

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Piasky 340 mg injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 2 ml injekčná liekovka obsahuje 340 mg krovalimabu.

Každý ml injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 170 mg krovalimabu.

Krovalimab je humanizovaná monoklonálna protilátka vyrobená technológiou rekombinantnej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka (*Chinese hamster ovary*, CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Číry až silno opalescenčný a takmer bezfarebný až hnedožltý roztok. Roztok má pH približne 5,8 a osmolalitu približne 297 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Piasky v monoterapii je indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických pacientov vo veku 12 rokov alebo starších, s telesnou hmotnosťou 40 kg a viac, s paroxyzmálnou nočnou hemoglobínúriou (PNH):

- U pacientov s hemolýzou s klinickým (klinickými) príznakom (príznakmi) svedčiacim (svedčiacimi) o vysokej aktivite ochorenia.
- U pacientov, ktorí sú klinicky stabilní po tom, ako boli liečení inhibítorom C5 zložky komplementu počas aspoň 6 predchádzajúcich mesiacov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou hematologických porúch.

Dávkovanie

Odporúčaná dávkovacia schéma pozostáva z jednej nasycovacej dávky podanej intravenóznou infúziou (v 1. deň), po ktorej nasledujú štyri ďalšie nasycovacie dávky podané subkutánnou injekciou raz za týždeň (na 2., 8., 15. a 22. deň). Prvá udržiavacia dávka sa podá na 29. deň a potom sa podáva raz za 4 týždne subkutánnou injekciou. Dávky sa majú podávať na základe telesnej hmotnosti pacienta, ako je uvedené v tabuľke 1.

Pacientom, ktorí prechádzajú z liečby iným inhibítorom komplementu, sa má prvá intravenózna nasycovacia dávka lieku Piasky podať v čase ďalšieho plánovaného podania inhibítora komplementu (ďalšie informácie týkajúce sa prechodu z liečby jedným inhibítorom C5 zložky komplementu na iný iný inhibítor C5 zložky komplementu, pozri časť 4.4). Podávanie ďalších subkutánnych nasycovacích dávok a udržiavacích dávok lieku Piasky bude nasledovať podľa schémy uvedenej v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Dávkovacia schéma lieku Piasky založená na telesnej hmotnosti

Telesná hmotnosť	≥ 40 kg až < 100 kg	≥ 100 kg
Nasycovacia dávka		
1. deň	1 000 mg (intravenózne)	1 500 mg (intravenózne)
2., 8., 15., 22. deň	340 mg (subkutánne)	340 mg (subkutánne)
Udržiavacia dávka		
29. deň a potom Q4W ^a	680 mg (subkutánne)	1 020 mg (subkutánne)

^a Q4W=raz za 4 týždne

Dávkovacia schéma sa môže príležitostne pozmeniť tak, že sa dávka podá do 2 dní odo dňa plánovaného podania (okrem 1. dňa a 2. dňa). Ak k tomu dôjde, nasledujúca dávka sa má podať podľa zvyčajnej schémy.

Dĺžka trvania liečby

Piasky je určený na dlhodobú liečbu, pokiaľ klinický stav pacienta nevyžaduje ukončenie liečby týmto liekom (pozri časť 4.4).

Oneskorené alebo vynechané dávky

Ak sa celá plánovaná dávka alebo časť plánovanej dávky lieku Piasky vynechá, vynechaná dávka alebo zvyšok plánovanej dávky sa má podať čo najskôr, ako je to možné, pred dňom podania ďalšej plánovanej dávky. Ďalšia dávka má byť potom podaná vo zvyčajný deň podania plánovanej dávky. Nemajú sa podať dve dávky ani väčšia než predpísaná dávka v rovnaký deň, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Úpravy dávky

Úprava udržiavacej dávky je potrebná, ak sa telesná hmotnosť pacienta v priebehu liečby zmení o 10 % alebo viac, pričom bude stabilne vyššia alebo nižšia ako 100 kg (odporúčanú dávku si pozrite v tabuľke 1). Z tohto dôvodu má byť telesná hmotnosť pacienta v priebehu liečby vhodným spôsobom pravidelne kontrolovaná.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky, hoci skúsenosti s krovlimabom u starších pacientov v klinických štúdiách sú obmedzené (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky. Krovalimab nebol skúmaný u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene a nie je možné uviesť odporúčanie na dávkovanie (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov vo veku 12 rokov alebo starších a s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg nie je potrebná žiadna úprava dávky krovalimabu. Bezpečnosť a účinnosť krovalimabu u detí mladších ako 12 rokov a detí s telesnou hmotnosťou < 40 kg neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Piasky sa podáva vo forme intravenózne infúzie (prvá dávka) a vo forme subkutánnej injekcie (nasledujúce dávky).

Intravenózne podanie

Piasky sa má pripraviť na intravenózne podanie pomocou náležitej aseptickkej metódy. Zdravotnícky pracovník musí Piasky zriediť a podávať vo forme intravenózne infúzie trvajúcej 60 minút \pm 10 minút (1 000 mg) alebo 90 minút \pm 10 minút (1 500 mg). Piasky sa nemá podávať vo forme intravenózne pretlakovej infúzie (tzv. i.v. push) ani bolusovej injekcie.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Ak u pacienta vznikne reakcia súvisiaca s infúziou, podávanie infúzie krovalimabu sa môže spomaliť alebo prerušiť. Ak sa u pacienta vyskytne závažná reakcia z precitlivenosti, podávanie infúzie sa má ihneď ukončiť (pozri časť 4.4).

Subkutánne podávanie

Piasky sa musí používať neriedený a má sa pripraviť pomocou náležitej aseptickkej metódy. Odporúča sa podávať injekciu lieku Piasky do brucha. Miesta vpichu v oblasti brucha sa majú striedať pri každej injekcii. Injekcie sa nikdy nemajú podať do materských znamienok, jaziev ani do miest, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená, stvrdnutá alebo porušená.

Podávanie samotným pacientom a/alebo opatrovateľom

Po riadnom zaškolení v technike podávania subkutánnej injekcie si pacient môže podávať liek Piasky sám alebo mu Piasky môže podávať opatrovateľ, a to bez dohľadu zdravotníckeho pracovníka, ak ošetrojúci lekár rozhodne, že je to vhodné.

Podrobné pokyny na podávanie lieku Piasky sú uvedené na konci písomnej informácie pre používateľa.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s nevylicenou infekciou spôsobenou baktériou *Neisseria meningitidis*.
- Pacienti, ktorí v súčasnosti nie sú zaočkovaní proti *Neisseria meningitidis*, iba ak by dostávali profylaktickú liečbu vhodnými antibiotikami počas 2 týždňov po zaočkovaní (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Závažná meningokoková infekcia

Vzhľadom na mechanizmu účinku krovallimabu môže jeho použitie zvýšiť citlivosť pacienta na meningokokové infekcie (septikémiu a/alebo meningitídu). U pacientov liečených inhibítormi terminálnej (lytickej) fázy komplementovej kaskády boli hlásené prípady závažných alebo smrteľných meningokokových infekcií/meningokokovej sepsy, ktoré sú známym skupinovým účinkom (*class effect*) týchto inhibítorov.

Meningokoková infekcia sa môže rýchlo stať život ohrozujúcou alebo smrteľnou, ak sa včas nerozpozná a nelieči. Aby sa znížilo riziko vzniku infekcie, všetci pacienti musia byť zaočkovaní tetravalentnou meningokokovou očkovačou látkou aspoň 2 týždne pred podaním prvej dávky krovallimabu. Ak je u nezaočkovaného pacienta indikovaná okamžitá liečba krovallimabom, požadovaná očkovačá látka sa musí podať čo najskôr a pacienti sa majú profylakticky podávať antibiotiká od začiatku liečby krovallimabom a počas 2 týždňov po zaočkovaní. Odporúča sa podať očkovačie látky proti meningokokom séro skupín A, C, Y, W a B, ak sú k dispozícii, aby sa zabránilo infekciám spôsobeným týmito bežnými patogénnymi séro skupinami. Pacienti musia byť preočkovaní v súlade s aktuálne platnými národnými odporúčaniami pre očkovanie. Ak pacient prechádza z liečby iným inhibítorom terminálnej fázy komplementovej kaskády, lekár si má overiť, či u neho nie je potrebné preočkovanie proti meningokokom v súlade s aktuálne platnými národnými odporúčaniami pre očkovanie. Očkovanie môže spôsobiť ďalšiu aktiváciu komplementového systému. V dôsledku toho u pacientov s ochoreniami sprostredkovanými komplementom vrátane PNH môže dôjsť k prechodnému zhoršeniu prejavov a príznakov základného ochorenia, napríklad hemolýzy. Preto sa má u pacientov pozorne sledovať prípadný výskyt príznakov ochorenia po odporúčanom očkovaní.

Očkovanie nemusí postačovať na prevenciu meningokokovej infekcie. Je potrebné zvážiť profylaktické používanie antibakteriálnych látok podľa národných odporúčaní. U všetkých pacientov sa má sledovať výskyt včasných prejavov meningokokovej infekcie, majú byť okamžite vyšetrení, ak je podozrenie na infekciu, a v prípade potreby liečení vhodnými antibiotikami. Pacienti musia byť informovaní o týchto prejavoch a príznakoch a o tom, ako majú postupovať pri vyhľadaní okamžitej lekárskej pomoci. Lekári sa musia s pacientmi porozprávať o prínosoch a rizikách liečby liekom Piasky a poskytnúť im príručku pre pacienta/opatrovateľa a kartu pacienta.

Ďalšie systémové infekcie

Vzhľadom na mechanizmus účinku sa krovallimab musí podávať s opatrnosťou pacientom s aktívnymi systémovými infekciami. Pacienti môžu mať zvýšenú citlivosť na infekcie, najmä na infekcie spôsobené baktériami rodu *Neisseria* a inými opuzdrenými baktériami. Očkovanie zamerané na prevenciu infekcií spôsobených *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) sa má vykonať v súlade s národnými odporúčaniami.

Ak je podľa národných odporúčaní očkovanie zamerané na prevenciu infekcií spôsobených *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) povinné, má sa vykonať aspoň 2 týždne pred podaním prvej dávky krovallimabu. Ak je u nezaočkovaného pacienta indikovaná okamžitá liečba krovallimabom, požadovaná očkovačá látka sa musí podať čo najskôr a pacienti sa majú profylakticky podávať antibiotiká od začiatku liečby krovallimabom a počas 2 týždňov po zaočkovaní alebo ešte dlhšie, ak to vyžadujú národné štandardné postupy.

Ak sa Piasky podáva pacientom s aktívnymi systémovými infekciami, u pacientov je potrebné pozorne sledovať výskyt prípadných prejavov a príznakov zhoršujúcej sa infekcie. Pacienti boli vylúčení z klinických štúdií s krovlimabom, ak mali akúkoľvek aktívnu systémovú bakteriálnu, vírusovú alebo mykotickú infekciu počas 14 dní pred začiatkom liečby.

Pacientom majú byť poskytnuté informácie z písomnej informácie pre používateľa, aby sa zvýšilo ich povedomie o prejavoch a príznakoch možných závažných infekcií.

Imunokomplexové reakcie III. typu

U pacientov, ktorí prechádzajú z jedného inhibítora komplementu na druhý inhibítor komplementu, ktoré sa viažu na odlišné epitopy, dochádza k tvorbe imunokomplexov (pozri časť 4.5). U niektorých pacientov môže tvorba týchto komplexov viesť k reakciám III. typu sprostredkovaným imunokomplexmi, označovaným aj ako imunokomplexové reakcie III. typu. Pacienti, ktorí nikdy predtým neboli liečení inhibítorom C5 alebo pacienti, u ktorých sa predtým podávaný inhibítor C5 odstránil z organizmu (t. j. od poslednej dávky uplynulo aspoň 5,5 polčasu predchádzajúcej liečby), nie sú vystavení riziku vzniku imunokomplexových reakcií III. typu. V klinických štúdiách s krovlimabom boli v rámci nežiaducich udalostí hlásené reakcie III. typu sprostredkované imunokomplexmi (pozri časť 4.8).

Prejavy a príznaky imunokomplexových reakcií III. typu pozorované v klinických štúdiách boli artralgia a iné poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva, vyrážka a iné poruchy kože a podkožného tkaniva, pyrexia, asténia/únava, gastrointestinálne ťažkosti, bolesť hlavy a axonálna neuropatia. Imunokomplexové reakcie III. typu sa môžu prejavovať aj ako renálne abnormality, ale počas klinických štúdií s krovlimabom neboli pozorované.

Vzhľadom na čas do nástupu imunokomplexových reakcií III. typu pozorovaných v klinických štúdiách sa odporúča sledovať pacientov počas prvých 30 dní po prechode z liečby ekulizumabom na liečbu krovlimabom (alebo naopak) z dôvodu možného výskytu príznakov imunokomplexových reakcií III. typu. Pri miernych alebo stredne závažných imunokomplexových reakciách III. typu sa môže zväziť podávanie symptomatickej liečby (napr. topických kortikosteroidov, antihistaminík, antipyretík a/alebo analgetík). Pri závažných reakciách sa môže začať liečba perorálnymi alebo systémovými kortikosteroidmi s následným postupným znižovaním ich dávky podľa klinického stavu pacienta.

Reakcie súvisiace s infúziou a reakcie súvisiace s podávaním injekcie

Podávanie krovlimabu môže spôsobiť reakcie súvisiace s infúziou alebo reakcie súvisiace s podávaním injekcie, v závislosti od cesty podávania. Môžu zahŕňať alergické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaxie), ale aj celý rad iných príznakov, napríklad bolesť hlavy alebo bolesť svalov.

V prípade závažnej reakcie súvisiacej s infúziou po intravenóznom podaní lieku Piasky sa má liečba prerušiť a má sa podať vhodná medikamentózna liečba. V prípade závažnej reakcie súvisiacej s podávaním injekcie po subkutánnom podaní alebo pri výskyte závažnej alergickej reakcie po intravenóznom alebo subkutánnom podaní majú pacienti/opatrovatelia vyhľadať okamžitú lekársku pomoc a pacientom má byť podaná vhodná medikamentózna liečba. Pacienti si majú u svojho lekára overiť, či môžu pokračovať v liečbe liekom Piasky.

Závažná hemolýza po ukončení liečby u pacientov s PNH

V prípade ukončenia liečby liekom Piasky sa u pacientov, ktorí neprechádzajú na inú liečbu PNH, musí pozorne sledovať výskyt prípadných prejavov a príznakov závažnej intravaskulárnej hemolýzy, identifikovanej prostredníctvom zvýšenej hladiny laktátdehydrogenázy (LDH) spolu s náhlym zmenšením veľkosti patologického PNH klonu alebo znížením hladiny hemoglobínu, alebo opätovného objavenia sa príznakov ako únava, hemoglobinúria, bolesť brucha, dýchavičnosť (dyspnoe), závažné nežiaduce cievne príhody (vrátane trombózy), dysfágia alebo erektilná dysfunkcia. Ak sa po ukončení liečby vyskytnú prejavy a príznaky hemolýzy vrátane zvýšenej hladiny LDH, má sa zvážiť opätovné začatie vhodnej liečby.

Imunogenicita vedúca k strate expozície a účinnosti

U pacientov sa môžu vytvoriť protilátky proti lieku (*anti-drug antibodies*, ADA), ktoré môžu ovplyvňovať expozíciu krovlimabu. Tvorba ADA môže viesť k strate expozície krovlimabu, ktorá následne môže viesť k strate účinnosti krovlimabu. Strata účinnosti a strata expozície v dôsledku tvorby ADA bola pozorovaná u pacientov liečených krovlimabom v klinických štúdiách. U pacientov sa má rutinne sledovať výskyt klinických prejavov straty expozície a účinnosti vrátane závažnej intravaskulárnej hemolýzy. V prípade pretrvávajúcej závažnej intravaskulárnej hemolýzy napriek dodržiavaniu liečby krovlimabom majú byť pacienti promptne vyšetrení, aby sa stanovila jej príčina, a do úvahy sa má vziať možnosť tvorby ADA vedúcej k strate expozície a účinnosti. Majú sa zhodnotiť prínosy a riziká pokračujúcej liečby krovlimabom a má sa zvážiť prechod na alternatívnu liečbu. Pacientom/opatrovateľom sa má odporučiť, aby vyhľadali okamžitú lekársku pomoc, ak sa u pacienta vyskytnú prejavy zhoršujúcej sa PNH. Pozri časti 4.8 a 5.1.

4.5 Liekové a iné interakcie

Krovlimab a iné inhibítory C5 sa viažu na odlišné epitopy na C5, a preto sa môžu tvoriť imunokomplexy pozostávajúce z protilátok spojených s C5, keď sú obidva lieky prítomné v cirkulácii. Tieto imunokomplexy, označované aj ako komplexy liek-cieľová štruktúra-liek (*drug-target-drug complexes*, DTDC), môžu pozostávať z jednej alebo viacerých molekúl C5 naviazaných na krovlimab aj na iný inhibítor C5, a predpokladá sa, že sa odstránia z organizmu približne do 8 týždňov (v prípade ekulizumabu). Imunokomplexy sa môžu odstrániť z organizmu po ešte dlhšej dobe v prípade prechodu z inhibítorov C5 s predĺženým polčasom, akým je ravulizumab. U niektorých pacientov tvorba týchto komplexov vedie k imunokomplexovým reakciám III. typu (pozri časti 4.4 a 4.8). U pacientov, ktorí prechádzajú z liečby iným inhibítorom C5, je pozorované prechodné zvýšenie klírensu spôsobené tvorbou imunokomplexov, čo vedie k rýchlejšej eliminácii krovlimabu. Toto prechodné zvýšenie klírensu však nie je klinicky významné a nevyžaduje úpravu dávky u pacientov, ktorí prechádzajú z liečby iným inhibítorom C5.

Neuskutočnili sa žiadne špecifické interakčné štúdie.

Neočakávajú sa farmakokinetické interakcie medzi krovlimabom a inými liekmi, ktoré ovplyvňujú aktivitu enzýmov cytochrómu P450 (CYP) metabolizujúcich lieky, keďže imunoglobulín G (IgG) sa z organizmu vylučujú inými cestami ako malé molekuly.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití krovlimabu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Je známe, že ľudský IgG prechádza placentou po prvom trimestri gravidity. Vzhľadom na mechanizmus účinku môže krovlimab potenciálne spôsobiť inhibíciu terminálnej fázy komplementovej kaskády v krvnom obehovom plodu.

Preto sa použitie lieku Piasky u gravidných žien môže zväziť, ak si klinický stav ženy vyžaduje liečbu kroválímabom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kroválímab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je známe, že ľudský IgG1 sa vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u dojčeného dieťaťa nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu liekom Piasky sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o vplyve kroválímabu na ľudskú fertilitu. Údaje o zvieratách zo štúdií toxicity po opakovanom podávaní nepreukázali žiadny vplyv na samčie alebo samičie reprodukčné orgány (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Piasky nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie boli reakcia III. typu sprostredkovaná imunokomplexmi (18,9 % u pacientov, ktorí prešli z liečby iným inhibítorom C5 na kroválímab), infekcia horných dýchacích ciest (18,6 %), pyrexia (13,5 %), bolesť hlavy (10,9 %) a reakcia súvisiaca s infúziou (10,2 %). Najčastejšie pozorované závažné nežiaduce reakcie boli reakcia III. typu sprostredkovaná imunokomplexmi (4,0 % u pacientov, ktorí prešli z liečby iným inhibítorom C5 na kroválímab) a pneumónia (1,5 %).

Výsledky týkajúce sa bezpečnosti získané u 44 pacientov v štúdiu COMPOSER, v ktorej bol medián trvania liečby 4,69 roka (rozmedzie: 0,4 – 6,3 roka), neodhalili žiadne ďalšie obavy týkajúce sa bezpečnosti v súvislosti s dlhodobým používaním kroválímabu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť kroválímabu u pacientov s PNH bola hodnotená v troch štúdiách fázy III - COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311) a COMMODORE 1 (BO42161) a v jednej štúdiu fázy I/II (COMPOSER, BP39144).

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené v súvislosti s použitím kroválímabu v súhrnnej analýze 393 pacientov zaradených do štúdií fázy III, pokiaľ nie je uvedené inak. Medián trvania liečby kroválímabom na základe súhrnnej analýzy 393 pacientov bol 64 týždňov (rozmedzie: 0,1 – 136,4 týždňa).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. Zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu je založená na nasledujúcej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). V rámci každej kategórie frekvencie sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Súhrn nežiaducich reakcií vyskytujúcich sa u pacientov liečených liekom Piasky

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduca reakcia (MedDRA)	Kategória frekvencie
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest	Veľmi časté
	Infekcia močových ciest	Časté
	Nazofaryngitída	
	Pneumónia	
	Sepsa	Menej časté
	Septický šok	
	Bakterémia	
	Pyelonefritída	
	Infekcia dýchacích ciest	
Poruchy imunitného systému	Reakcia III. typu sprostredkovaná imunokomplexmi*	Veľmi časté
	Precitlivenosť	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha	Časté
	Hnačka	
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Veľmi časté
	Asténia	Časté
	Únava	
	Reakcia v mieste podania injekcie	Menej časté

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduca reakcia (MedDRA)	Kategória frekvencie
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcia súvisiaca s infúziou	Veľmi časté
	Reakcia súvisiaca s podávaním injekcie	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Časté

*Reakcia III. typu sprostredkovaná imunokomplexmi (označovaná aj ako imunokomplexová reakcia III. typu) sa obmedzuje na pacientov, ktorí prechádzajú z liečby iným inhibítorom C5 na krovalimab alebo z liečby krovalimabom na iný inhibítor C5. Frekvencia výskytu imunokomplexových reakcií III. typu je hlásená pre podskupinu N = 201 pacientov, ktorí prešli z liečby iným inhibítorom C5 na krovalimab, pričom miera incidencie je vypočítaná s použitím týchto N = 201 pacientov ako denominátorom. Pozri nižšie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Imunokomplexové reakcie III. typu (pozri časti 4.4 a 4.5)

V štúdiách fázy III sa imunokomplexová reakcia III. typu (hlásená ako reakcia III. typu sprostredkovaná imunokomplexmi) vyskytla u 19,4 % (39 z 201) pacientov, ktorí prešli z liečby ekulizumabom alebo ravulizumabom na liečbu krovalimabom. U 2 pacientov z týchto 39 pacientov sa vyskytla druhá imunokomplexová reakcia III. typu po ukončení liečby krovalimabom a prechode na liečbu ravulizumabom. Najčastejšie hlásené prejavy a príznaky boli artralgia a vyrážka a ďalšie hlásené príznaky zahŕňajú pyrexiu, bolesť hlavy, myalgiu, bolesť brucha, asténiu/únavu a axonálnu neuropatiu. Medián času do nástupu imunokomplexovej reakcie III. typu u pacientov, ktorí prešli z liečby ekulizumabom alebo ravulizumabom na krovalimab, bol 1,6 týždňa (rozmedzie: 0,7 – 4,4 týždňa), pričom u 5,1 % pacientov (2 z 39) sa vyskytla imunokomplexová reakcia III. typu s časom nástupu dlhším ako 4 týždne. Väčšina prípadov imunokomplexovej reakcie III. typu bola prechodná s mediánom trvania 1,7 týždňa (rozmedzie: 0,4 – 34,1 týždňa). U väčšiny pacientov sa vyskytla udalosť 1. alebo 2. stupňa závažnosti (23 z 39 pacientov), pričom udalosti 3. stupňa postihli 8 % (16 z 39) pacientov liečených krovalimabom, ktorí prešli z liečby ekulizumabom alebo ravulizumabom. Väčšina udalostí odznela bez potreby zmeny skúšanej liečby krovalimabom.

V štúdiu COMPOSER bola u 2 pacientov z 26 pacientov, ktorí prešli z liečby ekulizumabom na krovalimab, jednotlivito hlásená 1 imunokomplexová reakcia III. typu ako nežiaduca reakcia. Tieto udalosti boli mierne/stredne závažné a nepovažovali sa za závažné. U jedného ďalšieho pacienta vznikla mierna imunokomplexová reakcia III. typu po ukončení liečby krovalimabom a prechode na liečbu iným inhibítorom C5.

Imunogenicita

V rámci dvoch randomizovaných štúdií fázy III (COMMODORE 1 a COMMODORE 2) a jednej klinickej štúdie fázy III s jednou liečebnou skupinou (COMMODORE 3) bolo možné vyhodnotiť stav protilátok proti lieku (*anti-drug antibodies*, ADA) u 392 pacientov. U 118 (30,1 %) z týchto 392 pacientov sa zistila prítomnosť ADA. Medzi pacientmi, u ktorých sa zistili ADA, a pacientmi, u ktorých sa ADA nezistili, sa nepozorovali rozdiely vo výskyte nežiaducich reakcií typicky spojených s imunogenicitou (akými sú reakcie súvisiace s infúziou, reakcie súvisiace s podávaním injekcie alebo precitlivenosť) (pozri časť 5.1).

Imunogenicita vedúca k strate expozície a účinnosti

U pacientov sa môžu vytvoriť ADA, ktoré môžu ovplyvňovať expozíciu krovlimabom. U 23 pacientov (5,9 %) z 392 pacientov, u ktorých sa hodnotil stav ADA, bola pozorovaná čiastočná alebo úplná strata expozície súvisiaca s tvorbou ADA; u 17 (4,3 %) z týchto 23 pacientov došlo k strate farmakologickej aktivity vyskytujúcej sa súčasne so stratou expozície a so stratou účinnosti prejavujúcou sa ako pretrvávajúca strata kontroly nad hemolýzou u 7 pacientov (1,8 %).

V prípade klinických prejavov straty účinnosti má byť pacient promptne vyšetrený lekárom (pozri časť 4.4).

Reakcie súvisiace s infúziou a reakcie súvisiace s podávaním injekcie

V rámci štúdií fázy III sa u 10,2 % pacientov, ktorí boli liečení krovlimabom, vyskytla reakcia súvisiaca s infúziou. Najčastejšie hlásené prejavy a príznaky boli bolesť hlavy (7,1 %), vyrážka (0,8 %), závrat (0,8 %), bolesť brucha (0,5 %), erytém (0,5 %), nauzea (0,5 %), pyrexia (0,5 %) a parestézia (0,3 %). Všetky hlásené udalosti boli 1. – 2. stupňa závažnosti.

V rámci štúdií fázy III sa u 8,4 % pacientov, ktorí boli liečení krovlimabom, vyskytla reakcia súvisiaca s podávaním injekcie. Najčastejšie hlásené prejavy a príznaky boli bolesť hlavy (2,5 %), erytém v mieste podania injekcie (1,0 %), bolesť v mieste podania injekcie (1,0 %) a vyrážka v mieste podania injekcie (1,0 %). Väčšina udalostí bola 1. – 2. stupňa závažnosti.

Infekcie spôsobené opuzdrenými baktériami

Vzhľadom na mechanizmus účinku môže použitie krovlimabom potenciálne zvýšiť riziko vzniku infekcií, najmä infekcií spôsobených opuzdrenými baktériami vrátane baktérií *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* typov A, C, W, Y a B a *Haemophilus influenzae* (pozri časti 4.4).

V rámci štúdií fázy III boli ako infekcie spôsobené opuzdrenými baktériami hlásené infekcia baktériou *Klebsiella pneumoniae*, infekcia baktériou rodu *Klebsiella* (bližšie neurčená), infekcia baktériou *Haemophilus influenzae* a infekcia baktériou *Neisseria subflava*, pričom posledná menovaná spôsobila u pacienta bakterémiu považovanú za nežiaducu udalosť.

Pediatrická populácia

U 12 pediatrických pacientov s PNH a s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg (vo veku 13 – 17 rokov), ktorí boli zahrnutí do štúdií COMMODORE 1, COMMODORE 2 a COMMODORE 3, bol bezpečnostný profil podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému u dospelých pacientov s PNH. Nežiaduce reakcie súvisiace s krovlimabom, ktoré boli hlásené u pediatrických pacientov s PNH, sú infekcia horných dýchacích ciest (16,7 %), infekcia močových ciest (16,7 %), únava (16,7 %), pyrexia (16,7 %), bolesť hlavy (8,3 %), reakcia súvisiaca s infúziou (8,3 %) a reakcia súvisiaca s podávaním injekcie (8,3 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa má u pacientov pozorne sledovať výskyt prejavov a príznakov nežiaducich reakcií a v prípade potreby začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory komplementu, ATC kód: L04AJ07

Mechanizmus účinku

Krovalimab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka podtriedy imunoglobulín G1 (IgG1), ktorá sa s vysokou afinitou špecificky viaže na C5 zložku komplementového systému, čím inhibuje jej štiepenie na fragmenty C5a a C5b, a tak zabraňuje tvorbe komplexu atakujúceho membrány (*membrane attack complex*, MAC). Krovalimab spôsobuje inhibíciu terminálnej (lytickej) fázy komplementovej kaskády. U pacientov s PNH krovalimab inhibuje intravaskulárnu hemolýzu sprostredkovanú terminálnym komplexom komplementu.

Farmakodynamické účinky

V klinických štúdiách s pacientmi s PNH bola po liečbe krovalimabom pozorovaná od koncentrácie závislá inhibícia terminálnej fázy komplementovej kaskády. Inhibícia terminálnej fázy komplementovej kaskády (hodnota CH50 [celkovej hemolytickej aktivity komplementu] stanovená pomocou lipozómovej imunoanalýzy [*Liposome Immunoassay*, LIA]) bola dosiahnutá ihneď po skončení úvodnej infúzie krovalimabu a spravidla pretrvávala počas celého obdobia liečby krovalimabom. Podobne, priemerná koncentrácia voľnej (neviazanej) C5 zložky klesla na nízku hodnotu (< 0,0001 g/l) v porovnaní s východiskovou hodnotou (t. j. pred začiatkom skúšanej liečby) a zostala nízka počas celého obdobia liečby.

Hladiny voľnej C5 zložky a CH50 boli podobné medzi pediatrickými a dospelými pacientmi liečenými krovalimabom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť krovalimabu u pacientov s PNH boli hodnotené v štúdiu noninferiority fázy III (COMMODORE 2, BO42162) a podporené klinickými údajmi získanými v dvoch ďalších štúdiách fázy III (COMMODORE 3, YO42311 a COMMODORE 1, BO42161).

Vo všetkých štúdiách fázy III sa vyžadovalo, aby boli pacienti zaočkovaní proti *Neisseria meningitidis* buď počas 3 rokov pred začiatkom liečby, alebo počas 7 dní po začatí liečby krovalimabom. Pacientom zaočkovaným počas 2 týždňov pred začiatkom liečby krovalimabom alebo po začatí skúšanej liečby boli profylakticky podávané vhodné antibiotiká od začiatku liečby liekom Piasky a počas aspoň 2 týždňov po zaočkovaní (upozornenia a opatrenia týkajúce sa závažnej meningokokovej infekcie, pozri časť 4.4). Pacienti, ktorí mali v anamnéze infekciu baktériou *Neisseria meningitidis* vyskytujúcu sa v období 6 mesiacov pred skrúingom a až do podania prvej dávky skúšaného lieku, boli zo štúdií vylúčení.

Pacienti boli zo štúdií vylúčení, aj ak mali v anamnéze alogénnu transplantáciu kostnej drene.

V štúdiách fázy III sa krovalimab podával v súlade s odporúčanou dávkou uvedenou v časti 4.2. Povoľené bolo intravenózne podávanie záchranných 340 mg dávok krovalimabu podľa úsudku skúšajúcich lekárov, ak sa u pacienta vyskytli prejavy a príznaky PNH; avšak tieto štúdie neboli navrhnuté tak, aby zhodnotili vplyv podávania záchranných dávok na účinnosť krovalimabu. Ekulizumab sa podával podľa lokálne platných preskripčných informácií, alebo ak v krajine nebol dostupný komerčný ekulizumab (COMMODORE 2), tak sa ekulizumab v dávke 600 mg podával intravenózne raz za týždeň počas prvých 4 týždňov a následne sa podávala 900 mg dávka raz za 2 týždne. V štúdiu nebolo povolené podávanie záchranných dávok ekulizumabu.

Štúdie fázy III pozostávali z primárneho obdobia liečby trvajúceho 24 týždňov, po ktorom mali pacienti možnosť pokračovať v liečbe/prejsť na liečbu krovalimabom v predĺženom období.

Štúdiá u pacientov s PNH, ktorí predtým neboli liečení inhibítorom komplementu

COMMODORE 2 (štúdiá BO42162)

COMMODORE 2 bola randomizovaná, otvorená, aktívnym komparátorom kontrolovaná, multicentrická klinická štúdiá fázy III navrhnutá tak, aby zhodnotila účinnosť a bezpečnosť kroválímabu v porovnaní s ekulizumabom u pacientov s PNH, ktorí predtým neboli liečení inhibítorom komplementu. 204 pacientov (s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg) bolo randomizovaných v pomere 2:1 na podávanie buď kroválímabu ($n = 135$), alebo ekulizumabu ($n = 69$). Do štúdie bolo dodatočne zaradených 6 pediatrických pacientov (vo veku < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg) do deskriptívnej liečebnej skupiny, v ktorej bol podávaný kroválímab (pozri časť 5.1). Vhodní pacienti mali pri skríningu vysokú aktivitu ochorenia preukázanú pomocou hladiny LDH ≥ 2 -násobok hornej hranice referenčného rozpätia (*upper limit of normal*, ULN) a prítomnosti jedného alebo viacerých prejavov alebo príznakov súvisiacich s PNH v predchádzajúcich 3 mesiacoch: únava, hemoglobínúria, bolesť brucha, dýchavičnosť (dyspnoe), anémia (hodnota hemoglobínu < 10 g/dl), závažná nežiaduca cievna príhoda (vrátane trombózy) v anamnéze, dysfágia alebo erektilná dysfunkcia; alebo transfúzia erytrocytarnej masy (*packed red blood cell*, pRBC) z dôvodu PNH v anamnéze.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa poslednej hodnoty LDH (≥ 2 - až ≤ 4 -násobok ULN, alebo > 4 -násobok ULN) a podľa transfúznej anamnézy (0, > 0 až ≤ 6 alebo > 6 jednotiek pRBC podaných počas 6 mesiacov pred randomizáciou); uvedené stratifikačné kategórie boli medzi liečebnými skupinami vyvážené.

Demografické údaje a východiskové charakteristiky randomizovanej skúmanej populácie boli medzi liečebnými skupinami vo všeobecnosti vyvážené a sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Demografické údaje a východiskové charakteristiky v štúdiu COMMODORE 2 (randomizovaná populácia)

Parametre	Kroválímab (N = 135)	Ekulizumab (N = 69)
Vek (roky) v čase stanovenia diagnózy PNH		
Priemer (SD)	35,8 (15,5)	37,4 (16,4)
Medián (rozmedzie)	31,0 (11,5 - 74,7)	32,1 (11,2 - 76,8)
Vek (roky) v čase podania prvej dávky skúšanej liečby*		
Priemer (SD)	40,5 (15,2)	41,9 (16,0)
Medián (rozmedzie)	36,0 (18 - 76)	38,0 (17 - 78)
< 18 rokov (n, %)	0	2 (2,9 %)
18 - 64 rokov (n, %)	122 (90,4 %)	58 (84,1 %)
≥ 65 rokov (n, %)	13 (9,6 %)	9 (13,0 %)
Telesná hmotnosť		
40 < 100 kg (n, %)	131 (97,0 %)	66 (95,7 %)
≥ 100 kg (n, %)	4 (3,0 %)	3 (4,3 %)
Pohlavie		
Mužské (n, %)	77 (57,0 %)	35 (50,7 %)
Ženské (n, %)	58 (43,0 %)	34 (49,3 %)
Východisková hladina LDH (násobok ULN)		
Medián (rozmedzie)	7,0 (2,0 - 16,3)	7,7 (2,0 - 20,3)
Podanie transfúzie pRBC počas 12 mesiacov pred skríningom		
Áno (n, %)	103 (77,4 %)	50 (73,5 %)

Parametre	Krovalimab (N = 135)	Ekulizumab (N = 69)
Počet jednotiek pRBC podaných transfúziou počas 12 mesiacov pred skríningom Medián (rozmedzie)	3,8 (0 - 43,5)	3,0 (0 - 41,0)
Celková veľkosť PNH klonu granulocytov (%) Medián (rozmedzie)	91,4 (5,8 - 100)	93,6 (6,8 - 99,9)
Celková veľkosť PNH klonu monocytov (%) Medián (rozmedzie)	90,9 (42,5 - 99,9)	95,1 (41,5 - 99,9)
Celková veľkosť PNH klonu erytrocytov (%) Medián (rozmedzie)	25,3 (3,5 - 96,0)	44,6 (0,1 - 88,9)
Východisková hladina hemoglobínu (g/l) Medián (IQR)	85,0 (77,0 - 93,0)	87,0 (81,0 - 97,0)
Aplastická anémia v anamnéze Áno (n, %)	53 (39,3 %)	26 (37,7 %)
Myelodysplastický syndróm v anamnéze Áno (n, %)	6 (4,4 %)	6 (8,7 %)
Závažná nežiaduca cievna príhoda (<i>Major Adverse Vascular Event</i> , MAVE) v anamnéze Áno (n, %)	21 (15,6 %)	10 (14,5 %)
Lieky na začiatku štúdie**		
Antikoagulanciá (n, %)	35 (25,9 %)	17 (24,6 %)
Steroidy (n, %)	46 (34,1 %)	25 (36,2 %)
Imunosupresívna liečba (n, %)	23 (17,0 %)	13 (18,8 %)
Prejavy alebo príznaky súvisiace s PNH počas 3 mesiacov pred skríningom		
Bolesť brucha	21 (15,6 %)	11 (15,9 %)
Anémia	109 (80,7 %)	57 (82,6 %)
Dysfágia	8 (5,9 %)	2 (2,9 %)
Erektálna dysfunkcia	13 (9,6 %)	4 (5,8 %)
Únava	113 (83,7 %)	63 (91,3 %)
Hemoglobínúria	79 (58,5 %)	45 (65,2 %)
MAVE (vrátane trombózy)	9 (6,7 %)	5 (7,2 %)
Dýchavičnosť (dyspnoe)	29 (21,5 %)	14 (20,3 %)

Poznámka: IQR = interkvartilové rozpätie.

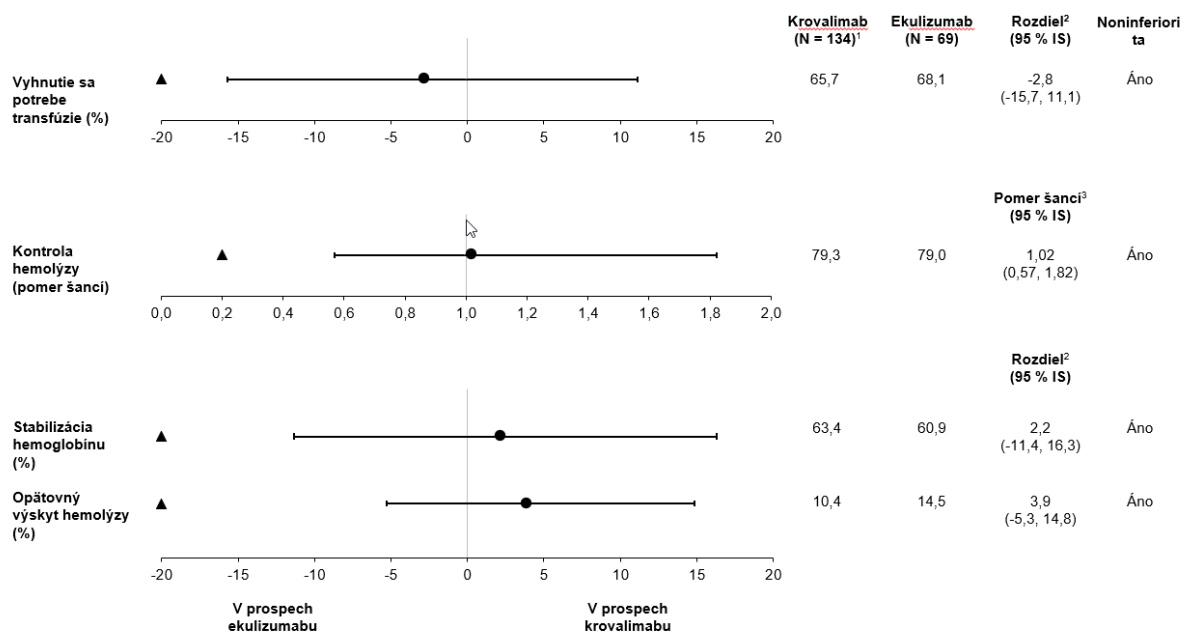
* Dvaja dospelávajúci pacienti (obidvaja 17-roční) boli randomizovaní do skupiny s ekulizumabom pred otvorením osobitnej deskriptívnej pediatickej liečebnej skupiny. Obidvaja pacienti prešli na liečbu krovalimabom v predĺženom období po dokončení primárneho obdobia liečby; jeden pacient mal stále < 18 rokov, zatiaľ čo druhý pacient už mal 18 rokov v čase podania prvej dávky krovalimabu. Pozri nižšie „Pediatická populácia“

** Zahŕňa lieky, ktorých podávanie sa začalo ešte pred začiatkom skúšanej liečby a ktorých podávanie bolo buď ukončené, alebo sa v ňom pokračovalo v čase začatia skúšanej liečby.

Primárnym cieľom štúdie bolo zhodnotiť účinnosť krovalimabu v porovnaní s ekulizumabom na základe posúdenia noninferiority (NI) nasledujúcich kombinovaných primárnych cieľových ukazovateľov: kontrola hemolýzy hodnotená pomocou priemerného percentuálneho podielu pacientov s hladinou LDH \leq 1,5-násobok ULN od 5. týždňa do 25. týždňa; a percentuálneho podielu pacientov, ktorí dosiahli „vyhnutie sa potrebe transfúzie“ a boli definovaní ako pacienti bez transfúzie pRBC od začiatku štúdie až do 25. týždňa. Sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti zahŕňali percentuálny podiel pacientov s opakovaným výskytom hemolýzy (fenomén „breakthrough“), percentuálny podiel pacientov so stabilizovanou hladinou hemoglobínu a so zmenou stavu únavy (meranou pomocou dotazníka FACIT [*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* – Funkčné hodnotenie liečby chronického ochorenia]-únava) od začiatku štúdie až do 25. týždňa.

Krovalimab bol noninferiorný v porovnaní s ekulizumabom v oboch kombinovaných primárnych cieľových ukazovateľoch, ktorými boli kontrola hemolýzy a vyhnutie sa potrebe transfúzie, a v sekundárnych cieľových ukazovateľoch, ktorými boli stabilizácia hladiny hemoglobínu a opätovný výskyt hemolýzy (graf 1). Graf 2 zobrazuje percentuálny podiel pacientov s LDH $\leq 1,5$ -násobok ULN od začiatku štúdie až do 25. týždňa.

Graf 1: Výsledky týkajúce sa kombinovaných primárnych a sekundárnych cieľových ukazovateľov (COMMODORE 2, populácia pre primárnu analýzu)



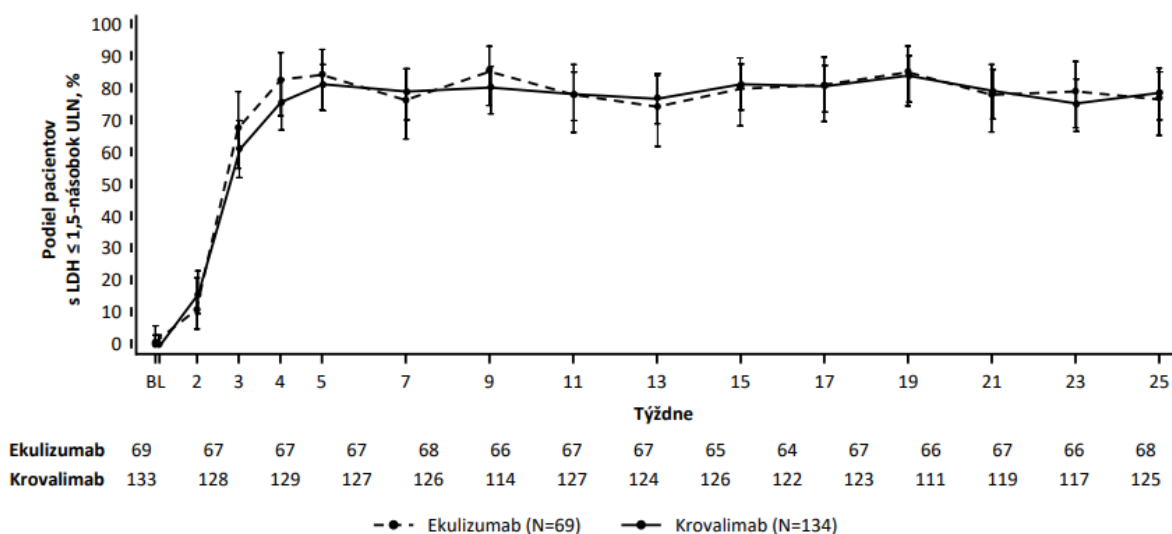
Poznámka: Trojuholníky znamenajú hranice noninferiority a krúžky znamenajú bodové odhady. IS = interval spoľahlivosti.

¹ U jedného pacienta randomizovaného do skupiny s krovalimabom chýbal údaj o hladine LDH počas skúšanej liečby („post-baseline“) a nebol zahrnutý do primárnej analýzy účinnosti.

² Rozdiel vypočítaný ako krovalimab mínus ekulizumab

³ Pomer šanci vypočítaný ako šance pri krovalimabe vydelené šancami pri ekulizumabe

Graf 2: Percentuálny podiel pacientov s LDH $\leq 1,5$ -násobok ULN od začiatku štúdie až do 25. týždňa, s 95 % IS (COMMODORE 2, populácia pre primárnu analýzu)



COMMODORE 1 (štúdia BO42161) – randomizovaní pacienti, ktorí prešli z liečby ekulizumabom

COMMODORE 1 bola randomizovaná, otvorená, aktívnym komparátorom kontrolovaná, multicentrická klinická štúdia fázy III hodnotiaca bezpečnosť, farmakodynamiku, farmakokinetiku a exploračnú účinnosť kroxalimabu u pacientov, ktorí prešli z liečby iným inhibítorom C5 zložky komplementu. Primárnym cieľom tejto štúdie bolo zhodnotiť bezpečnosť (pozri časť 4.8). 89 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1 na podávanie buď kroxalimabu (n = 45), alebo ekulizumabu (n = 44). Pacienti boli vhodní na zaradenie do randomizovaných liečebných skupín, ak prechádzali z liečby schválenými dávkami ekulizumabu a v čase skríningu mali hemolýzu pod kontrolou, čo bolo definované hladinou LDH \leq 1,5-násobok ULN. Pacienti boli vylúčení, ak mali závažnú nežiaducu cievnu príhodu (*Major Adverse Vascular Event*, MAVE) počas 6 mesiacov pred podaním prvej dávky skúšaného lieku. Randomizácia bola stratifikovaná podľa transfúznej anamnézy (či pacient dostal transfúziu pRBC počas 12 mesiacov pred randomizáciou).

Demografické údaje a východiskové charakteristiky randomizovanej skúmanej populácie boli medzi liečebnými skupinami vyvážené. Medián východiskovej hodnoty LDH bol 1,01-násobok ULN (rozmedzie: 0,6 – 1,7) pri kroxalimabe a 0,96-násobok ULN (rozmedzie: 0,7 – 1,9) pri ekulizumabe. Percentuálny podiel pacientov s transfúznou anamnézou v priebehu 12 mesiacov pred skríninom bol 22,7 % v skupine s kroxalimabom a 25 % v skupine s ekulizumabom, pričom priemerný (štandardná odchýlka [*standard deviation*, SD]) počet jednotiek pRBC podaných transfúziou bol 1,6 (3,7) jednotky v skupine s kroxalimabom a 2,3 (5,4) jednotky v skupine s ekulizumabom. Medián (rozmedzie) východiskovej veľkosti PNH klonu v celkových populáciách erytrocytov, monocytov a granulocytov v skupine s kroxalimabom vs skupina s ekulizumabom, v uvedenom poradí, je takýto: 44,6 % (2,6 – 100) vs 54,2 % (1,3 – 100), 88,6 % (13,8 – 100) vs 96,4 % (7,6 – 99,9) a 88,1 % (5,2 – 100) vs 95,7 % (7,9 – 99,9).

Účinnosť bola hodnotená exploračným spôsobom u 76 (n = 39 pre kroxalimab a n = 37 pre ekulizumab) z 89 randomizovaných pacientov, ktorí boli do štúdie zaradení aspoň 24 týždňov pred dátumom uzávierky údajov pre primárnu analýzu. Výsledky týkajúce sa cieľových ukazovateľov exploračnej účinnosti celkovo ukázali, že u pacientov, ktorí prešli na liečbu kroxalimabom z ekulizumabu, zostala kontrola ochorenia zachovaná. Priemerný percentuálny podiel pacientov, u ktorých zostala kontrola hemolýzy zachovaná od začiatku štúdie až do 25. týždňa, bol 92,9 % [95 % IS: 86,6; 96,4] u pacientov randomizovaných do skupiny s kroxalimabom a 93,7 % [95 % IS: 87,3; 97,0] u pacientov randomizovaných do skupiny s ekulizumabom. Vyhnutie sa potrebe transfúzie bolo pozorované u 79,5 % [95 % IS: 63,1; 90,1] pacientov randomizovaných do skupiny s kroxalimabom a u 78,4 % [95 % IS: 61,3; 89,6] pacientov randomizovaných do skupiny s ekulizumabom.

COMMODORE 1 (štúdia BO42161) a COMMODORE 2 (štúdia BO42162) – klinicky stabilní pacienti, ktorí prešli z liečby ekulizumabom

Podporné údaje týkajúce sa klinicky stabilných pacientov, ktorí prešli z liečby ekulizumabom, boli hlásené od pacientov v štúdiu COMMODORE 1 (25 pacientov, u ktorých bolo možné hodnotiť účinnosť) a v štúdiu COMMODORE 2 (29 pacientov, u ktorých bolo možné hodnotiť účinnosť), ktorí boli liečení ekulizumabom počas aspoň 24 týždňov v primárnom období liečby a na začiatku prechodu na liečbu kroxalimabom mali hladinu LDH \leq 1,5-násobok ULN.

Účinnosť bola hodnotená u pacientov, ktorí mali aspoň 24 týždňov expozície krovalemabu (v opačnom prípade ukončili liečbu predtým, ako dosiahli 24 týždňov liečby). Priemerný percentuálny podiel klinicky stabilných pacientov, ktorí prešli z liečby ekulizumabom a u ktorých zostala kontrola hemolýzy zachovaná od začiatku prechodu na krovalemab až do 25. týždňa, bol 98,7 % [95 % IS: 96,2; 99,5] v štúdiu COMMODORE 1 a 95,3% [95 % IS: 89,5; 97,9] v štúdiu COMMODORE 2. V týchto štúdiách bolo vyhnutie sa potrebe transfúzie, v uvedenom poradí, pozorované u 80,0 % [95 % IS: 58,70; 92,39] a 86,2 % [95 % IS: 67,43; 95,49] klinicky stabilných pacientov, ktorí prešli z liečby ekulizumabom. Tieto výsledky u klinicky stabilných pacientov, ktorí prešli z liečby ekulizumabom, sa zhodovali s výsledkami u randomizovaných pacientov, ktorí prešli z liečby ekulizumabom na krovalemab v primárnom období liečby v štúdiu COMMODORE 1.

Navyše, v nerandomizovanej skupine v štúdiu COMMODORE 1 bolo 19 klinicky stabilných pacientov, ktorí prešli na krovalemab z liečby ravulizumabom, pričom od začiatku štúdie do 25. týždňa u 95,8 % [95 % IS: 89,11; 98,43] z nich zostala kontrola hemolýzy zachovaná a 57,9 % [95 % IS: 33,97; 78,88] pacientov sa vyhlo potrebe transfúzie.

Imunogenicitá

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, existuje možnosť vzniku imunitnej reakcie na krovalemab.

Výsledky testu imunogenicity vo vysokej miere závisia od niekoľkých faktorov vrátane senzitivity a špecificity testu, metodológie testu, zaobchádzania so vzorkami, času odberu vzorky, súbežne podávaných liekov a základného ochorenia. Z týchto dôvodov môže byť porovnanie výskytu protilátok proti krovalemabu s výskytom protilátok proti iným liekom zavádzajúce.

V štúdiu fázy III, COMMODORE 2, boli protilátky proti lieku (*anti-drug antibodies*, ADA) objavujúce sa počas liečby pozorované u 35,0 % (49/140) predtým neliečených pacientov, ktorí dostávali krovalemab, a u 38,2 % (26/68) pacientov, ktorí prešli z liečby iným inhibítorom C5 na krovalemab. Medián času do prvého nálezu tvorby ADA počas skúšanej liečby bol 16,1 týždňa (rozmedzie: 1,1 až 72,3 týždňa) u predtým neliečených pacientov a 16,6 týždňa (rozmedzie: 2,1 až 36,3 týždňa) u pacientov predtým liečených iným inhibítorom C5. V rámci štúdií fázy III bol výskyt ADA objavujúcich sa počas liečby 35,1 % (67 zo 191 pacientov) u predtým neliečených pacientov a 25,4 % (51 z 201 pacientov) u pacientov, ktorí prešli z liečby iným inhibítorom C5 na krovalemab.

V rámci štúdií fázy III bol medián koncentrácií krovalemabu v závislosti od času u pacientov, u ktorých sa zistili ADA, mierne nižší v porovnaní s pacientmi, u ktorých sa ADA nezistili. Napriek tomuto efektu zostala koncentrácia krovalemabu nad 100 µg/ml (hraničná hodnota pre úplnú inhibíciu terminálnej fázy komplementovej kaskády) u viac ako 80 % pacientov, u ktorých sa zistili ADA. Prítomnosť ADA sa nespájala s klinicky významným vplyvom na farmakokinetiku, farmakodynamiku a účinnosť u väčšiny pacientov. Avšak u 23 pacientov (5,9 %) z 392 pacientov, u ktorých sa hodnotil stav ADA, bola pozorovaná čiastočná alebo úplná strata expozície súvisiaca s tvorbou ADA. U 17 (4,3 %) z týchto 23 pacientov, u ktorých sa zistili ADA, došlo k strate farmakologickej aktivity (na základe hladiny CH50 alebo hladiny voľnej C5 zložky) vyskytujúcej sa súčasne so stratou expozície a so stratou účinnosti prejavujúcou sa ako pretrvávajúca strata kontroly nad hemolýzou u 7 pacientov (1,8 %). Nezískali sa žiadne dôkazy o klinickom vplyve stavu ADA na bezpečnostný profil lieku Piasy (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

Účinnosť bolo možné hodnotiť u desiatich pediatrických pacientov (s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg) liečených krovalemabom v štúdiu COMMODORE 2 (n = 7; vo veku 13 - 17 rokov) a v štúdiu COMMODORE 3 (n = 3; vo veku 15 - 17 rokov).

Deväť pacientov bolo predtým neliečených a 1 pacient prešiel z liečby ekulizumabom na krovalimab v predĺženom období. U všetkých pediatrických pacientov sa uplatnilo rovnaké dávkovanie ako u dospelých pacientov založené na telesnej hmotnosti. U všetkých 9 predtým neliečených pacientov sa dosiahla kontrola hemolýzy (definovaná hladinou LDH \leq 1,5-násobok ULN) do 4. týždňa a u 7 pacientov zostala kontrola hemolýzy zachovaná na každej návšteve od začiatku štúdie do 25. týždňa; u pacienta, ktorý prešiel z liečby ekulizumabom na krovalimab, zostala kontrola hemolýzy zachovaná počas 24 týždňov liečby v predĺženom období. Sedem z 10 pediatrických pacientov dosiahlo vyhnutie sa potrebe transfúzie a stabilizáciu hladiny hemoglobínu a u žiadneho pacienta nedošlo k opätovnému výskytu hemolýzy počas 24-týždňového obdobia liečby.

Účinok liečby krovalimabom u pediatrických pacientov s PNH bol celkovo podobný účinku liečby pozorovanému u dospelých pacientov s PNH.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Piasky v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie s PNH (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika krovalimabu bola charakterizovaná u zdravých dobrovoľníkov aj u pacientov s PNH. Farmakokinetika bola charakterizovaná pomocou analýzy farmakokinetických údajov za použitia nelineárneho modelu so zmiešanými efektmi, a to na základe súhrnnej databázy zloženej z 9 zdravých dobrovoľníkov, 210 predtým neliečených pacientov a 211 pacientov, ktorí prešli z predchádzajúcej liečby iným inhibítorom C5 na krovalimab.

Časový priebeh koncentrácie krovalimabu je najlepšie opísaný pomocou dvojkompartimentového otvoreného modelu s elimináciou prvého poriadku a s konštantou subkutánnej absorpcie prvého poriadku. Na opísanie prechodného zvýšenia klírensu v dôsledku tvorby imunokomplexov pozorovanej u pacientov, ktorí prešli z liečby iným inhibítorom C5 na krovalimab, bol pridaný ďalší parameter časovo premenlivého klírensu, ktorý sa znižuje exponenciálne s časom. Predpokladá sa, že expozícia v rovnovážnom stave je podobná medzi predtým neliečenými pacientmi a pacientmi, ktorí prechádzajú z inej liečby.

Absorpcia

Rýchlostná konštanta absorpcie bola odhadnutá na $0,126 \text{ dňa}^{-1}$ [variačný koeficient vyjadrený v percentách - CV%: 38,3]. Po subkutánnom podaní bola biologická dostupnosť odhadnutá na 83,0 % [CV%: 116].

Distribúcia

Distribučný objem v centrálnom kompartmente bol odhadnutý na 3,23 l [CV%: 22,4] a distribučný objem v periférnom kompartmente bol odhadnutý na 2,32 l [CV%: 70,6].

Nízky distribučný objem poukazuje na to, že krovalimab sa pravdepodobne distribuuje hlavne do séra a/alebo do tkanív bohatých na cievy.

Biotransformácia

Metabolizmus krovalimabu sa priamo neskúmal. IgG protilátky sú primárne katabolizované proteolýzou v lyzozómoch a potom sú vylučované z organizmu alebo sú v organizme znovu použité.

Eliminácia

Klírens bol odhadnutý na 0,0791 l/deň [CV%: 20,6]. Koncový polčas krovalimabu bol odhadnutý na 53,1 dňa [CV%: 39,9] a je dlhší v porovnaní s inými humanizovanými IgG protilátkami. Tento dlhý polčas sa zhoduje s recyklačnými vlastnosťami krovalimabu.

Osobitné skupiny pacientov

Neuskutočnili sa žiadne farmakokinetické štúdie s krovalimabom v osobitných skupinách pacientov. Preukázalo sa, že telesná hmotnosť je významným kovariantom, pričom so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou sa klírens a distribučný objem zvyšujú a expozícia krovalimabu sa znižuje. Dávkovanie krovalimabu je preto založené na telesnej hmotnosti pacienta (pozri časť 4.2).

Po zahrnutí telesnej hmotnosti do modelu sa populačnými farmakokinetickými analýzami u pacientov s PNH preukázalo, že vek (13 – 85 rokov) a pohlavie významne neovplyvňujú farmakokinetiku krovalimabu. Nie je potrebná žiadna ďalšia úprava dávky.

Preukázalo, že ani rasa/etnická príslušnosť nemajú vplyv na farmakokinetiku krovalimabu; údaje sú však obmedzené u pacientov černoškého pôvodu, a preto sa nepovažujú za jednoznačné v tejto populácii.

Staršie osoby

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie skúmajúce farmakokinetiku krovalimabu u pacientov vo veku ≥ 65 rokov, avšak 46 (10,9 %) starších pacientov s PNH bolo zaradených do klinických štúdií vrátane 35 pacientov vo veku 65 – 74 rokov, 10 pacientov vo veku 75 – 84 rokov a 1 pacienta vo veku ≥ 85 rokov. Údaje získané v klinických štúdiách zameraných na PNH svedčia o tom, že expozícia u pacientov vo veku ≥ 65 rokov je porovnateľná s expozíciou u mladších pacientov v iných vekových skupinách, avšak vzhľadom na obmedzené údaje u pacientov vo veku ≥ 85 rokov nie je farmakokinetika krovalimabu u týchto osôb známa.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie skúmajúce farmakokinetiku krovalimabu u pacientov s poruchou funkcie obličiek, avšak údaje získané v klinických štúdiách zameraných na PNH (62 [14,7 %] pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek, 38 [9 %] pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a 4 [1 %] pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek) svedčia o tom, že expozícia u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek je porovnateľná s expozíciou u pacientov bez poruchy funkcie obličiek. V klinických štúdiách zameraných na PNH však boli získané obmedzené údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie skúmajúce farmakokinetiku krovalimabu u pacientov s poruchou funkcie pečene, avšak údaje získané v klinických štúdiách zameraných na PNH svedčia o tom, že expozícia u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (46 [11 %], pričom stupeň poruchy bol určený na základe hladiny alanínaminotransferázy) je porovnateľná s expozíciou u pacientov bez poruchy funkcie pečene. K dispozícii sú obmedzené farmakokinetické údaje u pacientov s PNH a so stredne závažnou (0 [0%]) až závažnou (1 [0,23 %]) poruchou funkcie pečene, preto nie je vplyv stredne závažnej alebo závažnej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku krovalimabu známy a nie je možné uviesť odporúčania na dávku (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Údaje získané u 12 pediatrických pacientov (vo veku 13 – 17 rokov) v klinických štúdiách zameraných na PNH svedčia o tom, že expozícia u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov alebo starších a s telesnou hmotnosťou 40 kg a viac je porovnateľná s expozíciou u dospelých pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní (vrátane cieľových ukazovateľov farmakologickej bezpečnosti), reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko súvisiace s liečbou krovaimabom pre ľudí.

Genotoxicita

Nevykonal sa žiadne špecifické štúdie na stanovenie genotoxického potenciálu krovaimabu. Nepredpokladá sa, že monoklonálne protilátky priamo interagujú s DNA alebo s iným chromozómovým materiálom.

Karcinogenita

Nevykonal sa žiadne štúdie na stanovenie karcinogénneho potenciálu krovaimabu. Hodnotenie dostupných dôkazov týkajúcich sa farmakodynamických účinkov a údajov o toxicite získaných u zvierat nepoukazuje na karcinogénny potenciál krovaimabu.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Opakované podávanie krovaimabu gravidným opiciam rodu *Cynomolgus* počas obdobia gestácie nevyvolalo toxicitu u matky a neovplyvnilo výsledok gravidity. Počas 6-mesačného postnatálneho obdobia sa nepozoroval žiadny vplyv na životaschopnosť, rast a vývin dojčených mláďat.

Fertilita

U opíc rodu *Cynomolgus* sa po opakovanom podávaní krovaimabu počas až 6 mesiacov nepozorovali žiadne účinky na samičie alebo samčie reprodukčné orgány. Osobitné štúdie fertility na zvieratách sa s krovaimabom neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Histidín
Kyselina asparágová
Arginínium-chlorid
Poloxamér 188
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Po vybratí z chladničky sa neotvorená injekčná liekovka môže uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) vo vonkajšej škatuľke najviac 7 dní.

Zriedený roztok na intravenóznú infúziu

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ metóda riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, sa zriedený roztok na intravenóznú infúziu nemá uchovávať a má sa použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávania je zodpovedný používateľ.

Ak je zriedený roztok pripravený za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok, môže sa uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C a pri izbovej teplote (do 30 °C). Podrobné podmienky na uchovávanie pripraveného infúzneho roztoku v závislosti od typu použitých infúzných vakov sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Podmienky na uchovávanie infúzneho roztoku pripraveného za aseptických podmienok

Infúzne vaky	Podmienky na uchovávanie
PO/PE/PP	Najviac 30 dní pri teplote 2 °C až 8 °C, keď je chránený pred svetlom, a najviac 24 hodín pri izbovej teplote (do 30 °C) za okolitých svetelných podmienok. Chráňte pred priamym slnečným žiarením.
PVC	Najviac 12 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, keď je chránený pred svetlom, a najviac 12 hodín pri izbovej teplote (do 30 °C) za okolitých svetelných podmienok. Chráňte pred priamym slnečným žiarením.

polyolefíny (PO), polyetylén (PE), polypropylén (PP), polyvinylchlorid (PVC)

Neriedený roztok na subkutánnu injekciu

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 - 8 °C, pokiaľ sa príprava nevykonala za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Ak sa Piasky preniesie z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok, liek v uzavretej injekčnej striekačke sa môže uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 14 dní, keď je chránený pred svetlom, a pri izbovej teplote (do 30 °C) najviac 24 hodín za okolitých svetelných podmienok.

Roztok lieku Piasky sa musí chrániť pred priamym slnečným žiarením.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorená injekčná liekovka

Uchovávajúte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie zriedeného roztoku na intravenóznú infúziu a neriedeného roztoku na subkutánnu injekciu, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčný/infúzny roztok v 2 ml injekčnej liekovke (sklo typu I) na jednorazové použitie so zátkou (guma) a tesnením (hliník).

Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčná liekovka s liekom Piasky je len na jednorazové použitie.

Piasky sa používa zriedený na intravenóznú infúziu a neriedený na subkutánnu injekciu.

Pred podaním lieku Piasky je potrebné zrakom skontrolovať, či neobsahuje tuhé častice alebo nemá zmenenú farbu. Piasky je číry až silno opalescenný a takmer bezfarebný až hnedožltý roztok. Ak je Piasky zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje častice, má sa zlikvidovať.

Intravenózne podanie

Zdravotnícky pracovník musí Piasky pripraviť pomocou aseptickkej metódy. Pred podaním sa roztok lieku Piasky musí zriediť v infúznom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %). Na podávanie sa musí použiť infúzna súprava s 0,2 µm zabudovaným (*in-line*) filtrom.

Počas intravenózneho podávania sa musí používať osobitná infúzna hadička.

Riedenie

1. Odoberte požadovaný objem lieku Piasky z injekčnej liekovky (pozri tabuľku 5) pomocou sterilnej injekčnej striekačky a zriedte ho v infúznom vaku. Je potrebné použiť viaceré injekčné liekovky, aby sa získal požadovaný objem lieku Piasky, ktorý sa má pridať do infúzneho vaku. Zlikvidujte všetko nepoužité množstvo, ktoré zostalo v injekčnej liekovke.

Zriedenie lieku Piasky v infúzných vakoch obsahujúcich infúzny roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) musí byť v rozmedzí 4 - 15 mg/ml (konečná koncentrácia po zriedení).

Môžu sa použiť intravenózne infúzne vaky s objemom 100 ml alebo 250 ml.

Tabuľka 5: Príklady dávok na stanovenie objemov

Dávka (mg)	Koncentrácia vo vaku (mg/ml)	Objem lieku Piasky v 0,9 % roztoku chloridu sodného* (ml)	Veľkosť infúzných vakov (ml)
1 000	4	5,9	250
1 500	6	8,8	250
1 000	10	5,9	100
1 500	15	8,8	100

* Každá injekčná liekovka s 340 mg liečiva obsahuje nominálny plniaci objem 2,0 ml

2. Jemne premiešajte obsah infúzneho vaku tak, že ho pomaly prevrátite. Netraste ním.
3. Skontrolujte obsah infúzneho vaku na prítomnosť tuhých častíc a zlikvidujte ho, ak sú prítomné.
4. Je potrebné prepláchnuť infúznu hadičku, aby sa zaistilo podanie celej dávky.

Nepozorovali sa žiadne inkompatibility medzi liekom Piasky a intravenóznymi infúznymi súpravami s kontaktnými povrchmi vyrobenými z polyvinylchloridu (PVC) alebo z polyolefínov (PO) ako polyetylén (PE) a polypropylén (PP). Okrem toho sa nepozorovali žiadne inkompatibility s infúznymi súpravami alebo s infúznymi pomôckami s kontaktnými povrchmi vyrobenými z PVC, PE, polyuretánu (PU), polybutadiénu (PBD), akrylonitrilbutadiénstyrénu (ABS), polykarbonátu (PC) alebo polytetrafluóretylénu (PTFE).

Podmienky na uchovávanie infúzných vakov, pozri časť 6.3.

Subkutánne podávanie

Piasky sa má použiť neriedený a má sa pripraviť pomocou aseptickkej metódy. Na odobratie roztoku lieku Piasky z injekčnej liekovky a podanie subkutánnej injekcie je potrebná injekčná striekačka, prenosová ihla a injekčná ihla.

Každá injekcia má objem 2 ml, čo zodpovedá 340 mg liečiva. Na každú injekciu sa má použiť injekčná striekačka s objemom 2 ml alebo 3 ml. 680 mg dávka sa dosiahne tak, že sa podajú dve po sebe nasledujúce subkutánne injekcie, každá s 340 mg liečiva. 1 020 mg dávka sa dosiahne tak, že sa podajú tri po sebe nasledujúce subkutánne injekcie, každá s 340 mg liečiva.

2 ml alebo 3 ml injekčná striekačka

Kritériá: Priehľadná polypropylénová alebo polykarbonátová injekčná striekačka s hrotom so závitom typu Luer-Lock (v prípade, že nie je lokálne dostupná, môže sa použiť injekčná striekačka s hrotom typu Luer Slip), sterilná, na jednorazové použitie, bez obsahu latexu a nepyrogéna.

Prenosová ihla

Kritériá: Ihla z nehrdzavejúcej ocele, sterilná, najlepšie veľkosti 18 G, s hrotom skoseným približne v 45-stupňovom uhle, aby sa znížilo riziko poranenia sa ihlou, alebo to môže byť štandardná injekčná ihla veľkosti 21 G, na jednorazové použitie, bez obsahu latexu a nepyrogéna. Odporúča sa prenosová ihla bez filtra.

Injekčná ihla

Kritériá: Hypodermická ihla z nehrdzavejúcej ocele, sterilná, veľkosti 25 G, 26 G alebo 27 G, dĺžka od 9 do 13 mm, na jednorazové použitie, bez obsahu latexu a nepyrogéna, najlepšie s bezpečnostným krytom ihly.

Ďalšie informácie týkajúce sa podávania si pozrite, prosím, v časti 4.2.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pri používaní a likvidácii injekčných striekačiek a iných ostrých zdravotníckych pomôcok sa musia prísne dodržiavať nasledovné body:

- Ihly a injekčné striekačky sa nikdy nesmú používať opakovane ani sa používať spoločne s inými osobami.
- Všetky použité ihly a injekčné striekačky vložte do nádoby na ostré predmety (nádoby na likvidáciu odolnej proti prepichnutiu).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1848/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Nemecko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred uvedením lieku Piasky na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii musí dohodnúť s kompetentnou národnou autoritou na obsahu a formáte edukačných materiálov, pripomenutia očkovania/preočkovania a programu kontrolovaného prístupu vrátane komunikačných médií, distribučných modalít a na akýchkoľvek ďalších aspektoch programu.

Cieľom edukačných materiálov a programu kontrolovaného prístupu je informovať zdravotníckych pracovníkov o rizikách súvisiacich s liekom Piasky a o tom, ako minimalizovať a zvládnuť obavy súvisiace s bezpečnosťou lieku prostredníctvom vhodného očkovania, a informovať pacientov/opatrovateľov o prejavoch a príznakoch rizík, o najlepšom postupe v prípade objavenia sa týchto rizík, a o tom, kedy vyhľadať urgentnú pomoc svojho lekára.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom bude Piasky na trhu, bol všetkým zdravotníckym pracovníkom a pacientom, o ktorých sa predpokladá, že budú predpisovať/vydávať a používať Piasky, sprístupnený/poskytnutý nasledovný edukačný balík:

- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov
- Príručka pre pacientov/opatrovateľov
- Karta pacienta
- Pripomenutia očkovania/preočkovania určené pre zdravotníckych pracovníkov

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov bude obsahovať informácie o závažných infekciách, o meningokokovej infekcii a o závažnej hemolýze po ukončení liečby krovalemabom u pacientov s PNH a môže zahŕňať:

- podrobné informácie o tom, ako minimalizovať bezpečnostné riziká prostredníctvom vhodného očkovania, sledovania a liečby
- kľúčové posolstvá odovzdané pacientom v rámci poradenstva
- pokyny týkajúce sa spôsobu, ako zvládnuť možné nežiaduce udalosti
- pripomenutie o dôležitosti hlásenia nežiaducich reakcií

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom bude Piasky na trhu, bol zavedený program kontrolovaného prístupu k lieku Piasky. Cieľom tohto nadstavbového opatrenia na minimalizáciu rizika je zvládnuť významné riziko meningokokovej infekcie a špecificky zaistiť, aby pacient podstúpil vhodné očkovanie proti infekcii spôsobenej baktériou *Neisseria meningitidis* a profylakticky užíval antibiotiká tak, ako je to vyžadované v informáciách o lieku. Toto nadstavbové opatrenie na minimalizáciu rizika je špecificky adresované zdravotníckemu pracovníkovi/lekárovi, ktorý predpisuje/vydáva krovalemab pacientom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii každý rok zašle predpisujúcim lekárom a lekárnikom, ktorí predpisujú/vydávajú krovalemab, pripomenutie, aby su uistili, že pacienti liečení krovalemabom sú zaočkovaní (tetravalentnou očkovacou látkou) proti infekciám spôsobeným baktériou *Neisseria meningitidis*.

Príručka pre pacientov/opatrovateľov bude obsahovať informácie o závažných infekciách, o reakciách súvisiacich s infúziou a s podávaním injekcie, o meningokokovej infekcii a o závažnej hemolýze po ukončení liečby krovalemabom u pacientov s PNH a môže zahŕňať:

- opis prejavov a príznakov rizík
- opis najlepšieho postupu, ak sa vyskytnú prejavy a príznaky týchto rizík
- opis situácie, kedy vyhľadať urgentnú pomoc lekára, ak sa vyskytnú prejavy a príznaky týchto rizík
- pripomenutie o dôležitosti hlásenia nežiaducich reakcií

Pacientom bude poskytnutá karta, ktorú musia nosiť vždy so sebou a ktorá obsahuje informácie o kľúčových prejavoch a príznakoch meningokokových infekcií a závažných alergických reakcií a pokyny, aby vyhľadali urgentnú lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú príznaky meningokokových infekcií a/alebo závažných alergických reakcií.

Karta pacienta tiež obsahuje upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí liečia pacienta, o tom, že pacient je liečený krovalemabom.

Kľúčové prvky karty pacienta obsahujú:

- opis kľúčových prejavov a príznakov meningokokových infekcií a závažných alergických reakcií
- upozornenie, že kartu pacienta treba nosiť so sebou počas 11 mesiacov po poslednej dávke krovalimabu
- opis situácie, kedy vyhľadať urgentnú lekársku pomoc, ak sa vyskytnú prejavy a príznaky týchto rizík
- kontaktné údaje ošetrojúceho lekára

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Piasky 340 mg injekčný/infúzny roztok
krovalimab

2. LIEČIVO

Každá 2 ml injekčná liekovka obsahuje 340 mg krovalimabu.
Každý ml injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 170 mg krovalimabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Histidín, kyselina asparágová, arginínium-chlorid, poloxamér 188, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný/infúzny roztok
340 mg/2 ml
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Netriast'
Na intravenózne použitie po zriedení alebo na subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Len na jednorazové použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom

Neotvorená injekčná liekovka v škatuľke sa môže uchovávať maximálne 7 dní pri teplote do 30 °C

Neuchovávať v mrazničke

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1848/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

piasky 340 mg/2 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Piasky 340 mg injekčný/infúzny roztok
krovalimab
i.v. použitie po zriedení/s.c. použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

340 mg/2 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Piasky 340 mg injekčný/infúzny roztok krovalimab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

Váš lekár vám okrem tejto písomnej informácie poskytne „**Kartu pacienta**“, v ktorej sú uvedené prejavy meningokokovej infekcie a sepsy:

- túto kartu noste vždy so sebou počas liečby a
- počas 11 mesiacov po vašej poslednej dávke lieku Piasky.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Piasky a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Piasky
3. Ako používať Piasky
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Piasky
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
7. Návod na použitie

1. Čo je Piasky a na čo sa používa

Čo je Piasky

Piasky obsahuje liečivo krovalimab. Patrí do skupiny liekov nazývaných „monoklonálne protilátky“, čo sú bielkoviny navrhnuté tak, aby sa naviazali na špecifickú cieľovú látku v tele. Piasky je nazývaný aj inhibítor C5 zložky komplementu.

Na čo sa Piasky používa

Piasky sa používa na liečbu ochorenia nazývaného paroxyzmálna nočná hemoglobínúria (PNH). Používa sa u dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších, s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo viac, vrátane pacientov s hemolýzou (rozpadom červených krviniek) a s klinickými príznakmi svedčiacimi o vysokej aktivite ochorenia a pacientov, ktorých ochorenie je stabilizované po liečbe inhibítorom C5 počas aspoň 6 predchádzajúcich mesiacov.

PNH môže spôsobiť, že imunitný systém tela napáda vlastné červené krvinky, čo spôsobuje hemolýzu, ktorá môže viesť k:

- príznakom anémie (nízky počet červených krviniek), napríklad pocit únavy alebo nedostatok energie) a tmavý moč
- bolesti brucha
- problémom s prehĺtaním
- ťažkostiam s dosiahnutím alebo udrжанím erekcie (erektilná dysfunkcia)
- nesprávnemu fungovaniu obličiek
- krvným zrazeninám s príznakmi ako zhoršujúci sa opuch na jednej nohe alebo dýchavičnosť objavujúca sa, keď nie sú vykonávané namáhavé činnosti

Pacienti s PNH môžu potrebovať pravidelné transfúzie krvi.

Ako Piasky účinkuje

Liečivo v lieku Piasky, krovallimab, sa viaže na bielkovinu (zložku) komplementu nazývanú C5, ktorá je súčasťou obranného systému tela nazývaného „komplementový systém“. Týmto blokuje aktiváciu C5, čo zabráňuje tomu, aby imunitný systém napádal a poškodzoval červené krvinky, a tak znižuje možnosť rozpadu červených krviniek. Toto pomáha znižovať výskyt príznakov PNH a počet potrebných transfúzií krvi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Piasky

Nepoužívajte Piasky

- ak ste alergický na krovallimab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak máte meningokokovú infekciu (závažnú infekciu spôsobenú baktériou *Neisseria meningitidis*, ktorá môže postihnúť mozgové blany a miechu a rozšíriť sa do krvi)
- ak ste neboli zaočkovaný proti meningokokovej infekcii s výnimkou prípadu, ak by ste dostávali preventívnu liečbu antibiotikami počas 2 týždňov po takomto zaočkovaní.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, nepoužívajte Piasky. Ak si tým nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať Piasky.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Piasky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Závažné meningokokové infekcie

Piasky môže zvýšiť riziko vzniku meningokokových infekcií spôsobených baktériou *Neisseria meningitidis*, pretože blokuje časť imunitného systému. Zahŕňa to závažné infekcie, napríklad septikémiu (otravu krvi) a meningitídu (zápal blán, ktoré obklopujú mozog a miechu).

- Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich možných prejavov meningokokovej infekcie:
 - horúčka
 - nevoľnosť (nauzea)
 - vracanie
 - bolesť hlavy
 - zmätenosť alebo podráždenosť
 - stuhnutá šija alebo stuhnutý chrbát
 - bolesť svalov spolu s prejavmi alebo príznakmi podobnými chrípke
 - citlivosť očí na svetlo
 - vyrážky alebo škvrny na koži

Pred začiatkom liečby liekom Piasky sa so svojím lekárom porozprávajte, aby ste sa uistili, či nepotrebujete preočkovanie proti meningokokovým infekciám – je potrebné, aby ste boli úplne zaočkovaný aspoň 2 týždne pred začiatkom liečby liekom Piasky. Aj v prípade, ak ste boli zaočkovaný ako dieťa, sa váš lekár môže rozhodnúť, že je potrebné, aby ste sa dali znovu zaočkovať.

Ak nie ste úplne zaočkovaný, ale liečba liekom Piasky je u vás potrebná ihneď, musíte byť zaočkovaný čo najskôr. Váš lekár vám predpíše antibiotiká, ktoré budete užívať od začiatku liečby liekom Piasky a počas 2 týždňov po zaočovaní, aby sa znížilo riziko vzniku infekcie.

Očkovanie nemusí vždy zabrániť tomuto typu infekcie. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že sú u vás potrebné ďalšie opatrenia na zabránenie tejto infekcii.

Karta pacienta

Váš lekár vám poskytne „**Kartu pacienta**“, v ktorej sú uvedené prejavy meningokokovej infekcie a sepsy:

- túto kartu noste vždy so sebou počas liečby liekom Piasky a
- počas 11 mesiacov po vašej poslednej dávke lieku Piasky.

Ďalšie závažné infekcie

Piasky tiež môže zvýšiť riziko vzniku ďalších závažných infekcií, napríklad infekcií spôsobených baktériou *Streptococcus pneumoniae* a baktériou *Haemophilus influenzae*.

- Informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich možných prejavov infekcie:
 - horúčka
 - kašeľ
 - bolesť na hrudníku
 - únava
 - dýchavičnosť
 - bolestivá vyrážka
 - bolesť hrdla
 - pálivá bolesť pri močení
 - slabosť alebo celkový pocit choroby

Pred začiatkom liečby liekom Piasky sa so svojím lekárom porozprávajte, aby ste sa uistili, či nepotrebujete preočkovanie proti infekciám spôsobeným baktériou *Streptococcus pneumoniae* a baktériou *Haemophilus influenzae* – je potrebné, aby ste boli úplne zaočkovaný aspoň 2 týždne pred začiatkom liečby liekom Piasky. Aj v prípade, ak ste boli zaočkovaný ako dieťa, sa váš lekár môže rozhodnúť, že je potrebné, aby ste sa dali znovu zaočkovať.

Ak nie ste úplne zaočkovaný, ale liečba liekom Piasky je u vás potrebná ihneď, musíte byť zaočkovaný čo najskôr. Váš lekár vám predpíše antibiotiká, ktoré budete užívať od začiatku liečby liekom Piasky a počas 2 týždňov po zaočovaní, aby sa znížilo riziko vzniku infekcie.

Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste pred liečbou podstúpili ďalšie očkovania. Poradte sa o tom so svojím lekárom predtým, ako sa začne vaša liečba.

Reakcia spôsobená prechodom z liečby iným inhibítorom C5

Ak ste niekedy boli liečený nejakým iným inhibítorom C5, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako sa začne vaša liečba liekom Piasky. Dôvodom je, že počas prvých 30 dní po prechode z liečby iným inhibítorom C5 na liečbu liekom Piasky sa u vás môže vyskytnúť prechodná reakcia známa ako imunokomplexová reakcia III. typu. Môže sa vyskytnúť aj vtedy, ak prestanete používať Piasky a prejdete na liečbu iným inhibítorom C5.

- Informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne akýkoľvek prejav tohto typu reakcie, napríklad
 - bolesť kĺbov alebo iné problémy spojené so svalmi, kosťami alebo tkanivami
 - necitlivosť a trpnutie alebo mravčenie, hlavne v rukách a nohách
 - vyrážka alebo iné kožné problémy
 - horúčka

Reakcie na infúziu a reakcie na injekciu

Piasky sa podáva intravenóznou infúziou (čo je podávanie lieku po kvapkách do žily) alebo subkutánnou injekciou (injekciou pod kožu), a preto sa u vás môžu vyskytnúť reakcie na infúziu alebo na injekciu. Okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich možných prejavov reakcie na infúziu alebo na injekciu:

- bolesť hlavy
- bolesť v dolnej časti chrbta
- bolesť v mieste podávania infúzie a na iných miestach
- opuch
- tvorba krvných podliatin alebo krvácanie
- začervenaná koža
- svrbenie a vyrážka

Môže sa u vás vyskytnúť aj alergická reakcia na infúziu alebo na injekciu. Okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich možných prejavov závažných alergických reakcií:

- pocit tiesne na hrudníku alebo pískavé dýchanie
- dýchavičnosť
- horúčka alebo zimnica
- silný závrat alebo pocit točenia hlavy
- opuch pier, jazyka, tváre
- svrbenie kože, žihľavka alebo vyrážka

Ak sa u vás vyskytla reakcia na infúziu alebo na injekciu vrátane alergickej reakcie, overte si u svojho lekára alebo zdravotnej sestry, či máte alebo nemáte pokračovať v liečbe liekom Piasky.

Ukončenie liečby liekom Piasky

Ak ukončíte liečbu liekom Piasky a neprejdete na inú liečbu PNH, ihneď informujte svojho lekára, ak u vás vzniknú príznaky, ktoré sú prejavmi intravaskulárnej hemolýzy (rozpad červených krviniek v krvných cievach) a ktoré zahŕňajú:

- príznaky anémie (nízky počet červených krviniek), napríklad pocit únavy alebo nedostatok energie) a tmavý moč
- bolesť brucha
- ťažkosti s prehĺtaním
- ťažkosti s dosiahnutím alebo udržaním erekcie (erektálna dysfunkcia)
- nesprávne fungovanie obličiek
- krvné zrazeniny s príznakmi ako zhoršujúci sa opuch na jednej nohe alebo dýchavičnosť objavujúca sa, keď nie sú vykonávané namáhavé činnosti

Tvorba protilátok (imunogenicita)

Váš imunitný systém môže tvoriť protilátky (bielkoviny, ktoré vytvára telo proti cudzej látke) proti krovalimabu, čo môže viesť k zníženej odpovedi alebo k strate odpovede na liečbu liekom Piasky. Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, ihneď to musíte povedať svojmu lekárovi:

- príznaky anémie (nízky počet červených krviniek), napríklad pocit únavy alebo nedostatok energie) a tmavý moč
- bolesť brucha
- ťažkosti s prehĺtaním
- ťažkosti s dosiahnutím alebo udržaním erekcie (erektilná dysfunkcia)
- nesprávne fungovanie obličiek
- krvné zrazeniny s príznakmi ako zhoršujúci sa opuch na jednej nohe alebo dýchavičnosť objavujúca sa, keď nie sú vykonávané namáhavé činnosti

Deti a dospelí

Nepodávajte Piasky deťom mladším ako 12 rokov ani deťom s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg. Dôvodom je, že v tejto skupine doteraz nebol skúmaný.

Iné lieky a Piasky

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestře.

Svojho lekára musíte informovať najmä vtedy, ak v súčasnosti ste alebo ste niekedy boli liečení akýmkoľvek iným inhibítorom C5. Dôvodom je, že sa u vás môže vyskytnúť typ prechodnej reakcie známej ako imunokomplexová reakcia III. typu (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

K dispozícii nie sú informácie o použití lieku Piasky u tehotných žien a jeho účinky na nenarodené dieťa nie sú známe. Váš lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách používania lieku Piasky počas tehotenstva.

Ak dojčíte, vezmite na vedomie, že nie je známe, či Piasky prechádza do ľudského mlieka, ale vzhľadom na jeho vlastnosti sa predpokladá, že prechádza do mlieka. Váš lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách používania lieku Piasky počas dojčenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Piasky nemá žiadny alebo má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

3. Ako používať Piasky

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Očkovacie látky podané predtým, ako začnete používať Piasky

Aspoň 2 týždne predtým, ako sa začne vaša liečba liekom Piasky, vám váš lekár podá očkovaciu látku proti meningokokovým infekciám, ak ste proti nim neboli zaočkovaný predtým, alebo ak potrebujete preočkovanie.

Ak sa vaša liečba liekom Piasky začne skôr, ako uplynú 2 týždne po zaočkovaní, váš lekár vám predpíše antibiotiká, ktoré budete užívať aspoň 2 týždne po zaočkovaní – aby sa znížilo riziko vzniku infekcie.

Ako používať Piasky

Piasky sa podáva intravenóznou infúziou (po kvapkách do žily) alebo injekciou pod kožu (subkutánnou injekciou).

Zdravotnícky pracovník vám podá intravenóznou infúziou iba prvú dávku. Ďalšie dávky budú podávané subkutánnou injekciou. Po inštruktáži si môžete subkutánnu injekciu lieku Piasky podávať vy sám alebo vám ju môže podávať váš opatrovateľ v domácom prostredí bez lekárskeho dohľadu.

Váš lekár alebo zdravotná sestra vám alebo vášmu opatrovateľovi poskytnú inštruktáž ohľadom toho, ako pripraviť tento liek a ako použiť alebo podať subkutánne injekcie. Pozorne si prečítajte a dodržiavajte pokyny uvedené v „**Návode na použitie**“ na konci tejto písomnej informácie.

Kedy používať Piasky

Zdravotnícky pracovník vám podá vašu prvú dávku v 1. deň liečby. Toto je prvá nasycovacia dávka, ktorá je vyššia ako dávky, ktoré sa podávajú neskôr počas vašej liečby. Ďalšie nasycovacie dávky budú podané na 2., 8., 15. a 22. deň.

Potom bude Piasky podaný na 29. deň a následne raz za 4 týždne subkutánnou injekciou. Toto sú udržiavacie dávky.

Ak ste predtým dostávali iný liek na PNH známy ako „inhibitor komplementu“, prvá nasycovacia dávka lieku Piasky má byť podaná v čase, na ktorý bola plánovaná ďalšia dávka iného lieku na PNH.

Aké množstvo lieku Piasky sa používa

Váš lekár vám predpíše dávku a dávkovaciu schému podľa vašej telesnej hmotnosti.

Ak vážite 40 kg alebo viac, ale menej ako 100 kg:

- Vaša prvá nasycovacia dávka v 1. deň bude 1 000 mg, podaných intravenóznou infúziou trvajúcou 60 minút.
- Vaše ďalšie nasycovacie dávky na 2., 8., 15. a 22. deň budú 340 mg, podaných vo forme jednej subkutánnej injekcie.
- Budete dostávať udržiavaciu dávku 680 mg, podaných vo forme dvoch subkutánných injekcií, na 29. deň a následne raz za 4 týždne.

Ak vážite 100 kg alebo viac:

- Vaša prvá nasycovacia dávka v 1. deň bude 1 500 mg, podaných intravenóznou infúziou trvajúcou 90 minút.
- Vaše ďalšie nasycovacie dávky na 2., 8., 15. a 22. deň budú 340 mg, podaných vo forme jednej subkutánnej injekcie.
- Budete dostávať udržiavaciu dávku 1 020 mg, podaných vo forme troch subkutánných injekcií, na 29. deň a následne raz za 4 týždne.

Vaša udržiavacia dávka môže byť zmenená, ak sa vaša telesná hmotnosť počas liečby liekom Piasky zmení. Ak sa vaša telesná hmotnosť zvýši nad 100 kg alebo klesne pod 100 kg, povedzte to svojmu

lekárovi. Je potrebné, aby váš lekár alebo zdravotná sestra priebežne kontrolovali vašu telesnú hmotnosť.

Ak použijete viac lieku Piasky, ako máte

Ak si myslíte, že ste použili viac lieku Piasky, ako vám bolo predpísané, požiadajte, prosím, o radu svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ak zabudnete použiť Piasky

Aby bola liečba úplne účinná, je veľmi dôležité, aby ste Piasky používali tak, ako vám bol predpísaný.

- Ak vynecháte dohodnutú návštevu lekára alebo zdravotnej sestry, na ktorej ste mali dostať vaše injekcie, okamžite si dohodnite ďalšiu návštevu.
- Ak si zabudnete alebo ak vám váš opatrovatel' zabudne vpichnúť celú dávku alebo časť vašej dávky lieku Piasky v domácom prostredí, podajte vynechanú dávku alebo vynechanú časť dávky čo najskôr a ďalšiu dávku si potom podajte vo zvyčajnom plánovanom čase. Nepodávajte si dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ak prestanete používať Piasky

Neukončíte liečbu liekom Piasky, pokiaľ sa o tom najskôr neporozprávate so svojím lekárom. Dôvodom je, že po ukončení liečby prestane tento liek účinkovať. To môže spôsobiť opätovný výskyt alebo zhoršenie vašich príznakov PNH.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Váš lekár sa s vami porozpráva o možných vedľajších účinkoch a vysvetlí vám riziká a prínosy lieku Piasky pred začiatkom liečby.

Piasky môže spôsobiť niektoré vedľajšie účinky, o ktorých musíte okamžite informovať svojho lekára. Najzávažnejšie vedľajšie účinky sú **meningokoková infekcia a závažná alergická reakcia**.

- Ak sa u vás vyskytne ktorýchkoľvek z nasledujúcich prejavov **meningokokovej infekcie**, musíte o tom ihneď informovať svojho lekára:
 - horúčka
 - nevoľnosť (nauzea alebo vracanie)
 - bolesť hlavy
 - zmätenosť alebo podráždenosť
 - stuhnutá šija alebo stuhnutý chrbát
 - bolesť svalov spolu s príznakmi podobnými chrípke
 - citlivosť očí na svetlo
 - vyrážky alebo škvrny na koži
- Ak sa u vás vyskytne ktorýchkoľvek z nasledujúcich prejavov **závažnej alergickej reakcie**, musíte o tom ihneď informovať svojho lekára:
 - pocit tiesne na hrudníku alebo pískavé dýchanie
 - dýchavičnosť
 - horúčka alebo zimnica
 - silný závrat
 - pocit točenia hlavy
 - opuch pier, jazyka, tváre
 - svrbenie kože, žihľavka alebo vyrážka

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Horúčka
- Reakcia spôsobená prechodom z liečby iným inhibítorom C5 (imunokomplexová reakcia III. typu; príznaky môžu zahŕňať začervenajúcu kožu, svrbenie alebo bolesť)
- Infekcia nosa a hrdla (horných dýchacích ciest). Príznaky môžu zahŕňať nádchu, kýchanie, bolesť hrdla a kašeľ
- Reakcie na infúziu
- Bolesť hlavy

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Alergické reakcie (precitlivenosť)
- Infekcia močových ciest
- Infekcia pľúc (pneumónia)
- Reakcia na injekciu
- Bolesť hrdla a nádcha (nazofaryngitída)
- Bolesť kĺbov (artralgia)
- Bolesť brucha
- Hnačka
- Silná únava/slabosť (asténia)
- Únava
- Vyrážka

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Bakteriálna infekcia (bakterémia)
- Infekcia obličiek (pyelonefritída)
- Závažná reakcia na infekciu (sepsa), ktorá môže byť sprevádzaná závažne nízkym krvným tlakom (septický šok)
- Lokálna reakcia v mieste podania injekcie
- Infekcia dýchacích ciest

Ak spozorujete ktorýkoľvek z ďalších vedľajších účinkov uvedených vyššie, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Ak si nie ste istý, čo vyššie uvedené vedľajšie účinky znamenajú, požiadajte svojho lekára, aby vám ich vysvetlil.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Piasky

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na označení injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Po vybratí z chladničky sa neotvorené injekčné liekovky v pôvodnej škatuľke môžu uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) najviac 7 dní. Neuchováajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchováajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Neuchovávajte injekčné striekačky naplnené týmto liekom. Injekčné striekačky naplnené liekom Piasky sa musia ihneď použiť.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Podrobnejšie informácie sú uvedené v návode na použitie. Pozorne si ho prečítajte predtým, ako použijete injekčnú liekovku s liekom Piasky.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Piasky obsahuje

- Liečivo je krovalimab. Každá sklenená injekčná liekovka obsahuje 340 mg krovalimabu v 2 ml roztoku. Každý ml injekčného/infúzneho roztoku obsahuje 170 mg krovalimabu.
- Ďalšie zložky sú histidín, kyselina asparágová, arginínium-chlorid, poloxamér 188 a voda na injekcie.

Ako vyzerá Piasky a obsah balenia

Piasky je číry až silno opalescencný a takmer bezfarebný až hnedožltý injekčný/infúzny roztok. Každé balenie lieku Piasky obsahuje jednu sklenenú injekčnú liekovku s 2 ml roztoku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta

Irreferi għall-Irlanda

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
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

Roche Products (Ireland) Ltd.
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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

7. Návod na použitie

Predtým ako použijete injekčnú liekovku

Prečítajte si celý návod na použitie predtým, ako vy alebo váš opatrovateľ začnete používať injekčnú liekovku s liekom Piasky a vždy, keď si na lekársky predpis zadovážite nové balenie. Môže obsahovať nové informácie. Tieto informácie nenahrádzajú rozhovor s vaším lekárom o vašom ochorení alebo liečbe.

Váš lekár sa môže rozhodnúť, že si injekcie lieku Piasky môžete podávať vy sám alebo že vám ich môže podávať váš opatrovateľ.

- V tomto prípade vám alebo vášmu opatrovateľovi váš lekár alebo zdravotná sestra ukážu, ako správne injekčne podať vašu dávku lieku Piasky.
- **Nepoužívajte** injekčnú liekovku s liekom Piasky, pokiaľ vás alebo vášho opatrovateľa váš lekár alebo zdravotná sestra nezaškoliť v správnom spôsobe podávania injekcie.
- **Nepodávajte** si injekciu do žily (intravenóznú injekciu).

Uchovávanie lieku a zaobchádzanie s liekom

- Injekčnú liekovku s liekom Piasky uchovávajte v pôvodnej škatuľke v chladničke pri teplote medzi 2 °C - 8 °C, až kým nebudete pripravený ju použiť.
Neotvorená injekčná liekovka s liekom Piasky v pôvodnej škatuľke sa môže uchovávať pri izbovej teplote do 30 °C najviac 7 dní.
- Injekčnú liekovku s liekom Piasky uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.
- **Po vybratí injekčnej liekovky s liekom Piasky zo škatuľky chráňte Piasky pred priamym slnečným žiarením.**
- Injekčné liekovky s liekom Piasky, injekčné striekačky a injekčné ihly uchovávajte mimo dosahu detí.
- Každá injekčná liekovka s liekom Piasky, injekčná striekačka a injekčná ihla sa môže použiť iba jedenkrát.
- Počas používania a likvidácie majte ruky mimo hrotu injekčnej ihly.
- Injekčnú liekovku **neuchovávajte** v mrazničke. **Nepoužite** injekčnú liekovku, ak jej obsah zmrzol. Vyhoďte injekčnú liekovku bezpečným spôsobom do nádoby na ostré predmety (pozri 43. krok) a kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.
- **Nepoužite** injekčnú liekovku, ak bola uchovávaná pri izbovej teplote do 30 °C dlhšie ako 7 dní. Vyhoďte injekčnú liekovku bezpečným spôsobom do nádoby na ostré predmety (pozri 43. krok) a kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.
- **Neuchovávajte** injekčné striekačky naplnené liekom Piasky. Injekčná striekačka naplnená týmto liekom sa musí ihneď použiť.
- Injekčnou liekovkou **netraste**.
- Injekčnú liekovku, injekčnú striekačku ani ihly **nepoužívajte** opakovane na ďalšiu injekciu.
- Injekčnú striekačku a ihly **nepoužívajte** spoločne s inými osobami.

Celá dávka a počet injekcií

Vaša dávka lieku Piasky môžu **vyžadovať až 3 injekcie podané jednu po druhej. Môžete potrebovať až 3 injekčné liekovky lieku Piasky, aby ste získali vašu celú dávku.**

- Váš lekár alebo lekárnik vám alebo vášmu opatrovateľovi povedia, koľko injekcií potrebujete a ako často treba liek injekčne podať.
- **Ak je vaša predpísaná dávka lieku Piasky 680 mg, podajte si 2 samostatné injekcie jednu po druhej.**
- **Ak je vaša predpísaná dávka lieku Piasky 1 020 mg, podajte si 3 samostatné injekcie jednu po druhej.**
- Na každú injekciu vždy použijete novú injekčnú liekovku s liekom Piasky.
- Ak si nie ste istý, aká je vaša dávka, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

- **Nedeľte** vašu celú dávku na časti, ak nemáte všetky potrebné injekčné liekovky s liekom Piasky. Kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Pomôcky potrebné na 1 injekciu

Tento zoznam je určený pre jednu injekciu. Počet pomôcok zmeňte podľa počtu potrebných injekcií (pozri vyššie „Celá dávka a počet injekcií“).

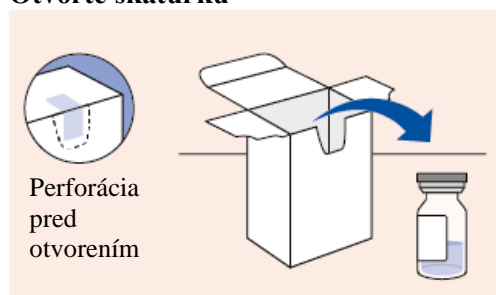
Obsiahnuté v škatuľke:

- 1 injekčná liekovka s liekom Piasky

Neobsiahnuté v škatuľke:

- prenosová ihla so skoseným hrotom veľkosti 18 alebo štandardná injekčná ihla veľkosti 21
- injekčná ihla veľkosti 25, 26 alebo 27 s bezpečnostným krytom. Dĺžka ihly má byť od $\frac{3}{8}$ palca (9 mm) do $\frac{1}{2}$ palca (13 mm).
- 2 ml alebo 3 ml injekčná striekačka
- 2 tampóny napustené alkoholom (1 na kožu a 1 na injekčnú liekovku)
- 1 sterilný vatový tampón alebo gázový štvorec
- 1 malá náplast'
- 1 nádoba na likvidáciu ostrých predmetov alebo 1 nádoba odolná proti prepichnutiu (pozri 43. krok)

Otvorte škatuľku



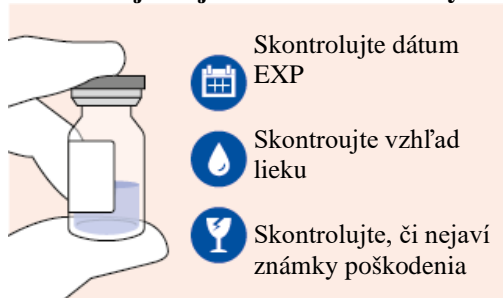
- 1 Vyberte potrebnú/-é škatuľku/-y s injekčnou/-ými liekovkou/-kami s liekom z chladničky. Otvorte škatuľku/-y a vyberte injekčnú/-é liekovku/-y.

Skontrolujte dávku, ktorú vám predpísal váš lekár. Celá dávka môže vyžadovať až 3 injekcie podané jednu po druhej. Môžete potrebovať až 3 injekčné liekovky, aby ste získali celú dávku. Pripravte si všetky potrebné injekčné liekovky.

- 2 Položte injekčnú/-é liekovku/-y na čistý, rovný povrch.

- **Nepoužite** injekčnú liekovku, ak je škatuľka poškodená alebo ak je perforácia otvoru porušená. Vyhod'te injekčnú liekovku bezpečným spôsobom do nádoby na ostré predmety (pozri 43. krok) a kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Skontrolujte injekčnú/-é liekovku/-y



- 3** Skontrolujte dátum expirácie (EXP) na injekčnej/-ých liekovke/-ách.
- 4** Skontrolujte vzhľad lieku.
Liek musí byť číry až silno opalescenný a takmer bezfarebný až hnedožltý.
- 5** Skontrolujte, či injekčná/-é liekovka/-y nejaví/-ia známky poškodenia - napríklad praskliny alebo škrabance.
 - **Nepoužívajte** liek, ak uplynul dátum expirácie (EXP).
 - **Nepoužívajte** liek, ak je zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje častice.
 - **Nepoužívajte** injekčnú liekovku, ak je prasknutá alebo rozbitá.
Ak zistíte niečo z uvedeného, vyhod'te injekčnú liekovku bezpečným spôsobom do nádoby na ostré predmety (pozri 43. krok) a kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Čas ohrievania



- 6** Položte injekčnú/-é liekovku/-y na čistý, rovný povrch na 30 minút **mimo priameho slnečného žiarenia**. To umožní, aby liek dosiahol izbovú teplotu.
Ak injekčná liekovka nemá izbovú teplotu, studený liek sa môže ťažko odoberať a liek sa ťažšie vpichuje, čo môže vyvolať nepríjemný pocit.
 - **Neurýchľujte** proces ohrievania nijakým spôsobom, napríklad, nepoužívajte na to mikrovlnnú rúru, teplú vodu ani priame slnečné žiarenie.
 - **Neodstráňte** viečko z injekčnej liekovky počas toho, ako injekčná liekovka dosahuje izbovú teplotu.

Nachystajte si ďalšie pomôcky

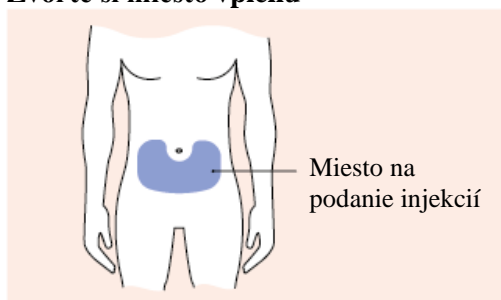


7 Nachystajte si ďalšie pomôcky počas toho, ako injekčná liekovka dosahuje izbovú teplotu. **Tento zoznam je určený pre jednu injekciu.** Počet pomôcok zmeňte podľa počtu potrebných injekcií.

Poznámka: farba vašich pomôcok môže byť iná ako na obrázkoch.

- 1 prenosová ihla
- 1 injekčná ihla s bezpečnostným krytom
- 1 injekčná striekačka
- 2 tampóny napustené alkoholom – 1 na kožu a 1 na injekčnú liekovku
- 1 sterilný vatový tampón alebo gázový štvorec
- 1 malá náplasť
- 1 nádoba na likvidáciu ostrých predmetov

Zvoľte si miesto vpichu

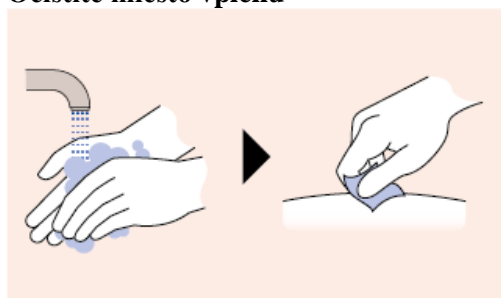


8 Piasky sa musí vpichnúť len do oblasti brucha.

Dbajte na to, aby ste liek nevpichli viackrát po sebe do toho istého miesta. Každá injekcia sa musí vpichnúť aspoň 5 cm od predchádzajúceho miesta vpichu.

- **Nepodávajte** si injekciu do ruky alebo stehna.
- **Nepodávajte** si injekciu do päťcentimetrovej oblasti v okolí pupka.
- **Nepodávajte** si injekciu do materských znamienok, jaziev ani do miest, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená, stvrdnutá alebo porušená.

Očistite miesto vpichu



9 Umyte si ruky mydlom a vodou.

10 Očistite miesto vpichu tampónom napusteným alkoholom a nechajte ho uschnúť na vzduchu.

- Očisteného miesta sa **nedotýkajte**, **neovievajte** ho ani naň **nefúkajte**.

Očistite vrchnú časť injekčnej liekovky

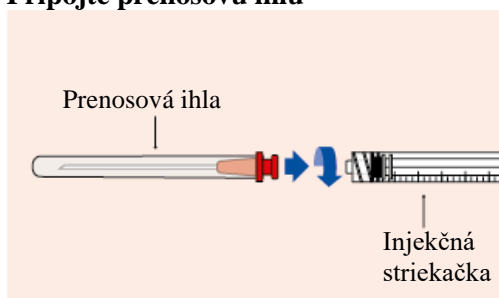


11 Odstráňte farebné viečko z injekčnej liekovky. Vyhod'te farebné viečko do nádoby na ostré predmety (pozri 43. krok).

12 Očistite gumovú zátka druhým tampónom napusteným alkoholom.

- **Nedotýkajte** sa gumovej zátky po jej očistení.

Pripojte prenosovú ihlu

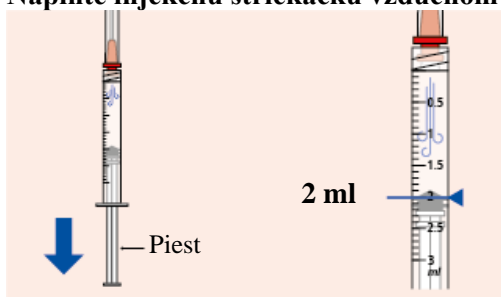


13 Vyberte injekčnú striekačku a prenosovú ihlu z ich obalov.

14 Zatlačte a pootočte prenosovú ihlu, až kým nebude pripojená na doraz k injekčnej striekačke. Nechajte vrchnák na ihle.

- **Nepoužívajte** injekčnú ihlu (s bezpečnostným krytom) na odobratie lieku.

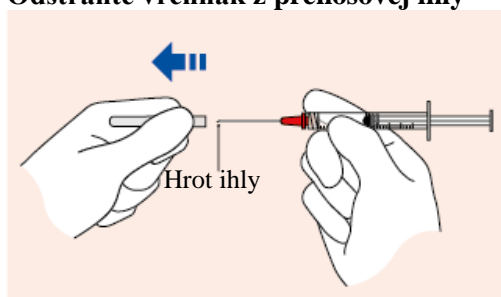
Naplňte injekčnú striekačku vzduchom



15 S vrchnákom stále nasadeným na ihle pomaly ťahajte piest a nasajte vzduch do injekčnej striekačky po rýsku označujúcu 2 ml.

Poznámka: Injekčná liekovka neobsahuje vzduch. Vzduch vstreknutý do injekčnej liekovky uľahčí odobratie lieku a zabráni posunutiu piesta.

Odstráňte vrchnák z prenosovej ihly

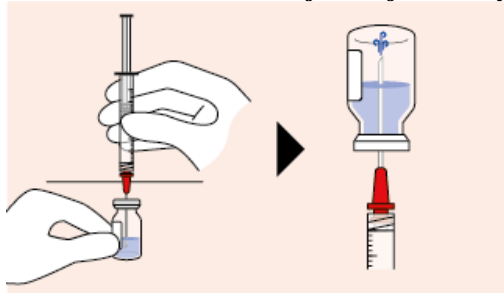


16 Držte injekčnú striekačku v strede a opatrne potiahnite vrchnák ihly smerom od injekčnej striekačky.

17 Položte vrchnák na rovný povrch. Bude potrebné, aby ste ho dali späť na ihlu po prenesení lieku.

- **Nevyhod'zte** vrchnák.
- **Nedotknite** sa ihly ani nedovoľte, aby sa ihla po odstránení vrchnáka dotkla akéhokoľvek povrchu.

Vstreknite vzduch do injekčnej liekovky



18 Držte injekčnú liekovku postavenú na rovnom povrchu a zasuňte ihlu priamo do stredu gumovej zátky.

19 Nechajte ihlu v injekčnej liekovke a prevráťte injekčnú liekovku hore dnom.

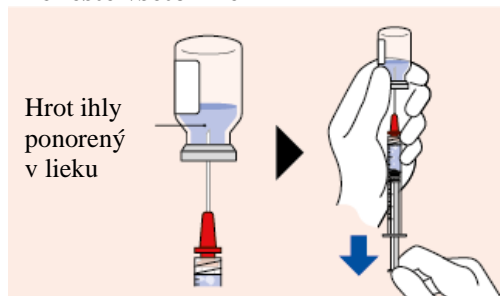
20 Uistite sa, že hrot ihly je nad hladinou lieku.

21 S injekčnou liekovkou navrchu zatlačte piest, aby ste vstrekli vzduch do injekčnej liekovky.

22 Prstom stále tlačte na piest, aby ste zabránili jeho posunutiu.

- **Nevstreknite** vzduch do lieku, pretože by sa vytvorili bublinky v lieku.

Prenešete všetok liek



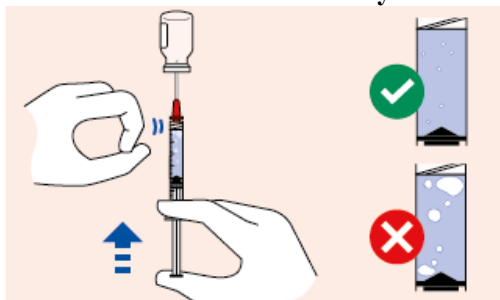
23 Posuňte hrot ihly smerom nadol tak, aby bol ponorený v lieku.

24 Pomaly ťahajte piest, aby ste **preniesli všetok liek** do injekčnej striekačky.

Dbajte na to, aby **bol hrot ihly ponorený v lieku** po celý čas, ako budete liek prenášať do injekčnej striekačky. **Možno budete musieť posunúť ihlu smerom nadol**, inak by ste mohli natiahnuť vzduch do injekčnej striekačky.

- Ihlu úplne **nevytiahnite** z injekčnej liekovky.
- Piest úplne **nevytiahnite** z injekčnej striekačky.

Odstráňte vzduchové bublinky

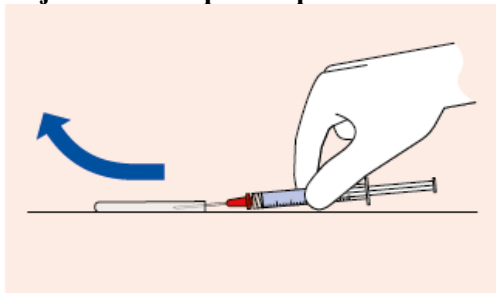


25 Ak v injekčnej striekačke vidíte nejaké vzduchové bublinky alebo priestor vyplnený vzduchom, prstom jemne poklepkávajte po boku injekčnej striekačky, až kým sa vzduchové bublinky nepresunú do vrchnej časti injekčnej striekačky.

26 Pomaly zatlačte piest, aby ste vzduchové bublinky vytlačili späť do injekčnej liekovky.

Ak do injekčnej liekovky vytlačíte nejaký liek, pomaly vytiahnite piest (tentokrát pomalšie), aby ste preniesli všetok liek z injekčnej liekovky (pozri 23. a 24. krok).

Dajte vrchnák späť na prenosovú ihlu



27 Vytiahnite injekčnú striekačku z injekčnej liekovky.

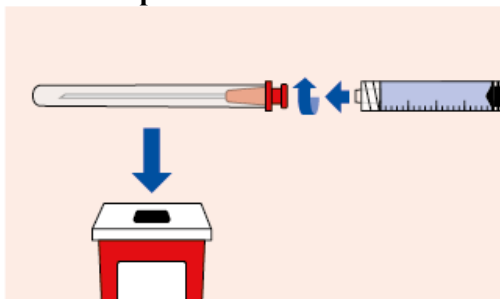
28 Iba jednou rukou zasuňte ihlu do vrchnáka položeného na rovnom povrchu.

29 Keď je ihla zakrytá, zdvihnite injekčnú striekačku dohora a zatlačte vrchnák tak, aby bol na doraz nasadený na ihle.

- **Nedržte** vrchnák prstami, keď do neho zasúvate ihlu.

Upozornenie: Nepoužite prenosovú ihlu na vpichnutie lieku. Prenosová ihla je príliš veľká na vpichnutie lieku.

Odstráňte prenosovú ihlu

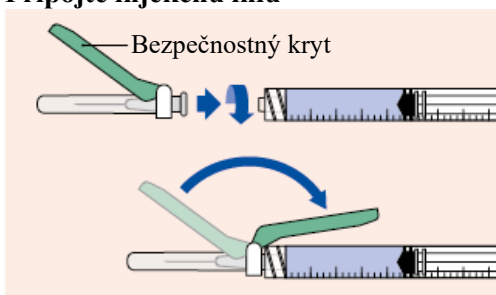


30 Držte injekčnú striekačku a pootočte prenosovú ihlu, aby ste ju odstránili.

31 Vyhodíte prenosovú ihlu do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov (pozri 43. krok).

- **Nedotknite** sa hrotu injekčnej striekačky po odstránení prenosovej ihly.

Pripojte injekčnú ihlu

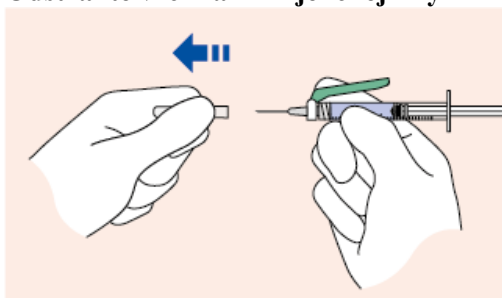


32 Vyberte injekčnú ihlu z jej obalu.

33 Zatlačte a pootočte injekčnú ihlu, až kým nebude pripojená na doraz k injekčnej striekačke.

34 Posuňte bezpečnostný kryt smerom k injekčnej striekačke, ako je to zobrazené vyššie na obrázku.

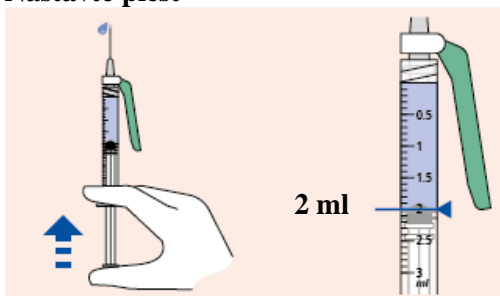
Odstráňte vrchnák z injekčnej ihly



35 Držte injekčnú striekačku v strede a opatrne potiahnite vrchnák ihly smerom od injekčnej striekačky.

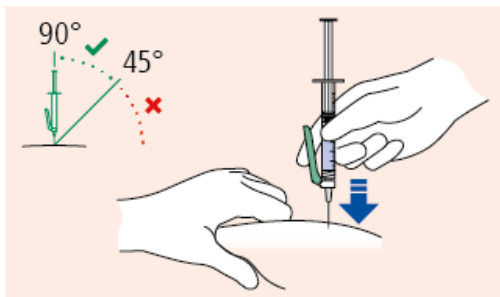
- **Neotáčajte** ani **neohýbajte** vrchnák počas toho, ako ho ťaháte.
- **Nedotknite** sa ihly ani nedovoľte, aby sa dotkla akéhokoľvek povrchu po odstránení vrchnáka ihly.
- **Nedávajte** vrchnák späť na ihlu po jeho odstránení, pretože to môže poškodiť ihlu.
- **Nepoužite** injekčnú striekačku, ak spadla alebo je poškodená.

Nastavte piest



36 Pomaly zatlačte piest **po rysku označujúcu 2 ml**.

Zaved'ite ihlu



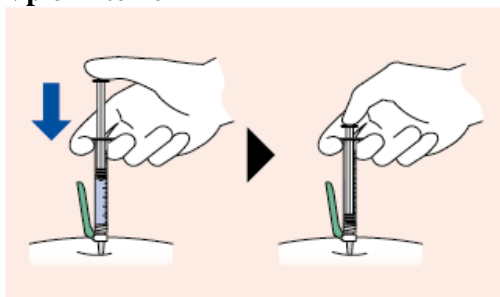
37 Jednou rukou stlačte kožu a vytvorte kožnú riasu na očistenom mieste na koži.

38 Druhou rukou držte injekčnú striekačku v strede a pod uhlom medzi 45 ° až 90 ° pri koži.

39 Rýchlym pohybom zaved'ite ihlu v celej dĺžke do kožnej riasy.

- Počas zavádzania ihly **nedržte** piest ani naň netlačte.

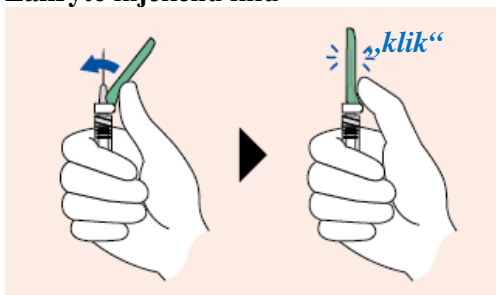
Vpichnete liek



40 Pomaly zatlačte piest až úplne nadol, aby ste vpichli liek.

41 Pustite stlačenú kožu a vytiahnite ihlu.

Zakryte injekčnú ihlu



42 Po podaní injekcie palcom zatlačte bezpečnostný kryt nad ihlu, **až kým nezačujete „kliknutie“**. Ak nebudete počuť „kliknutie“, pozrite sa, či je ihla úplne zakrytá bezpečnostným krytom.

- **Nenasadzujte** na ihlu pôvodný vrchnák.
- **Nepoužívajte** obidve ruky na zakrytie ihly.
- **Neodstraňujte** ihlu z injekčnej striekačky.

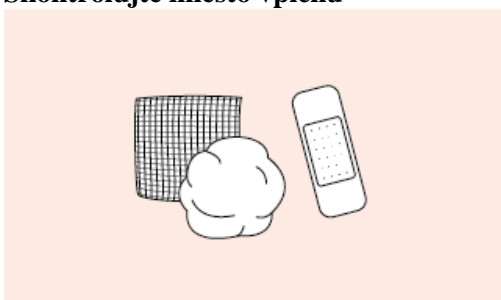
Zlikvidujte injekčnú striekačku a injekčnú ihlu



43 Vložte vašu použitú injekčnú liekovku s liekom Piasky, injekčnú striekačku, ihly a zvyšný materiál do nádoby na likvidáciu ostrých predmetov ihneď po ich použití.

- **Nevyhadzujte** použité ihly, injekčnú striekačku a injekčnú liekovku do domového odpadu.
- **Nepokúšajte sa** rozobrať injekčnú striekačku.

Skontrolujte miesto vpichu



44 V mieste vpichu môže byť malé množstvo krvi alebo lieku.

Môžete naň pritlačiť vatový tampón alebo gázový štvorec, až kým sa krvácanie nezastaví. V prípade potreby môžete miesto vpichu zakryť malou náplastou. Ak sa krvácanie nezastaví, kontaktujte svojho lekára.

Vaše podanie injekcie je teraz dokončené.

- Miesto vpichu **netrite** ani **nemasírujte**.

Druhá alebo tretia injekcia

Ak predpísaná dávka vyžaduje 2 alebo 3 injekcie podané jednu po druhej, začnite znovu 8. krokom za použitia ďalšej injekčnej liekovky s liekom Piasky a nových pomôcok. Môžete potrebovať až 3 injekčné liekovky na celú dávku. Dbajte na to, aby ste ďalšiu injekciu nevpichli do toho istého miesta, ktoré ste už použili.

Likvidácia injekčných striekačiek a injekčných liekoviek



Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom.

Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Keď bude nádoba plná, uistite sa, že ju zlikvidujete podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnik.