

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
03.10.2025 № 1516
Реєстраційне посвідчення
№ UA/21017/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Піаскай®
(Piasky®)

Склад:

діюча речовина: кровалімаб;
1 флакон (об'ємом 2 мл) містить 340 мг кровалімабу, що відповідає концентрації 170 мг/мл;
допоміжні речовини: L-гістидин, L-аспарагінова кислота, L-аргініну гідрохлорид, полоксамер 188, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій або інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий або сильно опалесцентний, практично безбарвний або жовтувато-коричневий розчин.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодуючі засоби. Імуносупресанти. Інгібітори комплементу. Кровалімаб.
Код АТХ L04A J07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Кровалімаб — це рекомбінантне моноклональне антитіло на основі гуманізованого імуноглобуліну G1 (IgG1), яке специфічно зв'язується з компонентом 5 (C5) системи комплементу, пригнічуючи його розщеплення на C5a і C5b і таким чином запобігаючи утворенню мембраноатакуючого комплексу (МАК). Кровалімаб інгібує активність термінальних компонентів комплементу. У пацієнтів з пароксизмальною нічною гемоглобінурією (ПНГ) кровалімаб пригнічує термінальний комплемент-опосередкований внутрішньосудинний гемоліз.

Фармакодинамічний вплив

У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з ПНГ спостерігалось інгібування активності термінальних компонентів комплементу залежно від концентрації кровалімабу після лікування. Пригнічення термінальної активності комплементу (CH50, виміряна за допомогою імуноаналізу ліпосом [LIA]) досягалось одразу після закінчення початкової інфузії кровалімабу і зазвичай зберігалось протягом усього періоду лікування кровалімабом. Так само середні концентрації вільного C5 знижувались до низьких показників (< 0,0001 г/л) у порівнянні з вихідним рівнем і залишалися низькими протягом усього періоду лікування. Рівні вільного C5 та CH50 були подібними у дітей та дорослих пацієнтів, які отримували кровалімаб.

Клінічна ефективність та безпека

Безпеку та ефективність застосування кровалімабу пацієнтам з ПНГ оцінювали у дослідженні не меншої ефективності фази III (COMMODORE 2, BO42162) та

підтверджували клінічними даними двох додаткових досліджень фази III (COMMODORE 3, YO42311 та COMMODORE 1, BO42161).

В усіх дослідженнях фази III пацієнти повинні були пройти вакцинацію проти *Neisseria meningitidis* протягом 3 років до початку лікування або протягом 7 днів після початку лікування кровалімабом. Пацієнти, вакциновані протягом 2 тижнів до початку лікування кровалімабом або після початку дослідження, отримували відповідну антибіотикопрофілактику з моменту початку прийому лікарського засобу Піаскай® і щонайменше протягом 2 тижнів після вакцинації (див. розділ «Особливості застосування» щодо особливостей застосування, пов'язаних із серйозною менінгококовою інфекцією). Пацієнти з інфекцією *Neisseria meningitidis* в анамнезі протягом 6 місяців до скринінгу і до першого введення досліджуваного лікарського засобу не були включені в дослідження.

В дослідження також не включали пацієнтів з аlogenною трансплантацією кісткового мозку в анамнезі.

Кровалімаб вводили у дослідженнях фази III відповідно до рекомендованих доз, описаних у розділі «Спосіб застосування та дози». Внутрішньовенне введення рятувальних доз 340 мг кровалімабу дозволялося на розсуд дослідників, якщо у пацієнта спостерігалися ознаки та симптоми ПНГ; однак ці дослідження не були спрямовані на оцінку впливу рятувального дозування на ефективність кровалімабу. Екулізумаб призначали відповідно до місцевих рекомендацій щодо застосування або в країні, де екулізумаб не представлений на ринку (COMMODORE 2), екулізумаб вводився у дозі 600 мг внутрішньовенно 1 раз на тиждень протягом перших 4 тижнів, а потім у дозі 900 мг кожні 2 тижні. В цьому дослідженні не застосовували екулізумаб.

Дослідження фази III складалися з періоду первинного лікування тривалістю 24 тижні, після чого пацієнти мали можливість продовжити/перейти на кровалімаб у додатковому періоді.

Імуногенність

Як і у всіх лікарських засобів білкового походження, існує ймовірність виникнення імунної відповіді на кровалімаб.

Результати аналізу імуногенності значною мірою залежать від декількох факторів, включно з чутливістю та специфічністю аналізу, методологією аналізу, обробкою зразків, часом відбору зразків, супутніми лікарськими засобами та основним захворюванням. З цих причин порівняння частоти виявлення антитіл до кровалімабу з частотою виявлення антитіл до інших препаратів може вводити в оману.

У дослідженні фази III COMMODORE 2 антитіла до лікарського засобу (АЛЗ), що виникають під час лікування, спостерігалися у 35,0 % (49/140) пацієнтів, які раніше не отримували лікування, які отримували кровалімаб, та у 38,2 % (26/68) пацієнтів, яких перевели з лікування іншим інгібітором C5 на кровалімаб. Медіана часу до розвитку перших АЛЗ після вихідного рівня становила 16,1 тижня (діапазон 1,1–72,3 тижня) та 16,6 тижня (діапазон 2,1–36,3 тижня) у пацієнтів, які не отримували лікування, та пацієнтів, які раніше отримували інший інгібітор C5, відповідно. У дослідженнях фази III частота утворення АЛЗ під час лікування становила 35,1 % (67 пацієнтів зі 191) та 25,4 % (51 пацієнт з 201) у пацієнтів, які не отримували лікування, та пацієнтів, яких перевели з лікування іншим інгібітором C5 на кровалімаб, відповідно.

У дослідженнях фази III медіана площі під кривою «концентрація – час» у пацієнтів з позитивним статусом АЛЗ була дещо нижчою в порівнянні з такою у пацієнтів з негативним статусом АЛЗ. Попри цей ефект, концентрації залишалися вищими за 100 мкг/мл (поріг повного пригнічення термінальної активності комплементу) у понад 80 % пацієнтів з позитивним статусом АЛЗ. Наявність АЛЗ не була пов'язана з клінічно значущим впливом на фармакокінетику, фармакодинаміку та ефективність препарату у більшості пацієнтів. Однак з 392 пацієнтів, у яких оцінювали статус АЛЗ, часткова або повна втрата експозиції, пов'язана з появою АЛЗ, спостерігалася у 23 пацієнтів (5,9%); серед них у 17 (4,3%) пацієнтів з позитивним статусом АЛЗ була втрата фармакологічної активності (за даними CH50 або вільного C5), яка збігалася з втратою експозиції та з втратою ефективності, що

проявлялося у вигляді стійкої втрати контролю гемолізу у 7 пацієнтів (1,8%). Доказів клінічного впливу статусу АЛЗ на профіль безпеки лікарського засобу Піаскай® не було отримано (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Діти

Десять дітей (з масою тіла ≥ 40 кг), які отримували кровалімаб у дослідженнях COMMODORE 2 (n = 7; 13–17 років) та COMMODORE 3 (n = 3; 15–17 років), були оцінені щодо ефективності.

Дев'ять пацієнтів раніше не отримували лікування, а 1 пацієнта було переведено з групи застосування екулізумабу до групи застосування кровалімабу у додатковому періоді. Усі діти отримували такі ж самі дози, як і дорослі пацієнти, залежно від маси тіла. Усі 9 пацієнтів, які не отримували лікування, досягли контролю гемолізу (визначеного як $\text{ЛДГ} \leq 1,5 \times \text{ВМН}$) до тижня 4, і цей контроль зберігався у 7 пацієнтів під час кожного візиту від вихідного рівня до тижня 25. Пацієнт, якого було переведено з групи застосування екулізумабу до групи застосування кровалімабу, зберігав контроль гемолізу протягом 24 тижнів лікування у додатковому періоді. У семи з 10 дітей вдалося уникнути переливання крові та стабілізувати гемоглобін, і у жодного пацієнта не було випадків проривного гемолізу протягом 24-тижневого періоду лікування.

Загалом ефект лікування кровалімабом у дітей з ПНГ був подібним до того, що спостерігався у дорослих пацієнтів з ПНГ.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика кровалімабу була охарактеризована як у здорових добровольців, так і у пацієнтів з ПНГ за допомогою методів фармакокінетичного аналізу нелінійних моделей зі змішаними ефектами на основі об'єднаної бази даних, що включала 9 здорових добровольців, 210 пацієнтів, які не отримували лікування, і 211 пацієнтів, яких перевели з попереднього лікування іншим інгібітором С5 на кровалімаб.

Залежність «концентрація – час» кровалімабу найкраще описується за допомогою двокамерної відкритої моделі з елімінацією першого порядку та константою підшкірної абсорбції першого порядку. Для опису транзитного збільшення кліренсу внаслідок утворення імунних комплексів типу ІІІ, що спостерігається у пацієнтів, яких перевели з лікування іншим інгібітором С5 на кровалімаб, було додано додатковий параметр кліренсу, що змінюється в часі, який експоненціально зменшується з часом. Очікується, що у рівноважному стані експозиція у пацієнтів, які не отримували лікування, та пацієнтів, яких перевели на інше лікування, буде подібною.

Всмоктування

Константа швидкості поглинання була оцінена як $0,126 \text{ день}^{-1}$ [КВ%: 38,3]. Після підшкірного введення біодоступність оцінювалася на рівні 83,0 % [КВ%: 116].

Розподіл

Центральний об'єм розподілу оцінювався як 3,23 л [КВ%: 22,4], а периферичний об'єм розподілу — 2,32 л [КВ%: 70,6].

Невеликий об'єм розподілу вказує на те, що кровалімаб, ймовірно, розподіляється переважно у сироватці крові та/або у тканинах з великою кількістю судин.

Біотрансформація

Метаболізм кровалімабу безпосередньо не вивчався. Антитіла класу IgG переважно катаболізуються шляхом лізосомального протеолізу, а потім виводяться з організму або повторно використовуються ним.

Виведення

Кліренс оцінювався як $0,0791 \text{ л/добу}$ [КВ%: 20,6]. Кінцевий період напіввиведення кровалімабу становив 53,1 дня [КВ%: 39,9], що є довшим у порівнянні з іншими гуманізованими антитілами класу IgG. Такий тривалий період напіввиведення узгоджується зі здатністю кровалімабу до рециркуляції.

Особливі групи пацієнтів

Фармакокінетичні дослідження кровалімабу в особливих групах пацієнтів не проводилися. Було показано, що маса тіла є значущою коваріатою, при цьому кліренс і об'єм розподілу збільшуються, а експозиція кровалімабу зменшується зі збільшенням маси тіла пацієнта. Тому дозування кровалімабу ґрунтується на масі тіла пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Після включення маси тіла в модель аналіз популяційної фармакокінетики у пацієнтів з ПНГ показав, що вік (13–85 років) і стать не мають значущого впливу на фармакокінетику кровалімабу. Подальша корекція дози не вимагається.

Раса/етнічна приналежність також не впливали на фармакокінетику кровалімабу, однак дані щодо пацієнтів негроїдної раси обмежені та тому не вважаються переконливими для цієї групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку

Спеціальних досліджень фармакокінетики кровалімабу за участю пацієнтів віком ≥ 65 років не проводилося, однак у клінічні дослідження було включено 46 (10,9 %) пацієнтів літнього віку з ПНГ, включно з 35 пацієнтами віком 65-74 роки, 10 пацієнтами віком 75-84 роки та 1 пацієнтом віком ≥ 85 років. Дані, отримані в клінічних дослідженнях ПНГ, вказують на те, що експозиція у пацієнтів віком ≥ 65 років є порівнянною з експозицією у молодих пацієнтів інших вікових груп, однак через обмеженість даних щодо пацієнтів віком ≥ 85 років фармакокінетика кровалімабу у цих пацієнтів невідома.

Порушення функції нирок

Спеціальних досліджень фармакокінетики кровалімабу у пацієнтів з порушенням функції нирок не проводилося, однак дані, отримані в клінічних дослідженнях ПНГ (62 [14,7 %] пацієнти з порушенням функції нирок легкого ступеня, 38 [9 %] пацієнтів з порушенням функції нирок середнього ступеня та 4 [1 %] пацієнти з порушенням функції нирок тяжкого ступеня), вказують на те, що експозиція у пацієнтів з порушенням функції нирок легкого, середнього або тяжкого ступеня є порівнянною з експозицією у пацієнтів без порушень функції нирок. Однак щодо пацієнтів з порушеннями функції нирок тяжкого ступеня в клінічних дослідженнях ПНГ було отримано обмежену кількість даних.

Порушення функції печінки

Спеціальних досліджень за участю пацієнтів з порушенням функції печінки не проводилося, однак дані, отримані в клінічних дослідженнях ПНГ, вказують на те, що експозиція у пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня (46 [11 %] за класифікацією на основі рівня аланінамінотрансферази) є порівнянною з експозицією у пацієнтів без порушення функції печінки. Обмежені фармакокінетичні дані були доступні щодо пацієнтів з ПНГ з порушенням функції печінки від помірного (0 [0 %]) до тяжкого (1 [0,23 %]) ступеня, тому вплив помірного або тяжкого порушення функції печінки на фармакокінетику кровалімабу невідомий і не може бути надано жодних рекомендацій щодо дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти

Дані, отримані у 12 дітей (13–17 років) у клінічних дослідженнях ПНГ, вказують на те, що експозиція у дітей віком від 12 років з масою тіла 40 кг і вище була порівнянною з експозицією у дорослих пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Піаскай® як монотерапія показаний для лікування дорослих та дітей віком від 12 років з масою тіла 40 кг і більше з пароксизмальною нічною гемоглобінурією (ПНГ):

- у пацієнтів з гемолізом з клінічним(и) симптомом(ами), що вказують на високу активність захворювання;
- у пацієнтів, які є клінічно стабільними після лікування інгібітором компонента комплементу 5 (C5) протягом щонайменше останніх 6 місяців.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь якої з допоміжних речовин.

- Пацієнти з невилікуваною інфекцією *Neisseria meningitidis*.
- Пацієнти, які наразі не вакциновані проти *Neisseria meningitidis*, за винятком тих, хто отримує профілактичне лікування відповідними антибіотиками протягом 2 тижнів після вакцинації. (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кровалімаб та інші інгібітори C5 зв'язують різні епітопи на C5. Коли обидва препарати-інгібітори C5 присутні в кровообігу, можуть утворюватися імунні комплекси, що складаються з одного або кількох антитіл, сполучених з C5. Ці імунні комплекси, які також називаються комплексами «лікарський засіб–мішень–лікарський засіб» (DTDC), можуть включати одну або кілька одиниць C5, зв'язаних як з кровалімабом, так і з іншим інгібітором C5. Очікується, що вони будуть виведені протягом приблизно 8 тижнів (у випадку з екулізумабом). Імунні комплекси можуть виводитися через більший проміжок часу у разі переходу з інгібіторів C5 з подовженим періодом напіввиведення, таких як равулізумаб. У деяких пацієнтів утворення цих комплексів призводить до реакцій імунного комплексу III типу (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). У пацієнтів, які переходять з терапії іншим інгібітором C5, спостерігається транзиторне збільшення кліренсу внаслідок утворення імунних комплексів, що призводить до швидшого виведення кровалімабу. Однак це транзиторне збільшення кліренсу не є клінічно значущим і не потребує корекції дози у пацієнтів, які переходять з іншого інгібітору C5.

Спеціальних досліджень взаємодії не проводилося.

Не очікується, що кровалімаб продемонструє фармакокінетичну взаємодію з іншими лікарськими засобами, що перешкоджають метаболізму ферментів цитохрому P450 (CYP), оскільки шляхи кліренсу імуноглобулінів G (IgG) відрізняються від шляхів кліренсу малих молекул.

Особливості застосування.

Відстеження

Щоб полегшити відстеження біологічних лікарських засобів, необхідно чітко зазначати назву та номер серії засобу, що застосовувався.

Серйозна менінгококова інфекція

Через механізм дії кровалімабу його застосування може підвищувати сприйнятливості пацієнта до менінгокової інфекції (септицемія та/або менінгіт). Повідомлялося про випадки серйозної чи смертельної менінгокової інфекції/сепсису в пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами термінальних компонентів комплементу, що є відомим специфічним ефектом препаратів цього класу.

Менінгококова інфекція може швидко стати небезпечною для життя або призвести до летального наслідку, якщо її не діагностувати та не пролікувати на ранніх стадіях. Для зниження ризику інфікування всі пацієнти повинні бути вакциновані чотиривалентною менінгоковою вакциною щонайменше за 2 тижні до отримання першої дози кровалімабу. Якщо невакцинованому пацієнту показано негайне лікування кровалімабом, вакцину необхідно ввести якомога швидше і пацієнт має отримувати антибіотикопрофілактику від початку лікування кровалімабом та принаймні до 2 тижнів після вакцинації.

Для профілактики менінгокової інфекції, спричиненої найпоширенішими патогенними серологічними групами, рекомендують вакцини проти серологічних груп A, C, Y, W і B, якщо вони доступні. Пацієнти повинні мати актуальні щеплення згідно з чинними національними рекомендаціями щодо вакцинації. При переведенні пацієнта з лікування іншим інгібітором термінального комплементу лікарі повинні переконатися в тому, що вакцинацію проти менінгокової інфекції проводять відповідно до чинних національних рекомендацій з вакцинації. Вакцинація може додатково активувати систему комплементу. У

результаті в пацієнтів із комплемент-опосередкованими захворюваннями, включно з ПНГ, може виникнути тимчасове посилення ознак та симптомів їхнього основного захворювання, наприклад, гемоліз. Отже, слід ретельно контролювати симптоми захворювання в пацієнтів після рекомендованої вакцинації.

Для запобігання розвитку менінгококової інфекції вакцинації може бути недостатньо. Слід розглянути можливість профілактичного застосування антибактеріальних засобів відповідно до національних рекомендацій. Слід спостерігати за станом усіх пацієнтів щодо виявлення ранніх ознак менінгококової інфекції, а при підозрі на виникнення інфекції слід негайно оцінити стан пацієнта та розпочати лікування відповідними антибіотиками. Пацієнтів слід поінформувати про ці ознаки та симптоми, а також про заходи, яких слід вжити, щоб негайно звернутися по медичну допомогу. Лікарі повинні обговорити з пацієнтами переваги та ризики терапії лікарським засобом Піаскай® та надати детальні роз'яснення для пацієнта/опікуна пацієнта.

Інші генералізовані інфекції

Через механізм дії кровалімаб слід з обережністю призначати пацієнтам з активними системними інфекціями. У пацієнтів може бути підвищена чутливість до інфекцій, особливо тих, що спричинені *Neisseria spp.* та іншими інкапсульованими бактеріями. Вакцинацію для профілактики інфекцій, спричинених *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* типу b (Hib), слід проводити відповідно до національних рекомендацій.

Якщо національними рекомендаціями декларується проведення вакцинації для профілактики інфекцій, спричинених *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* типу b (Hib), її слід зробити щонайменше за 2 тижні до застосування першої дози кровалімабу. Якщо невакцинованому пацієнту показане негайне лікування кровалімабом, необхідну вакцину слід ввести якомога швидше, а пацієнти повинні отримувати профілактичні антибіотики з моменту початку лікування кровалімабом до 2 тижнів після вакцинації або відповідно до національних стандартів лікування, залежно від того, який термін є довшим.

Якщо лікарський засіб Піаскай® вводять пацієнтам з активними системними інфекціями, за станом пацієнтів слід ретельно спостерігати для виявлення ознак і симптомів погіршення перебігу інфекції. Пацієнтів виключали з клінічних досліджень кровалімабу, якщо у них була будь-яка активна системна бактеріальна, вірусна або грибова інфекція протягом 14 днів до початку лікування.

Пацієнтам слід надавати інформацію з інструкції для медичного застосування, щоб підвищити їхню обізнаність про ознаки та симптоми потенційних серйозних інфекцій.

Реакції імунного комплексу III типу

Утворення імунних комплексів відбувається у пацієнтів при переході з одного інгібітора комплементу на інший, відмінний за епітопами, який він зв'язує (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У деяких пацієнтів утворення цих комплексів може призвести до імунокомплекс-опосередкованих реакцій III типу, які також називають реакціями імунних комплексів III типу. Пацієнти, які ніколи раніше не отримували лікування інгібіторами C5, або пацієнти, у яких попереднє лікування інгібіторами C5 було виведено з організму (тобто з моменту отримання останньої дози пройшло щонайменше 5,5 періоду напіввиведення попереднього лікарського засобу), не належать до групи ризику виникнення реакцій імунного комплексу III типу. У клінічних дослідженнях з кровалімабом повідомлялося про побічні реакції, опосередковані імунним комплексом III типу (див. розділ «Побічні реакції»).

Ознаками та симптомами реакцій імунного комплексу III типу, що спостерігалися у клінічних дослідженнях, були артралгія та інші порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини, висипи та інші порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини, пірексія, астенія/втома, шлунково-кишкові розлади, головний біль та аксональна нейропатія. Реакції імунного комплексу III типу можуть також проявлятися порушеннями функції нирок, однак під час клінічних досліджень з кровалімабом цього не спостерігалось.

З огляду на час до виникнення реакцій імунного комплексу III типу, який спостерігався у клінічних дослідженнях, рекомендується спостерігати за пацієнтами протягом перших 30 днів після переходу з екулізумабу або равулізумабу на кровалімаб (або навпаки) щодо появи симптомів реакцій імунного комплексу III типу. При реакціях імунного комплексу III типу легкого або середнього ступеня можна розглянути можливість призначення симптоматичного лікування (наприклад: місцевих кортикостероїдів, антигістамінних препаратів, жарознижувальних засобів та/або анальгетиків). У разі тяжких реакцій можна розпочати пероральну або системну терапію кортикостероїдами та поступово знижувати дозування за клінічними показаннями.

Інфузійні та ін'єкційні реакції

Введення кровалімабу може спричинити інфузійні реакції або системні ін'єкційні реакції, залежно від способу введення. Це можуть бути алергічні реакції або реакції гіперчутливості (включно з анафілаксією), а також низка інших симптомів, таких як головний біль або біль у м'язах.

У разі виникнення тяжкої інфузійної реакції після внутрішньовенного введення лікарського засобу Піаскай® лікування слід перервати та призначити відповідну медикаментозну терапію. У разі виникнення тяжкої ін'єкційної реакції після підшкірного введення або будь-якого випадку серйозної алергічної реакції після внутрішньовенного або підшкірного введення пацієнтам/особам, які доглядають за ними, слід негайно звернутися за медичною допомогою для отримання відповідної медикаментозної терапії. Пацієнтам слід проконсультуватися зі своїм лікарем щодо можливості продовження лікування лікарським засобом Піаскай®.

Серйозний гемоліз після припинення лікування у пацієнтів з ПНГ

У разі припинення застосування лікарського засобу Піаскай® стан пацієнтів, які не перейшли на інше лікування ПНГ, слід ретельно контролювати щодо появи ознак і симптомів серйозного внутрішньосудинного гемолізу, що визначається за підвищенням активності лактатдегідрогенази (ЛДГ) разом із раптовим зменшенням розміру клону ПНГ або зниженням концентрації гемоглобіну, або за поновленням таких симптомів, як втомлюваність, гемоглобінурія, біль у животі, задишка, серйозні небажані судинні явища (включно з тромбозом), дисфагія чи еректильна дисфункція. Якщо після припинення терапії з'являються ознаки та симптоми гемолізу, включно з підвищенням активності ЛДГ, слід розглянути питання про відновлення відповідного лікування.

Імуногенність, що призводить до втрати експозиції та ефективності

У пацієнтів можуть утворюватися антитіла до лікарського засобу (АЛЗ), які можуть перешкоджати експозиції кровалімабу. Розвиток АЛЗ може призвести до втрати експозиції кровалімабу, що згодом може призвести до втрати ефективності кровалімабу. Втрата ефективності та зниження експозиції внаслідок розвитку АЛЗ спостерігалися у пацієнтів, які отримували кровалімаб у клінічних дослідженнях. Стан пацієнтів слід регулярно контролювати щодо клінічних ознак втрати експозиції та ефективності, включно з серйозним внутрішньосудинним гемолізом. У разі стійкого серйозного внутрішньосудинного гемолізу, попри дотримання схеми лікування кровалімабом, пацієнтам слід негайно провести обстеження для визначення етіології та розглянути можливість розвитку АЛЗ, що призводить до втрати експозиції та ефективності. Слід провести оцінку співвідношення користі та ризиків від продовження застосування кровалімабу та розглянути можливість переходу на альтернативну терапію. Пацієнтам/особам, які здійснюють догляд за пацієнтами, слід порадити негайно звернутися за медичною допомогою, якщо у пацієнта з'являються ознаки погіршення перебігу ПНГ (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Немає даних щодо застосування кровалімабу вагітним жінкам.

Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий прояв щодо репродуктивної токсичності. Відомо, що людський IgG здатний проникати через плацентарний бар'єр після першого триместру вагітності. З огляду на механізм дії кровалімабу його застосування потенційно може спричинити інгібування термінальних компонентів комплементу у кровообігу плода.

Тому застосування лікарського засобу Піаскай® вагітним жінкам може розглядатися, якщо клінічний стан жінки вимагає лікування кровалімабом.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає кровалімаб у грудне молоко людини. Відомо, що людський IgG1 проникає в грудне молоко. Не можна виключати ризик для немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні.

Рішення щодо припинення годування груддю або припинення лікування лікарським засобом Піаскай® необхідно приймати, враховуючи користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для матері.

Фертильність

Клінічні дані щодо впливу кровалімабу на фертильність людини відсутні. Дані досліджень токсичності після багаторазового введення на тваринах не виявили впливу на репродуктивні органи самців і самиць.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Піаскай® не впливає або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гематологічних захворювань.

Дозування

Рекомендована схема дозування складається з однієї навантажувальної дози, що вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії (у день 1), а потім чотирьох додаткових щотижневих навантажувальних доз, що вводяться шляхом підшкірної ін'єкції (у дні 2, 8, 15 та 22). Застосування підтримувальної дози починають у день 29 і потім вводять кожні 4 тижні шляхом підшкірної ін'єкції. Вибір дози препарату залежить від маси тіла пацієнта, як показано в таблиці 1.

Пацієнтам, яких переводять з лікування іншим інгібітором комплементу, першу внутрішньовенну навантажувальну дозу лікарського засобу Піаскай® слід вводити під час наступного запланованого введення інгібітора комплементу (див. розділ «Особливості застосування» для отримання додаткової інформації щодо переходу на лікування іншим інгібітором компонента 5 [C5] комплементу). Введення додаткових підшкірних навантажувальних доз та підтримувальних доз лікарського засобу Піаскай® відбувається за схемою, наведеною у таблиці 1.

Таблиця 1

Схема застосування лікарського засобу Піаскай® залежно від маси тіла пацієнта

Маса тіла	від ≥ 40 кг до < 100 кг	≥ 100 кг
Навантажувальна доза		
День 1	1000 мг (внутрішньовенно)	1500 мг (внутрішньовенно)
Дні 2, 8, 15, 22	340 мг (підшкірно)	340 мг (підшкірно)
Підтримувальна доза		

День 29 та к4т ^а після цього	680 мг (підшкірно)	1020 мг (підшкірно)
---	--------------------	---------------------

^а к4т — кожні 4 тижні.

Схема дозування може іноді змінюватися протягом 2 днів від запланованого дня введення (за винятком дня 1 та дня 2). Якщо це відбувається, наступну дозу слід вводити за запланованою схемою.

Тривалість лікування

Лікарський засіб Піаскай® призначений для тривалого лікування, якщо тільки відміна цього лікарського засобу не є клінічно показана (див. розділ «Особливості застосування»).

Затримка або пропуск введення дози лікарського засобу

Якщо всю заплановану дозу або частину запланованої дози лікарського засобу Піаскай® пропущено, пропущену дозу або решту запланованої дози слід ввести якомога швидше до дня введення наступної запланованої дози. Наступну дозу слід вводити у звичайний запланований день введення лікарського засобу. Не застосовуйте дві дози або не вводьте більше призначеної дози в той самий день, щоб компенсувати пропущену дозу.

Модифікації дози

Модифікація підтримувальної дози необхідна, якщо маса тіла пацієнта змінюється на 10% або більше і стає стабільно більшою або меншою за 100 кг протягом курсу лікування (рекомендовану дозу див. у таблиці 1). Відповідно, масу тіла пацієнта слід контролювати періодично та, за потреби, на постійній основі.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам віком ≥ 65 років корекція дози не потрібна, хоча досвід застосування кровалімабу пацієнтам похилого віку в клінічних дослідженнях обмежений (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок

Пацієнтам з порушенням функції нирок легкого, помірного або тяжкого ступеня корекція дози не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки

Пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого ступеня не рекомендується коригувати дозу. Не вивчалось застосування кровалімабу пацієнтам з порушеннями функції печінки від середнього до тяжкого ступеня, тому жодних рекомендацій щодо дозування надати неможливо (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти

Корекція дози кровалімабу для дітей віком від 12 років з масою тіла ≥ 40 кг не потрібна. Безпека та ефективність застосування кровалімабу дітям віком до 12 років та дітям з масою тіла < 40 кг ще не встановлені. Дані відсутні.

Спосіб застосування

Лікарський засіб Піаскай® вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії (перша доза) та у вигляді підшкірної ін'єкції (наступні дози).

Внутрішньовенне введення

Лікарський засіб Піаскай® слід готувати для внутрішньовенного введення з дотриманням належної асептичної техніки. Піаскай® має розводити та вводити медичний працівник у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом $60 \text{ хв} \pm 10 \text{ хв}$ (1000 мг) або $90 \text{ хв} \pm 10 \text{ хв}$ (1500 мг). Лікарський засіб Піаскай® не можна вводити внутрішньовенно струминно або болусно.

Інструкція щодо розведення лікарського засобу перед застосуванням.

Піаскай® має готувати до застосування медичний працівник з дотриманням правил асептики. Перед інфузійним застосуванням лікарський засіб Піаскай® слід розвести у розчині натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %). Під час введення слід використовувати інфузійні набори з вбудованим фільтром з діаметром пор 0,2 мкм.

Для внутрішньовенного введення слід використовувати окрему інфузійну систему.

Розведення

1. За допомогою стерильного шприца набрати необхідний об'єм розчину лікарського засобу Піаскай® з флакона (див. таблицю 2) і розвести в інфузійному пакеті. Для досягнення необхідного об'єму розчину лікарського засобу Піаскай®, який потрібно додати до інфузійного пакета, слід використовувати декілька флаконів. Утилізувати будь-яку невикористану частину лікарського засобу, що залишилася у флаконі.
Розведення лікарського засобу Піаскай® в інфузійних пакетах, що містять розчин натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) для інфузій, має бути в діапазоні 4–15 мг/мл (кінцева концентрація після розведення).
Можна використовувати пакети для внутрішньовенних інфузій об'ємом 100 мл або 250 мл.

Таблиця 2

Приклад визначення об'єму дози

Доза (мг)	Концентрація в пакеті (мг/мл)	Об'єм лікарського засобу Піаскай® у 0,9% розчині натрію хлориду* (мл)	Розмір інфузійних пакетів (мл)
1000	4	5,9	250
1500	6	8,8	250
1000	10	5,9	100
1500	15	8,8	100

* Кожен флакон по 340 мг містить номінальний об'єм заповнення 2,0 мл.

2. Обережно перемішати вміст інфузійного пакета, повільно перевертаючи пакет. Не струшувати.
3. Оглянути вміст інфузійного пакета на наявність часток та утилізувати пакет з розчином, якщо такі частки є.
4. Промивання інфузійної системи необхідне для забезпечення повного введення всієї дози.

Не було виявлено несумісності між лікарським засобом Піаскай® та пакетами для внутрішньовенних інфузій з матеріалами, що контактують з препаратом, виготовленими з полівінілхлориду (ПВХ) або поліолефінів (ПО), таких як поліетилен (ПЕ) та поліпропілен (ПП). Крім того, не було виявлено несумісності інфузійних наборів або допоміжних засобів для інфузій з матеріалами, що контактують з препаратом, виготовленими з ПВХ, ПЕ, поліуретану (ПУ), полібутадієну (ПБД), акрилонітрил-бутадієн-стиролу (АБС), полікарбонату (ПК) або політетрафторетилену (ПТФЕ).

Умови зберігання інфузійних пакетів

З мікробіологічної точки зору, якщо метод розведення не виключає ризику мікробної контамінації, розведений розчин для внутрішньовенних інфузій слід використати негайно. Якщо розчин не було застосовано негайно, строки та умови зберігання приготовленого препарату до його застосування є відповідальністю користувача.

Якщо розведений розчин готується у контрольованих та валідованих асептичних умовах, лікарський засіб можна зберігати у холодильнику за температури від 2 до 8 °C або за кімнатної температури (до 30 °C). Детальні умови зберігання приготованого розчину для інфузій залежно від типу інфузійних пакетів, що використовуються, наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Умови зберігання розчину для інфузій, виготовленого в асептичних умовах

Інфузійні	Умови зберігання
-----------	------------------

пакети	
ПО/ПЕ/ПП	До 30 діб за температури від 2 до 8 °С в захищеному від світла місці, до 24 годин за кімнатної температури (до 30 °С) за умов природного освітлення. Захищати від прямих сонячних променів.
ПВХ	До 12 годин за температури від 2 до 8 °С в захищеному від світла місці, до 12 годин за кімнатної температури (до 30 °С) за умов природного освітлення. Захищати від прямих сонячних променів.

ПО – поліолефіни, ПЕ – поліетилен, ПП – поліпропілен, ПВХ – полівінілхлорид.

Інфузію кровалімабу можна уповільнити або перервати, якщо у пацієнта розвивається інфузійна реакція. Інфузію слід негайно припинити, якщо у пацієнта виникає серйозна реакція гіперчутливості (див. розділ «Особливості застосування»).

Підшкірне введення

Лікарський засіб Піаскай® слід застосовувати у нерозведеному вигляді та готувати з дотриманням належної асептичної техніки. Рекомендується вводити лікарський засіб Піаскай® у ділянку живота. Місце ін'єкції у ділянці живота слід змінювати кожного разу. Ніколи не слід робити ін'єкції в родимки, шрами або ділянки чутливої шкіри, в область синця, затвердіння або пошкодження шкіри.

Введення пацієнтом та/або особою, яка здійснює догляд

Після належного навчання техніці підшкірних ін'єкцій пацієнт може самостійно вводити лікарський засіб Піаскай® або особа, яка доглядає за ним, може вводити лікарський засіб Піаскай® без нагляду медичного працівника, якщо лікар вважає це можливим.

Інструкція застосування лікарського засобу Піаскай® при підшкірному введенні.

Лікарський засіб Піаскай® слід застосовувати у нерозведеному вигляді та готувати з дотриманням асептичної техніки. Для забору розчину лікарського засобу Піаскай® з флакона та його підшкірної ін'єкції необхідні шприц, двокінцева голка та ін'єкційна голка.

Кожна ін'єкція має об'єм 2 мл, що відповідає 340 мг кровалімабу. Для кожної ін'єкції слід використовувати шприц об'ємом 2 мл або 3 мл. Доза 680 мг досягається шляхом виконання двох послідовних підшкірних ін'єкцій по 340 мг. Доза 1020 мг досягається трьома послідовними підшкірними ін'єкціями по 340 мг.

Шприц об'ємом 2 мл або 3 мл

Критерії: прозорий поліпропіленовий або полікарбонатний шприц з наконечником Луер-Лок (у разі його відсутності можна використовувати шприц з наконечником Луер-Сліп), стерильний, одноразового використання, без латексу та непірогенний.

Двокінцева голка

Критерії: нержавіюча сталь, стерильна, бажано калібру 18 G, з одним скосом під кутом приблизно 45 градусів, щоб зменшити ризик поранення голкою, або стандартна голка калібру 21 G як альтернатива, одноразового використання, без латексу та непірогенна. Рекомендується використовувати двокінцеву голку без фільтра.

Ін'єкційна голка

Критерії: голка для підшкірних ін'єкцій, з нержавіючої сталі, стерильна, калібр 25 G, 26 G або 27 G, довжина від 9 до 13 мм, одноразового використання, без латексу, непірогенна, бажано в комплекті з захисним ковпачком голки.

Будь-який невикористаний лікарський препарат і відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Слід суворо дотримуватися наведених нижче вказівок щодо використання та утилізації шприців та інших медичних гострих предметів:

- Голки та шприци в жодному разі не можна використовувати повторно або передавати іншим особам.

- Помістіть усі використані голки та шприци в контейнер для гострих предметів (одноразовий контейнер, стійкий до проколів).

Умови зберігання нерозведеного розчину для підшкірних ін'єкцій

З мікробіологічної точки зору препарат потрібно використати негайно після розведення вмісту флакона. Якщо він не був використаний відразу, за час та умови зберігання до початку застосування відповідає користувач. Термін та умови зберігання під час використання та до введення не мають перевищувати 24 годин при температурі від 2 до 8 °C, якщо приготування розчину не відбувалося в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Якщо лікарський засіб Піаскай® переносять з флакона у шприц у контрольованих і валідованих асептичних умовах, лікарський засіб у шприці з ковпачком можна зберігати в холодильнику за температури від 2 до 8 °C до 14 днів у захищеному від світла місці та за кімнатної температури (до 30 °C) до 24 годин за умов природного освітлення.

Розчин лікарського засобу Піаскай® необхідно захищати від прямих сонячних променів.

Діти.

У 12 дітей з ПНГ з масою тіла ≥ 40 кг (віком 13–17 років), включених у дослідження COMMODORE 1, COMMODORE 2 та COMMODORE 3, профіль безпеки виявився подібним до такого у дорослих пацієнтів з ПНГ.

Передозування.

У разі передозування пацієнти повинні перебувати під пильним медичним наглядом для виявлення можливих ознак або симптомів побічних реакцій і, у разі потреби, отримувати симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Найчастішими побічними реакціями, що спостерігалися, були імунокомплекс-опосередковані реакції III типу (18,9 % у пацієнтів, які перейшли з лікування іншим інгібітором C5 на кровалімаб), інфекція верхніх дихальних шляхів (18,6 %), пірексія (13,5 %), головний біль (10,9 %) та інфузійні реакції (10,2 %). Найчастішими серйозними побічними реакціями, що спостерігалися, були імунокомплекс-опосередковані реакції III типу (4,0 % у пацієнтів, які перейшли з лікування іншим інгібітором C5 на кровалімаб) та пневмонія (1,5 %).

Дані з безпеки, отримані за результатами спостереження за 44 пацієнтами в дослідженні COMPOSER, де медіана тривалості лікування становила 4,69 року (діапазон 0,4–6,3 року), не виявили жодних додаткових проблем безпеки, пов'язаних з довгостроковим застосуванням кровалімабу.

Безпеку застосування кровалімабу пацієнтам з ПНГ оцінювали в трьох дослідженнях фази III: COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311) і COMMODORE 1 (BO42161), а також в одному дослідженні фази I/II (COMPOSER, BP39144).

У таблиці 4 наведено побічні реакції, про які повідомлялося у зв'язку із застосуванням кровалімабу в об'єднаному аналізі даних 393 пацієнтів, включених у дослідження фази III, якщо не зазначено інше. Медіана тривалості лікування кровалімабом за даними об'єднаного аналізу 393 пацієнтів становила 64 тижні (діапазон 0,1–136,4 тижня).

Побічні реакції представлено за класами систем органів згідно з класифікацією MedDRA. Відповідні категорії частоти для кожної побічної реакції визначалися згідно з такими критеріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$). У межах кожної категорії частоти побічні реакції представлено за зменшенням серйозності.

Таблиця 4

Резюме побічних реакцій, що виникали у пацієнтів, які отримували лікування лікарським засобом Піаскай®

Клас системи органів за MedDRA	Побічні реакції (за MedDRA)	Категорія частоти
Інфекційні та паразитарні захворювання	Інфекція верхніх дихальних шляхів	Дуже часто
	Інфекції сечовивідних шляхів	Часто
	Назофарингіт	
	Пневмонія	
	Сепсис	Нечасто
	Септичний шок	
	Бактеріємія	
	Пієлонефрит	
	Інфекції верхніх дихальних шляхів	
З боку імунної системи	Реакція імунного комплексу тип III*	Дуже часто
	Гіперчутливість	Часто
З боку шлунково-кишкового тракту	Біль у животі	Часто
	Діарея	
З боку нервової системи	Головний біль	Дуже часто
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Артралгія	Часто
Порушення загального характеру та реакції в місці введення	Пірексія	Дуже часто
	Астенія	Часто
	Втома	
	Реакція в місці введення	Нечасто
Травми, отруєння та ускладнення процедур	Інфузійна реакція	Дуже часто
	Ін'єкційні реакції	Часто

З боку шкіри та підшкірних тканин	Висип	Часто
-----------------------------------	-------	-------

*Імунокомплекс-опосередкована реакція III типу (також відома як реакція імунного комплексу III типу) обмежується пацієнтами, які переходять з іншого інгібітора C5 на кровалімаб або з кровалімабу на інший інгібітор C5. Частота виникнення реакцій імунного комплексу III типу наведена для підгрупи (N=201) пацієнтів, які перейшли з лікування іншим інгібітором C5 на кровалімаб, водночас показники частоти були розраховані на основі даних цих 201 пацієнта (див. нижче).

Опис окремих небажаних реакцій

Реакції імунного комплексу III типу (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

У ході досліджень фази III у 19,4 % (39 з 201) пацієнтів, які перейшли з лікування екулізумабом або равулізумабом на кровалімаб, виникла реакція імунного комплексу III типу (повідомляється як імунокомплекс-опосередкована реакція III типу). З цих 39 пацієнтів у 2 пацієнтів виникла друга реакція імунного комплексу III типу після відміни кровалімабу і переходу на равулізумаб. Найпоширенішими ознаками та симптомами, про які повідомлялося, були артралгія та висип, інші симптоми включали пірексію, головний біль, міалгію, біль у животі, астенію/втомлюваність та аксональну нейропатію. Медіана часу до початку реакції імунного комплексу III типу у пацієнтів, які перейшли з лікування екулізумабом або равулізумабом на кровалімаб, становила 1,6 тижня (діапазон 0,7–4,4 тижня), причому у 5,1 % пацієнтів (2 з 39) спостерігалася реакція імунного комплексу III типу з часом до початку, що перевищував 4 тижні. Більшість випадків реакції імунного комплексу III типу були транзиторними з медіаною тривалості 1,7 тижня (діапазон 0,4–34,1 тижня). У більшості пацієнтів спостерігалися явища 1 або 2 ступеня (23 з 39 пацієнтів), а явища 3 ступеня спостерігалися у 8 % (16 з 39) пацієнтів, які отримували кровалімаб і перейшли з екулізумабу або равулізумабу. Переважна більшість явищ минала без зміни досліджуваного лікування кровалімабом.

У дослідженні COMPOSER серед 26 пацієнтів, які перейшли з екулізумабу на кровалімаб, по 2 пацієнти повідомили про 1 побічну реакцію імунного комплексу III типу. Ці явища були легкого/середнього ступеня тяжкості та несерйозними. Ще в одного пацієнта розвинулася реакція імунного комплексу III типу легкого ступеня після скасування кровалімабу і переходу на інший інгібітор C5.

Імуногенність

У двох рандомізованих дослідженнях фази III (COMMODORE 1 та COMMODORE 2) та одному непорівняльному дослідженні фази III (COMMODORE 3) статус АЛЗ оцінювали у 392 пацієнтів. З цих 392 пацієнтів 118 (30,1%) мали позитивний статус АЛЗ. Відмінностей у частоті побічних реакцій, що зазвичай асоціюються з імуногенністю (наприклад, інфузійні реакції, ін'єкційні реакції або гіперчутливість), між пацієнтами з позитивним статусом АЛЗ та негативним статусом АЛЗ не спостерігалася (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Імуногенність, що призводить до втрати експозиції та ефективності

У пацієнтів можуть утворюватися АЛЗ, які можуть перешкоджати експозиції кровалімабу. З 392 пацієнтів, у яких оцінювали статус АЛЗ, часткова або повна втрата експозиції, пов'язана з появою АЛЗ, спостерігалася у 23 пацієнтів (5,9 %); серед них у 17 (4,3 %) втрата фармакологічної активності збігалася з втратою експозиції та з втратою ефективності, що проявлялося у вигляді стійкої втрати контролю гемолізу у 7 пацієнтів (1,8 %).

У разі появи клінічних ознак втрати ефективності слід негайно звернутися до медичного працівника (див. розділ «Особливості застосування»).

Інфузійні та ін'єкційні реакції

У дослідженнях фази III у 10,2 % пацієнтів, які отримували кровалімаб, спостерігалися інфузійні реакції. Найпоширенішими ознаками та симптомами, про які повідомлялося, були головний біль (7,1 %), висип (0,8 %), запаморочення (0,8 %), біль у животі (0,5 %), еритема

(0,5 %), нудота (0,5 %), пірексія (0,5 %) та парестезія (0,3 %). Усі явища, про які повідомлялося, були 1–2 ступеня.

У дослідженнях фази III у 8,4 % пацієнтів, які отримували кровалімаб, спостерігалися ін'єкційні реакції. Найпоширенішими ознаками та симптомами, про які повідомлялося, були головний біль (2,5 %), еритема у місці ін'єкції (1,0 %), біль у місці ін'єкції (1,0 %) та висип у місці ін'єкції (1,0 %). Більшість явищ були 1–2 ступеня.

Інфекції, спричинені інкапсульованими бактеріями

З огляду на механізм дії, застосування кровалімабу може потенційно підвищувати ризик виникнення інфекцій, особливо інфекцій, спричинених інкапсульованими бактеріями, зокрема *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* типів A, C, W, Y та B, а також *Haemophilus influenzae* (див. розділ «Особливості застосування»).

У дослідженнях фази III повідомлялося про інфекції, спричинені інкапсульованими бактеріями, такими як *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (без додаткового уточнення), *Haemophilus influenzae* та *Neisseria subflava*, остання з яких спричинила побічні явища бактеріємії у пацієнта.

Діти

У 12 дітей з ПНГ з масою тіла ≥ 40 кг (віком 13–17 років), включених у дослідження COMMODORE 1, COMMODORE 2 та COMMODORE 3, профіль безпеки виявився подібним до такого у дорослих пацієнтів з ПНГ. Побічні реакції, пов'язані з кровалімабом, про які повідомлялося у дітей з ПНГ: інфекція верхніх дихальних шляхів (16,7 %), інфекція сечовивідних шляхів (16,7 %), втома (16,7 %), пірексія (16,7 %), головний біль (8,3 %), інфузійні реакції (8,3 %) та ін'єкційні реакції (8,3 %).

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через національну систему звітності (<https://aisf.dec.gov.ua>).

Термін придатності.

36 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. Перед введенням нерозкриті флакони препарату Піаскай® за необхідності можна зберігати поза холодильником при кімнатній температурі, а потім повернути в холодильник. У разі відхилення від температурного режиму 2 °C – 8 °C нерозкритий флакон можна зберігати при кімнатній температурі (до 30 °C) у зовнішній упаковці протягом сукупного періоду, що не перевищує 7 днів. Флакон необхідно утилізувати, якщо він зберігався поза холодильником при кімнатній температурі більше 7 днів.

Упаковка.

По 2 мл у флаконі. По одному флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія

Дата останнього перегляду. *21.05.2026*