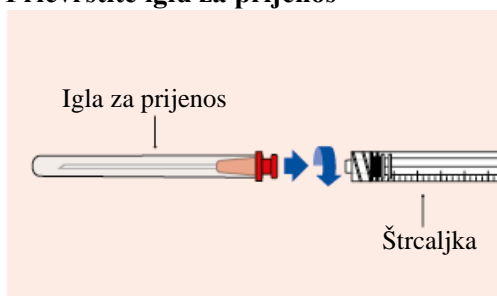


11 Skinite obojenu kapicu s bočice. Bacite obojenu kapicu u spremnik za odlaganje oštih predmeta (pogledajte 43. korak).

12 Očistite gumeni čep drugim tupferom natopljenim alkoholom.

- **Nemojte** dodirivati gumeni čep nakon što ga očistite.

Pričvrstite iglu za prijenos

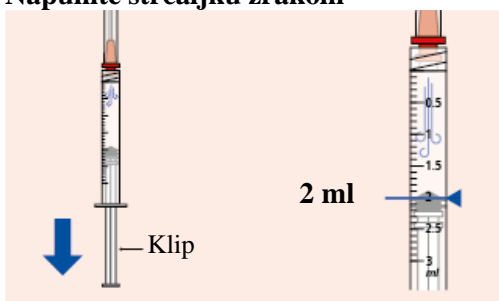


13 Izvadite štrcaljku i iglu za prijenos iz njihova pakiranja.

14 Nataknite i zakrećite iglu za prijenos dok ne bude čvrsto pričvršćena za štrcaljku. Nemojte skidati pokrov s igle.

- **Nemojte** za izvlačenje lijeka upotrijebiti iglu za injiciranje (sa sigurnosnim štitnikom).

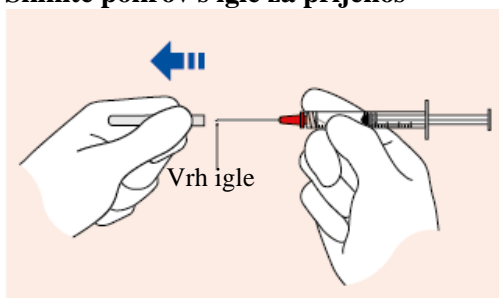
Napunite štrcaljku zrakom



15 Ne skidajući pokrov igle, polako povucite klip i u štrcaljku uvucite zrak do **oznake za 2 ml**.

Napomena: U bočici nema zraka. Injiciranje zraka u bočicu olakšat će izvlačenje lijeka i spriječiti pomicanje klipa.

Skinite pokrov s igle za prijenos

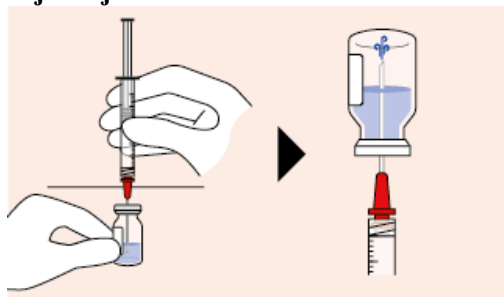


16 Držite štrcaljku za srednji dio (tijelo štrcaljke) i pažljivo povucite pokrov s igle.

17 Odložite pokrov na ravnu površinu. Morat ćete ga vratiti na iglu nakon što uvučete (prenesete) lijek.

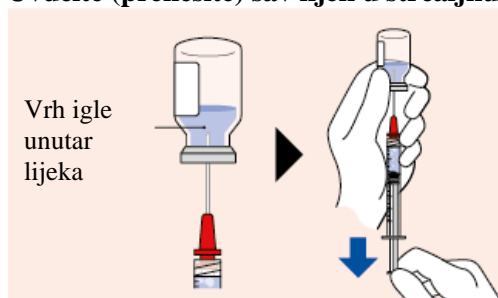
- **Nemojte** baciti pokrov.
- Nakon što skinete pokrov, **nemojte** dodirivati iglu niti dopustiti da igla dotakne bilo koju površinu.

Injicirajte zrak u bočicu



- 18 Držeći bočicu na ravnoj površini uvedite iglu ravno kroz sredinu gumenog čepa.
 - 19 Držeći iglu u bočici preokrenite bočicu.
 - 20 Vrh igle mora biti iznad površine lijeka.
 - 21 Držeći bočicu preokrenutom (bočica je na vrhu), potisnite klip da biste injicirali zrak u bočicu.
 - 22 Prstima pritišćite klip da biste spriječili njegovo pomicanje.
- **Nemojte** injicirati zrak u lijek jer će se tako stvoriti mjehurići u lijeku.

Uvucite (prenesite) sav lijek u štrcaljku

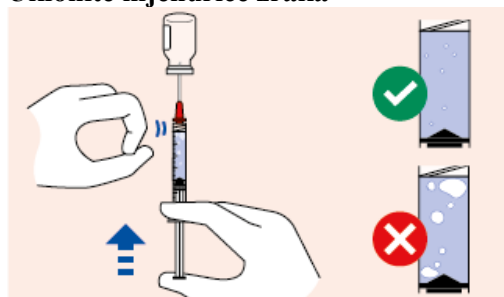


- 23 Povucite iglu prema dolje tako da joj vrh bude uronjen u lijek.
- 24 Polako povlačite klip prema natrag da biste **uvukli (prenijeli) sav lijek** u štrcaljku.

Dok uvlačite lijek u štrcaljku, **vrh igle mora cijelo vrijeme biti uronjen u lijek. Možda ćete morati povući iglu prema dolje** da ne biste uvukli zrak u štrcaljku.

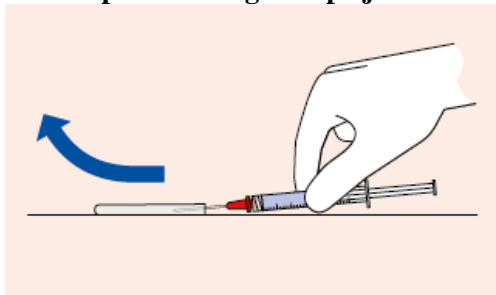
- **Nemojte** potpuno izvući iglu iz bočice.
- **Nemojte** potpuno izvući klip iz štrcaljke.

Uklonite mjehuriće zraka



- 25** Ako u štrcaljki ima mjehurića zraka ili prostora ispunjena zrakom, nježno lupkajte bočni dio štrcaljke prstom dok se mjehurići zraka ne uzdignu na vrh štrcaljke.
- 26** Polako potisnite klip prema gore da se mjehurići zraka vrata u bočicu. Ako pritom u bočicu istisnete i dio lijeka, polako povucite klip prema natrag (ovaj put sporije) da biste u štrcaljku uvukli sav lijek iz bočice (pogledajte 23. i 24. korak).

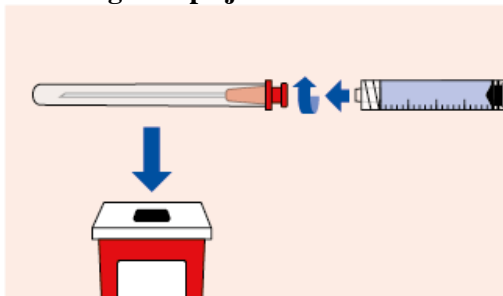
Vratite pokrov na iglu za prijenos



- 27** Odvojite štrcaljku od bočice.
- 28** Služeći se samo jednom rukom uvedite iglu u pokrov koji ste prethodno odložili na ravnu površinu.
- 29** Kad je igla pokrivena, podignite štrcaljku i pritisnite pokrov da se potpuno pričvrsti preko igle.
- **Nemojte** držati pokrov prstima dok u njega uvodite iglu.

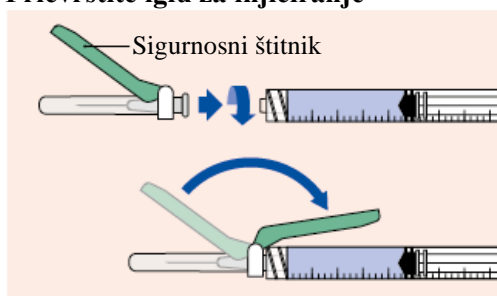
Upozorenje: Nemojte injicirati lijek iglom za prijenos. Igla za prijenos prevelika je za injiciranje lijeka.

Skinite iglu za prijenos



- 30** Držite štrcaljku te odvijte i skinite iglu za prijenos.
- 31** Iglu za prijenos bacite u spremnik za odlaganje oštih predmeta (pogledajte 43. korak).
- **Nemojte** dodirivati vrh štrcaljke nakon što skinete iglu za prijenos.

Pričvrstite iglu za injiciranje

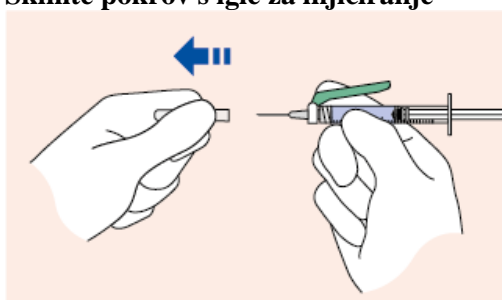


32 Izvadite iglu za injiciranje iz njezina pakiranja.

33 Nataknite i zakrećite iglu za injiciranje dok ne bude čvrsto pričvršćena za štrcaljku.

34 Pomaknite sigurnosni štitnik prema tijelu štrcaljke kako je prikazano na gornjoj slici.

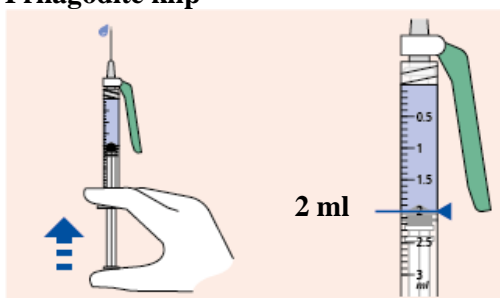
Skinite pokrov s igle za injiciranje



35 Uхватite štrcaljku za srednji dio (tijelo štrcaljke) i pažljivo povucite pokrov s igle.

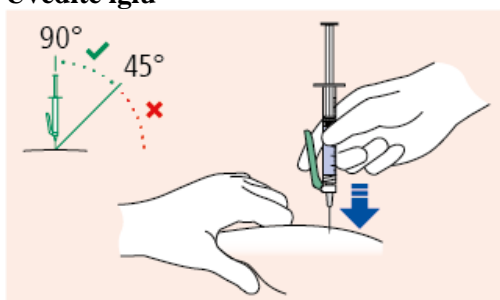
- **Nemojte** zakretati ni savijati pokrov dok ga povlačite.
- **Nemojte** dodirivati iglu niti dopustiti da dotakne bilo koju drugu površinu nakon što skinete pokrov s igle.
- **Nemojte** vraćati pokrov na iglu nakon što ga skinete jer biste tako mogli oštetiti iglu.
- **Nemojte** upotrijebiti štrcaljku ako je pala na pod ili je oštećena.

Prilagodite klip



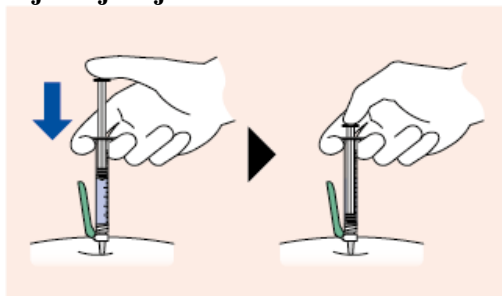
36 Polako potisnite klip do oznake za 2 ml.

Uvedite iglu



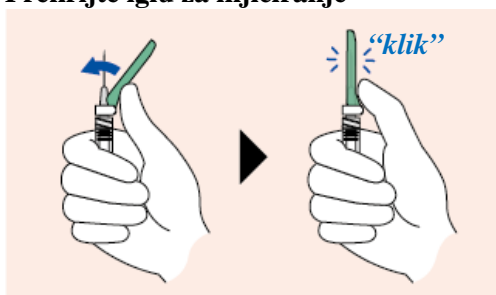
- 37** Jednom rukom uhvatite područje očišćene kože u nabor.
- 38** Drugom rukom uhvatite štrcaljku za srednji dio (tijelo) pod kutom od 45° do 90° u odnosu na kožu.
- 39** Brzim pokretom uvedite iglu cijelom duljinom u nabor kože.
- **Nemojte** držati ni gurati klip dok uvodite iglu.

Injicirajte lijek



- 40** Polako potisnite klip do kraja kako biste injicirali sav lijek.
- 41** Otpustite nabor kože i izvadite iglu.

Prekrijte iglu za injiciranje



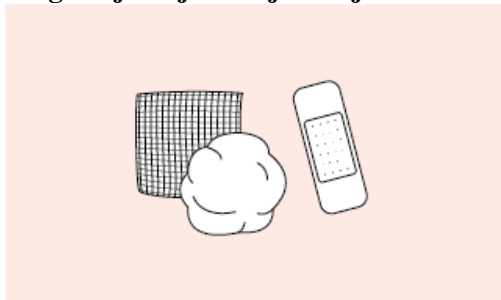
- 42** Nakon injiciranja palcem pritisnite sigurnosni štitnik preko igle **dok ne čujete ili osjetite „klik”**. Ako ne čujete „klik”, provjerite je li sigurnosni štitnik potpuno prekrpio iglu.
- **Nemojte** vraćati originalni pokrov na iglu.
 - **Nemojte** se služiti objema rukama da biste prekrili iglu.
 - **Nemojte** skidati iglu sa štrcaljke.

Odložite štrcaljku i bočicu



- 43** Upotrijebljenu bočicu lijeka Piasky, štrcaljku, igle te ostali pribor odložite u spremnik za odlaganje oštih predmeta odmah nakon uporabe.
- **Nemojte** baciti skinute igle, štrcaljku i bočicu u kućni otpad.
 - **Nemojte** pokušavati rastaviti štrcaljku.

Pregledajte mjesto injiciranja



- 44** Na mjestu injiciranja može se pojaviti mala količina krvi ili lijeka. Možete pritisnuti komadić pamučne vate ili gaze na mjesto injiciranja dok krvarenje ne prestane. Ukoliko je potrebno, prekrijte mjesto injiciranja malim flasterom. Ako krvarenje ne prestane, obratite se svom liječniku.

Injiciranje je sada gotovo.

- **Nemojte** trljati ni masirati područje gdje ste injicirali lijek.

Druga ili treća injekcija

Ako Vam je propisana doza od 2 ili 3 injekcije koje se daju jedna za drugom, ponovite postupak počevši od 8. koraka s novom bočicom lijeka Piasky i novim priborom. Za primjenu cjelokupne doze mogu Vam biti potrebne do 3 bočice. Pazite da sljedeću injekciju ne primijenite u isto mjesto kao i prethodnu.

Odlaganje štrcaljki i bočica



Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad.

Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Kad napunite spremnik, obvezno ga zbrinite u skladu s uputama liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika.