

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1 LÆGEMIDLETS NAVN

Piasky 340 mg injektions-/infusionsvæske, opløsning

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert 2 ml hætteglas indeholder 340 mg crovalimab.

Hver ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 170 mg crovalimab.

Crovalimab er et humaniseret monoklonalt antistof, der fremstilles i ovarieceller fra kinesiske hamstere (KHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3 LÆGEMIDDELFORM

Injektions-/infusionsvæske, opløsning (injektion/infusion).

Klar til stærkt opaliserende og næsten farveløs til brunliggul opløsning. Opløsningen har en pH på ca. 5,8 og en osmolalitet på ca. 297 mOsm/kg.

4 KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Piasky er, som monoterapi, indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter i alderen 12 år eller ældre med en vægt på 40 kg og derover med paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri (PNH):

- Hos patienter med hæmolyse med kliniske symptomer, der indikerer høj sygdomsaktivitet.
- Hos patienter, der er klinisk stabile efter at være blevet behandlet med en hæmmer af komplement komponentfaktor 5 (C5) i mindst de seneste 6 måneder.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes under overvågning af en læge med erfaring i behandling af hæmatologiske sygdomme.

Dosering

Det anbefalede doseringsregime består af én startdosis administreret som intravenøs infusion (på dag 1), efterfulgt af fire yderligere ugentlige startdoser administreret som subkutan injektion (på dag 2, 8, 15 og 22). Vedligeholdelsesdosis starter på dag 29 og administreres derefter hver 4. uge som subkutan injektion. Doserne, der skal administreres, er baseret på patientens legemsvægt som anført i tabel 1.

For patienter, der skifter fra behandling med en anden komplementhæmmer, skal den første intravenøse startdosis af Piasky administreres på tidspunktet for den næste planlagte administration af komplementhæmmer (se pkt. 4.4 for yderligere oplysninger om skift mellem komplement 5-

hæmmerbehandlinger). Administrationen af de yderligere subkutane startdoser og vedligeholdelsesdoser af Piasky, vil følge skemaet vist i tabel 1.

Tabel 1: Doseringsregime for Piasky baseret på legemsvægt

Legemsvægt	≥ 40 kg til < 100 kg	≥ 100 kg
Startdosis		
Dag 1	1 000 mg (intravenøs)	1 500 mg (intravenøs)
Dag 2, 8, 15, 22	340 mg (subkutan)	340 mg (subkutan)
Vedligeholdelsesdosis		
Dag 29 og Q4W ^a derefter	680 mg (subkutan)	1 020 mg (subkutan)

^a Q4W=hver 4. uge

Doseringsplanen kan lejlighedsvist variere inden for 2 dage efter den planlagte administrationsdag (undtagen på dag 1 og dag 2). Hvis dette sker, skal den efterfølgende dosis administreres i henhold til den normale doseringsplan.

Behandlingsvarighed

Piasky er beregnet til langtidsbehandling, medmindre seponering af dette lægemiddel er klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

Forsinket eller manglende dosering

Hvis en hel planlagt dosis eller en del af en planlagt dosis Piasky glemmes, skal den glemte dosis eller resterne af den planlagte dosis administreres så hurtigt som muligt før dagen for den næste planlagte dosis. Den næste dosis skal derefter administreres på den planlagte, regelmæssige doseringsdag. Du må ikke tage to doser eller administrere mere end den ordinerede dosis samme dag som erstatning for den glemte dosis.

Dosisændringer

Ændring af vedligeholdelsesdosis er nødvendig, hvis patientens legemsvægt ændrer sig med 10 % eller mere og bliver højere eller lavere end 100 kg under behandlingen (se tabel 1 for anbefalet dosis). Derfor bør patientens legemsvægt kontrolleres regelmæssigt og løbende efter behov.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter ≥ 65 år, selvom erfaring med crovalimab hos ældre patienter i kliniske studier er begrænset (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med let, moderat eller stærkt nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Svækket leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let svækket leverfunktion. Crovalimab er ikke undersøgt hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Dosisjustering af crovalimab er ikke nødvendig hos pædiatriske patienter i alderen 12 år eller ældre med en legemsvægt ≥ 40 kg. Crovalimabs sikkerhed og virkning hos børn under 12 år og børn med en legemsvægt < 40 kg er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Piasky administreres som en intravenøs infusion (første dosis) og som en subkutan injektion (efterfølgende doser).

Intravenøs administration

Piasky skal klargøres til intravenøs administration under passende aseptisk teknik. Piasky skal fortyndes og administreres af en sundhedsperson som en intravenøs infusion over 60 minutter $\pm$ 10 minutter (1 000 mg) eller 90 minutter $\pm$ 10 minutter (1 500 mg). Piasky bør ikke administreres som en intravenøs push- eller bolus-injektion.

For instruktion om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Infusionen af crovalimab kan blive forsinket eller afbrudt, hvis patienten udvikler en infusionsrelateret reaktion. Infusionen skal straks seponeres, hvis patienten oplever en alvorlig overfølsomhedsreaktion (se pkt. 4.4).

Subkutan administration

Piasky skal anvendes ufortyndet og skal klargøres ved brug af passende aseptisk teknik. Det anbefales at injicere Piasky i maveområdet. I maveområdet bør der skiftes injektionssted ved hver injektion. Injektionerne må aldrig gives i modermærker, ar eller områder, hvor huden er øm, har blå mærker, rød, hård eller beskadiget.

Administration af patient og/eller omsorgsperson

Efter passende oplæring i subkutan injektionsteknik kan patienten selv administrere Piasky, eller en omsorgsperson kan administrere Piasky uden opsyn af en sundhedsperson, hvis den behandlende læge vurderer, at det er hensigtsmæssigt.

Der findes en udførlig vejledning i administration af Piasky sidst i indlægssedlen.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Patienter med uafklaret *Neisseria meningitidis*-infektion.
- Patienter, som ikke aktuelt er vaccineret mod *Neisseria meningitidis*, medmindre de får profylaktisk behandling med passende antibiotika indtil 2 uger efter vaccination (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Alvorlig meningokokinfektion

På grund af virkningsmekanismen kan brugen af crovalimab øge patientens følsomhed over for meningokokinfektioner (sepsis og/eller meningitis). Tilfælde af alvorlige eller dødelige meningokokinfektioner/sepsis er blevet rapporteret hos patienter behandlet med terminale komplementhæmmere, hvilket er en kendt klasseeffekt.

Meningokokinfektion kan hurtigt blive livstruende eller dødelig, hvis den ikke opdages og behandles tidligt. For at reducere risikoen for infektion skal alle patienter vaccineres med en tetravalent meningokokvaccine mindst 2 uger før den første dosis crovalimab. Hvis øjeblikkelig behandling med crovalimab er indiceret hos en uvaccineret patient, skal den påkrævede vaccine administreres så hurtigt som muligt, og patienterne skal have profylaktisk antibiotika fra det tidspunkt, hvor de starter med crovalimab, til 2 uger efter vaccination. Vacciner mod serogruppe A, C, Y, W og B anbefales, hvor de er tilgængelige, for at forebygge infektioner med de almindeligt patogene meningokokserogrupper. Patienterne skal vedligeholde opdaterede vaccinationer i henhold til gældende lokale retningslinjer for anvendelse af vaccinen. Hvis patienten skiftes fra anden behandling med terminal komplementhæmmer, skal lægen verificere, at meningokokvaccination er aktuel i henhold til lokale retningslinjer for brug af vaccination. Vaccination kan aktivere komplementsystemet yderligere. Som følge heraf kan patienter med komplementmedierede sygdomme, herunder PNH, opleve forbigående forværring af tegn og symptomer på deres underliggende sygdom, såsom hæmolyse. Derfor skal patienterne monitoreres tæt for sygdomssymptomer efter den anbefalede vaccination.

Vaccination er muligvis ikke tilstrækkelig til at forebygge meningokokinfektion. Profylaktisk brug af antibakterielle midler bør overvejes i henhold til lokal vejledning. Alle patienter skal monitoreres for tidlige tegn på meningokokinfektion, og straks evalueres, hvis der er mistanke om infektion, og om nødvendigt behandles med passende antibiotika. Patienterne skal informeres om disse tegn og symptomer og om, hvordan de straks skal søge lægehjælp. Læger skal drøfte fordele og risici ved behandling med Piasky med patienterne og give dem en vejledning til patienter/omsorgspersoner og et patientkort (se under ”Uddannelsesmaterialer”). Som angivet i de årlige påmindelser skal sundhedspersoner sikre, at patienternes vaccinationer holdes opdaterede.

Andre systemiske infektioner

På grund af dets virkningsmekanisme skal crovalimab administreres med forsigtighed til patienter med aktive systemiske infektioner. Patienterne kan have øget modtagelighed over for infektioner, især med *Neisseria* spp. og andre indkapslede bakterier. Vaccinationer til forebyggelse af *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* type b (Hib) infektioner bør administreres i henhold til lokale retningslinjer.

Hvis lokale retningslinjer kræver vaccination til forebyggelse af *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* type b (Hib) infektioner, bør dette ske mindst 2 uger før modtagelse af den første dosis crovalimab. Hvis øjeblikkelig behandling med crovalimab er indiceret hos en uvaccineret patient, skal den påkrævede vaccine administreres så hurtigt som muligt, og patienterne skal have profylaktisk antibiotika fra det tidspunkt, de starter crovalimab, og indtil 2 uger efter vaccination, eller i henhold til lokal standardbehandling, alt efter hvad der er længst.

Hvis Piasky administreres til patienter med aktive systemiske infektioner, skal patienterne monitoreres nøje for tegn og symptomer på forværring af infektion. Patienter blev udelukket fra kliniske studier med crovalimab, hvis de havde en aktiv systemisk bakterie-, virus- eller svampeinfektion inden for 14 dage før behandlingsopstart.

Patienterne skal informeres om oplysninger i indlægssedlen for at øge deres bevidsthed om tegn og symptomer på potentielle alvorlige infektioner.

Type III immunkompleksreaktioner

Dannelse af immunkomplekser forekommer hos patienter, der skifter mellem komplementhæmmere, som binder forskellige epitoper (se pkt. 4.5). Hos nogle patienter kan dannelsen af disse komplekser resultere i type III immunkompleksmedierede reaktioner, også kaldet type III immunkompleksreaktioner. Patienter, der aldrig tidligere er blevet behandlet med en C5-hæmmer, eller patienter, hos hvem tidligere C5-hæmmerbehandling er blevet udskilt fra kroppen (dvs. der er gået mindst 5,5 halveringstider af den tidligere behandling siden sidste dosis), har ikke risiko for type III immunkompleksreaktioner. Kliniske studier med crovalimab rapporterede bivirkninger af type III immunkompleksmedierede reaktioner (se pkt. 4.8).

Tegn og symptomer på type III immunkompleksreaktioner, der blev observeret i kliniske studier, var artralgi og andre knogle-, led-, muskel- og bindevævssygdomme, udslæt og andre hud- og subkutane lidelser, pyreksi, asteni/træthed, gastrointestinale forstyrrelser, hovedpine og aksonal neuropati. Type III immunkompleksreaktioner kan også manifestere sig som nyreabnormaliteter, dette blev dog ikke observeret i kliniske studier med crovalimab.

Baseret på tid til debut for type III immunkompleksreaktioner observeret i kliniske studier anbefales det, at patienterne monitoreres i de første 30 dage efter skift fra eculizumab eller ravulizumab (eller omvendt) til crovalimab for forekomst af symptomer på type III immunkompleksreaktioner. Ved lette eller moderate type III immunkompleksreaktioner kan administration af symptomatisk behandling (f.eks. topikale kortikosteroider, antihistaminer, antipyretika og/eller analgetika) overvejes. Ved alvorlige reaktioner kan oral eller parenteral kortikosteroidbehandling påbegyndes og nedtrappes som klinisk indiceret.

Infusions- og injektionsrelaterede reaktioner

Administration af crovalimab kan forårsage infusionsrelaterede reaktioner eller systemiske injektionsrelaterede reaktioner, afhængigt af administrationsvejen. Disse kan omfatte allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaksi), men også en række andre symptomer såsom hovedpine eller muskelsmerter.

I tilfælde af en alvorlig infusionsrelateret reaktion efter intravenøs administration af Piasky skal behandlingen afbrydes, og passende medicinsk behandling skal administreres. I tilfælde af en alvorlig injektionsrelateret reaktion efter subkutan administration eller enhver forekomst af alvorlig allergisk reaktion efter intravenøs eller subkutan administration, skal patienter/omsorgspersoner søge øjeblikkelig lægehjælp, og passende medicinsk behandling skal administreres. Patienterne skal spørge deres læge, om behandling med Piasky kan fortsættes.

Alvorlig hæmolyse hos PNH-patienter efter seponering af behandlingen

I tilfælde af at Piasky seponeres skal patienter, der ikke skifter til en anden behandling for PNH, overvåges nøje for tegn og symptomer på alvorlig intravaskulær hæmolyse, identificeret ved forhøjede niveauer af laktatdehydrogenase (LDH) sammen med et pludseligt fald i PNH-klonstørrelse eller hæmoglobin, eller tilbagevendende symptomer såsom træthed, hæmoglobinuri, abdominalsmerter, åndenød (dyspnø), alvorlige vaskulære bivirkninger (herunder trombose), dysfagi eller erektil dysfunktion. Hvis der forekommer tegn eller symptomer på hæmolyse efter seponering, herunder forhøjet LDH, skal det overvejes at genoptage passende behandling.

Immunogenicitet, der medfører tab af eksponering og virkning

Patienter kan udvikle antistoffer mod lægemidlet (ADA'er), som kan påvirke crovalimabeksponeringen. Udvikling af ADA'er kan medføre tab af eksponering for crovalimab, hvilket efterfølgende kan resultere i tab af crovalimabs virkning. Der er observeret tab af virkning og eksponeringstab som følge af udvikling af ADA hos patienter behandlet med crovalimab i kliniske studier. Patienterne skal rutinemæssigt monitoreres for kliniske tegn på tab af eksponering og virkning, herunder alvorlig intravaskulær hæmolyse. I tilfælde af vedvarende alvorlig intravaskulær

hæmolyse på trods af kompliant behandling med crovalimab, skal patienterne straks undersøges for at vurdere ætiologien, og muligheden for udvikling af ADA'er, der fører til tab af eksponering og virkning, skal overvejes. Der skal foretages en vurdering af fordele versus risici ved at fortsætte med crovalimab, og et skift til en alternativ behandling skal overvejes. Patienter/omsorgspersoner skal rådes til omgående at søge lægehjælp, hvis patienten udvikler tegn på forværring af PNH. Se pkt. 4.8 og 5.1.

Uddannelsesmaterialer

Alle sundhedspersoner, som forventes at ordinere, anvende eller overvåge administration af Piasky, skal sikre, at de har modtaget og er bekendte med vejledningen til sundhedspersoner. Sundhedspersoner vil modtage en årlig påmindelse med henblik på at sikre, at patienternes vaccinationer holdes opdaterede. Ordinerende læger skal forklare og diskutere fordele og risici ved behandling med Piasky med patienten og/eller omsorgspersoner samt sikre, at vejledningen til patienter/omsorgspersoner og patientkortet udleveres.

Sundhedspersonalet bør instruere patienterne og/eller deres omsorgspersoner i altid at medbringe patientkortet, som indeholder information om de vigtigste tegn og symptomer på meningokokinfektioner og alvorlige allergiske reaktioner, og straks at søge akut lægehjælp, hvis de oplever symptomer på meningokokinfektioner og/eller alvorlige allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Crovalimab og andre C5-hæmmere binder forskellige epitoper på C5, således at der kan dannes immunkomplekser bestående af de antistoffer, som C5 binder, når begge er til stede i kredsløbet. Disse immunkomplekser, også kaldet lægemiddel-mål-lægemiddel-komplekser, kan omfatte en eller flere enheder af C5 bundet til både crovalimab og en anden C5-hæmmer og forventes at blive elimineret inden for ca. 8 uger (i tilfælde af eculizumab). De immunkomplekser vil elimineres efter en længere periode i tilfælde af skift fra C5-hæmmere med forlænget halveringstid, såsom ravulizumab. Hos nogle patienter resulterer dannelsen af disse komplekser i type III immunkompleksreaktioner (se pkt. 4.4 og 4.8). Hos patienter, der skifter fra en anden behandling med C5-hæmmere, ses en forbigående stigning i clearance på grund af dannelsen af immunkomplekser, hvilket fører til en hurtigere elimination af crovalimab. Denne forbigående stigning i clearance er dog ikke klinisk relevant og kræver ikke dosisjustering hos patienter, der skifter fra en anden C5-hæmmer.

Der er ikke udført dedikerede interaktionsstudier.

Crovalimab forventes ikke at udvise farmakokinetiske interaktioner med andre lægemidler, som interfererer med metaboliserende cytokrom P450 (CYP)-enzymen, da clearancevejene for immunglobuliner G (IgG) er forskellige fra dem for små molekyler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse af crovalimab hos gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Human IgG vides at krydse placentaen efter graviditetens første trimester. Baseret på dets virkningsmekanisme kan crovalimab potentielt forårsage terminal komplementhæmning i det føtale kredsløb.

Derfor kan anvendelse af Piasky overvejes hos gravide kvinder, hvis kvindens kliniske tilstand kræver behandling med crovalimab.

Amning

Det vides ikke, om crovalimab udskilles i modermælk. Humant IgG1 udskilles i modermælk. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for det ammede barn.

Det skal besluttes, om amning skal ophøres eller behandling med Piasky seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for spædbarnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet.

Der foreligger ingen kliniske data om crovalimabs virkning på human fertilitet. Dyredata fra toksicitetsstudier med gentagen dosering viste ingen virkning på reproduktionsorganer hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Piasky påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst observerede bivirkninger var immunkompleksmedieret type III-reaktion (18,9 %) hos patienter, der skiftede fra behandling med en anden C5-hæmmer til crovalimab, infektion i de øvre luftveje (18,6 %), pyreksi (13,5 %), hovedpine (10,9 %) og infusionsrelateret reaktion (10,2 %). De mest almindelige alvorlige bivirkninger, der blev observeret, var immunkompleksmedieret type III-reaktion (4,0 %) hos patienter, der skiftede fra behandling med en anden C5-hæmmer til crovalimab og pneumoni (1,5 %).

Sikkerhedsresultaterne fra de 44 patienter i COMPOSER-studiet, hvor den mediane behandlingsvarighed var 4,69 år (interval: 0,4-6,3 år), viste ingen yderligere sikkerhedsproblemer i forbindelse med langvarig brug af crovalimab.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Crovalimabs sikkerhed hos patienter med PNH blev evalueret i tre fase III-studier, COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311) og COMMODORE 1 (BO42161), og et fase I/II-studie (COMPOSER, BP39144).

Tabel 2 angiver de bivirkninger, der er rapporteret i forbindelse med brug af crovalimab i en samlet analyse af 393 patienter, der deltog i fase III-studierne, medmindre andet er angivet. Den mediane behandlingsvarighed for crovalimab var 64 uger (0,1-136,4 uger) baseret på den samlede analyse af 393 patienter.

Bivirkningerne er anført efter MedDRA-systemorganklasse. Den tilsvarende hyppighedskategori for hver bivirkning er baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjældent ($< 1/10\ 000$). I hver hyppighedskategori er bivirkningerne anført i faldende sværhedsgrad.

Tabel 2: Oversigt over bivirkninger, der er opstået hos patienter behandlet med Piasy

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkninger (MedDRA)	Hyppighedskategori
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektioner i de øvre luftveje	Meget almindelig
	Pneumoni	Almindelig
	Luftvejsinfektion	
	Urinvejsinfektion	
	Nasopharyngitis	
	Sepsis	Ikke almindelig
	Septisk shock	
	Bakteriæmi	
	Pyelonefritis	
Immunsystemet	Type III immunkompleks-medieret reaktion*	Meget almindelig
	Overfølsomhed	Almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
Mave-tarm-kanalen	Abdominale smerter	Almindelig
	Diarré	
Hud og subkutane væv	Udslæt	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Meget almindelig
	Asteni	Almindelig
	Træthed	
	Reaktion på injektionsstedet	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsrelateret reaktion	Meget almindelig
	Injektionsrelateret reaktion	Almindelig

* Type III immunkompleks-medieret reaktion (også kaldet type III immunkompleks-reaktion) er begrænset til patienter, som skifter fra en anden C5-hæmmer til crovalimab eller fra crovalimab til en anden C5-hæmmer. Hyppigheden af type III immunkompleksreaktioner er rapporteret for en undergruppe af N=201 patienter, som skiftede fra behandling med en anden C5-hæmmer til crovalimab, med incidensrater, der beregnes ved brug af disse N=201 patienter som nævneren. Se nedenfor.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Type III immunkompleksreaktioner (se pkt. 4.4 og 4.5)

På tværs af fase III-studierne oplevede 19,4 % (39 ud af 201) af de patienter, der skiftede fra behandling med eculizumab eller ravulizumab til crovalimab, en type III immunkompleksreaktion (rapporteret som type III immunkompleks-medieret reaktion). Af disse 39 patienter oplevede 2 patienter en anden type III immunkompleksreaktion efter seponering af crovalimab og skift til ravulizumab. De hyppigst rapporterede tegn og symptomer var artralgi og udslæt, og andre rapporterede symptomer omfattede pyreksi, hovedpine, myalgi, abdominalsmerter, asteni/træthed og aksonal neuropati. Mediantiden til start for en type III immunkompleksreaktion hos patienter, der skiftede fra behandling med eculizumab eller ravulizumab til crovalimab, var 1,6 uger (interval: 0,7-4,4 uger), og 5,1 % af patienterne (2 ud af 39) oplevede en type III immunkompleksreaktion med en tid til start, der oversteg 4 uger. De fleste tilfælde af type III immunkompleksreaktioner var forbigående med en medianvarighed på 1,7 uger (interval 0,4-34,1 uger). Størstedelen af patienterne oplevede en grad 1- eller 2-hændelse (23 ud af 39 patienter) med grad 3-hændelser, der påvirkede 8 % (16 ud af 39) af de crovalimab-behandlede patienter, der skiftede fra eculizumab eller ravulizumab. De fleste hændelser forsvandt uden ændring i forsøgsbehandlingen med crovalimab.

Blandt de 26 patienter, der skiftede fra eculizumab til crovalimab, rapporterede 2 patienter i COMPOSER-studiet hver 1 bivirkning i form af type III immunkompleksreaktion. Disse bivirkninger

var milde/moderate og ikke- alvorlige. En yderligere patient udviklede en let type III immunkompleksreaktion efter seponering af crovalimab og skift til en anden C5-hæmmer.

Immungenicitet

På tværs af to randomiserede fase III-studier (COMMODORE 1 og COMMODORE 2) og et enkelt-arm fase III-studie (COMMODORE 3) var ADA-status evaluerbar hos 392 patienter. Ud af disse 392 patienter var 118 (30,1 %) ADA-positive. Der blev ikke observeret nogen forskel i hyppigheden af de bivirkninger, der typisk er forbundet med immunogenicitet (f.eks. infusionsrelaterede reaktioner, reaktioner på injektionsstedet eller overfølsomhed) mellem ADA-positive og ADA-negative patienter (se pkt. 5.1).

Immunogenicitet, der medfører tab af eksponering og virkning

Patienter kan udvikle ADA'er, som kan interferere med crovalimab-eksponering. Ud af 392 patienter, der blev evalueret for ADA-status, blev der observeret delvist eller fuldstændigt tab af eksponering forbundet med ADA-begyndelsen hos 23 patienter (5,9 %); blandt disse havde 17 (4,3 %) tab af farmakologisk aktivitet, hvilket faldt sammen med tab af eksponering og med tab af effekt, hvilket manifesterede sig som vedvarende tab af hæmolysekontrol hos 7 patienter (1,8 %).

I tilfælde af kliniske tegn på tab af virkning skal der straks søges en vurdering foretaget af en sundhedsperson (se pkt. 4.4).

Infusions- og injektionsrelaterede reaktioner

På tværs af fase III-studierne oplevede 10,2 % af de patienter, der blev behandlet med crovalimab, en infusionsrelateret reaktion. De hyppigst rapporterede tegn og symptomer var hovedpine (7,1 %), udslæt (0,8 %), svimmelhed (0,8 %), abdominalsmerter (0,5 %), erytem (0,5 %), kvalme (0,5 %), pyreksi (0,5 %) og paræstesi (0,3 %). Alle rapporterede hændelser var grad 1-2.

På tværs af fase III-studierne oplevede 8,4 % af de patienter, der blev behandlet med crovalimab, en injektionsrelateret reaktion. De hyppigst rapporterede tegn og symptomer var hovedpine (2,5 %), erytem på injektionsstedet (1,0 %), smerter på injektionsstedet (1,0 %) og udslæt på injektionsstedet (1,0 %). Størstedelen af hændelserne var af grad 1-2.

Infektioner med indkapslede bakterier

Baseret på virkningsmekanismen kan brugen af crovalimab potentielt øge risikoen for infektioner, især infektioner forårsaget af indkapslede bakterier, herunder *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* type A, C, W, Y og B og *Haemophilus influenzae* (se pkt. 4.4).

På tværs af fase III-studierne var de infektioner med indkapslede bakterier, der blev rapporteret, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (ikke yderligere specificeret), *Haemophilus influenzae* og *Neisseria subflava*, hvoraf sidstnævnte forårsagede en bivirkning af bakteriæmi hos en patient.

Pædiatrisk population

Hos 12 pædiatriske PNH-patienter med en legemsvægt ≥ 40 kg (i alderen 13-17 år), som deltog i studie COMMODORE 1, COMMODORE 2 og COMMODORE 3, var sikkerhedsprofilen den samme som den, der blev observeret hos voksne PNH-patienter. De bivirkninger forbundet med crovalimab, der blev rapporteret hos pædiatriske PNH-patienter, er øvre luftvejsinfektion (16,7 %), urinvejsinfektion (16,7 %), træthed (16,7 %), pyreksi (16,7 %), hovedpine (8,3 %), infusionsrelateret reaktion (8,3 %) og injektionsrelateret reaktion (8,3 %).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosis skal patienten monitoreres tæt for symptomer på bivirkninger og relevant symptombehandling påbegyndes.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsuppressiva, komplementhæmmere, ATC-kode: L04AJ07

Virkningsmekanisme

Crovalimab er et rekombinant humaniseret immunglobulin G1 (IgG1)-baseret monoklonalt antistof, der specifikt binder med høj affinitet til komplementsystemets komponent 5 (C5), hvilket hæmmer dets spaltning til C5a og C5b og dermed forhindrer dannelsen af membranangrebskomplekset (MAC). Crovalimab forårsager terminal komplementaktivitetshæmning. Hos patienter med PNH hæmmer crovalimab den terminale komplementmedierede intravaskulære hæmolyse.

Farmakodynamisk virkning

I kliniske studier med PNH-patienter blev der observeret en koncentrationsafhængig hæmning af den terminale komplementaktivitet efter behandling med crovalimab. Hæmning af terminal komplementaktivitet (CH50 målt ved *Liposom Immunoassay*) blev opnået straks ved afslutningen af den første crovalimab-infusion og blev generelt opretholdt gennem hele behandlingsvarigheden med crovalimab. De gennemsnitlige koncentrationer af frit C5 faldt ligeledes til lave niveauer (< 0,0001 g/l) sammenlignet med baseline og forblev lave i hele behandlingsperioden.

Frie C5- og CH50-niveauer var sammenlignelige mellem pædiatriske og voksne patienter behandlet med crovalimab.

Klinisk virkning og sikkerhed

Crovalimabs sikkerhed og virkning hos patienter med PNH blev evalueret i et fase III-non-inferioritetsstudie (COMMODORE 2, BO42162) og understøttet af klinisk evidens fra to yderligere fase III-studier (COMMODORE 3, YO42311 og COMMODORE 1, BO42161).

I alle fase III-studier skulle patienterne vaccineres mod *Neisseria meningitidis* enten inden for 3 år før behandlingsstart eller inden for 7 dage efter behandlingsstart med crovalimab. Patienter, der blev vaccineret inden for 2 uger før påbegyndelse af behandling med crovalimab eller efter påbegyndelse af forsøgsbehandling, fik passende profylaktisk antibiotika fra det tidspunkt, de startede med Piascopy, og indtil mindst 2 uger efter vaccinationen (se pkt. 4.4 for advarsler og forsigtighedsregler relateret til alvorlig meningokokinfektion). Patienter med *Neisseria meningitidis*-infektion i anamnesen i 6 måneder før screening og op til første administration af forsøgslægemidlet blev ekskluderet.

Patienterne blev også ekskluderet, hvis de havde en anamnese med allogen knoglemarvstransplantation.

Crovalimab blev administreret i fase III-studier i overensstemmelse med den anbefalede dosis, der er beskrevet i pkt. 4.2. Supplerende nødvendig behandling af 340 mg crovalimab administreret

intravenøst var tilladt baseret på investigatorens vurdering, hvis en patient oplevede tegn og symptomer på PNH; disse studier var dog ikke designet til at evaluere virkningen af den supplerende nødvendige behandling på virkningen af crovalimab. Eculizumab blev administreret ifølge lokale ordinationsoplysninger eller i et land uden adgang til kommerciel eculizumab (COMMODORE 2), derefter blev eculizumab 600 mg administreret intravenøst en gang om ugen i de første 4 uger efterfulgt af 900 mg hver 2. uge. Det var ikke tilladt at give redningsdoser af eculizumab i studiet.

Fase III-studierne bestod af en primær behandlingsperiode på 24 uger, hvorefter patienterne havde mulighed for at fortsætte/skifte til crovalimab i en forlængelsesperiode.

Studie, der involverede komplementhæmmernaive patienter med PNH

COMMODORE 2 (studie BO42162)

COMMODORE 2 var et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret, klinisk fase III-multicenterstudie designet til at evaluere effekt og sikkerhed af crovalimab sammenlignet med eculizumab hos patienter med PNH, som ikke tidligere var behandlet med en komplementhæmmer. 204 patienter (legemsvægt ≥ 40 kg) blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten crovalimab (n=135) eller eculizumab (n = 69). Studiet inkluderede desuden 6 pædiatriske patienter (i alderen < 18 år og med en legemsvægt ≥ 40 kg) i en beskrivende arm til behandling med crovalimab (se pkt. 5.1). Egnede patienter havde høj sygdomsaktivitet ved screening påvist ved LDH-niveau $\geq 2 \times$ øvre normalgrænse ULN og ved tilstedeværelse af et eller flere PNH-relaterede tegn eller symptomer i de sidste 3 måneder: træthed, hæmoglobinuri, abdominalsmerter, åndenød (dyspnø), anæmi (hæmoglobin < 10 g/dl), tidligere alvorlig vaskulær hændelse (herunder trombose), dysfagi eller erektil dysfunktion eller tidligere pakkede røde blodlegemer (pRBC)-transfusion på grund af PNH.

Randomiseringen blev stratificeret efter den seneste LDH-værdi (≥ 2 til $\leq 4 \times$ ULN eller $> 4 \times$ ULN) og efter transfusionshistorik (0, > 0 til ≤ 6 , eller > 6 enheder pRBC administreret inden for 6 måneder før randomisering); de respektive stratificeringskategorier var afbalanceret på tværs af behandlingsarmene.

Demografi og baselinekarakteristika for den randomiserede studiepopulation var generelt afbalanceret mellem behandlingsarmene og er anført i tabel 3.

Tabel 3: Demografi og baselinekarakteristika for COMMODORE 2 (randomiseret population)

Parametre	Crovalimab (N = 135)	Eculizumab (N = 69)
Alder (år) ved PNH-diagnose		
Gennemsnit (standardafvigelse)	35,8 (15,5)	37,4 (16,4)
Median (interval)	31,0 (11,5-74,7)	32,1 (11,2-76,8)
Alder (år) ved første administration af forsøgsbehandlingen*		
Gennemsnit (standardafvigelse)	40,5 (15,2)	41,9 (16,0)
Median (interval)	36,0 (18-76)	38,0 (17-78)
< 18 år (n, %)	0	2 (2,9 %)
18-64 år (n, %)	122 (90,4 %)	58 (84,1 %)
≥ 65 år (n, %)	13 (9,6 %)	9 (13,0 %)
Vægt		
40 - < 100 kg (n, %)	131 (97,0 %)	66 (95,7 %)
≥ 100 kg (n, %)	4 (3,0 %)	3 (4,3 %)
Køn		
Mand (n, %)	77 (57,0 %)	35 (50,7 %)
Kvinde (n, %)	58 (43,0 %)	34 (49,3 %)
LDH-niveau ved baseline (x ULN)		
Median (interval)	7,0 (2,0-16,3)	7,7 (2,0-20,3)
Tidligere pRBC-transfusioner i de 12 måneder forud for screening		
Ja (n, %)	103 (77,4 %)	50 (73,5 %)

Parametre	Crovalimab (N = 135)	Eculizumab (N = 69)
pRBC-enheder transfunderet i de 12 måneder forud for screening Median (interval)	3,8 (0-43,5)	3,0 (0-41,0)
Total PNH-granulocyt-klonstørrelse (%) Median (interval)	91,4 (5,8-100)	93,6 (6,8-99,9)
Samlet PNH-monocyt-klonstørrelse (%) Median (interval)	90,9 (42,5-99,9)	95,1 (41,5-99,9)
Samlet størrelse af PNH-erytrocytklon (%) Median (interval)	25,3 (3,5-96,0)	44,6 (0,1-88,9)
Hæmoglobinniveauer ved baseline (g/l) Median (IQR)	85,0 (77,0-93,0)	87,0 (81,0-97,0)
Anamnese med aplastisk anæmi Ja (n, %)	53 (39,3 %)	26 (37,7 %)
Anamnese med myelodysplastisk syndrom Ja (n, %)	6 (4,4 %)	6 (8,7 %)
Anamnese med større vaskulære hændelser (MAVE) Ja (n, %)	21 (15,6 %)	10 (14,5 %)
Lægemidler ved baseline**		
Antikoagulantia (n, %)	35 (25,9 %)	17 (24,6 %)
Steroider (n, %)	46 (34,1 %)	25 (36,2 %)
Immunsuppressiv behandling (n, %)	23 (17,0 %)	13 (18,8 %)
PNH-relaterede tegn og symptomer i de sidste 3 måneder inde screening		
Abdominalsmærter	21 (15,6 %)	11 (15,9 %)
Anæmi	109 (80,7 %)	57 (82,6 %)
Dysfagi	8 (5,9 %)	2 (2,9 %)
Erekttil dysfunktion	13 (9,6 %)	4 (5,8 %)
Træthed	113 (83,7 %)	63 (91,3 %)
Hæmoglobinuri	79 (58,5 %)	45 (65,2 %)
Større uønskede hændelser (herunder trombose)	9 (6,7 %)	5 (7,2 %)
Åndenød (dyspnø)	29 (21,5 %)	14 (20,3 %)

Bemærk: IQR = interkvartilinterval.

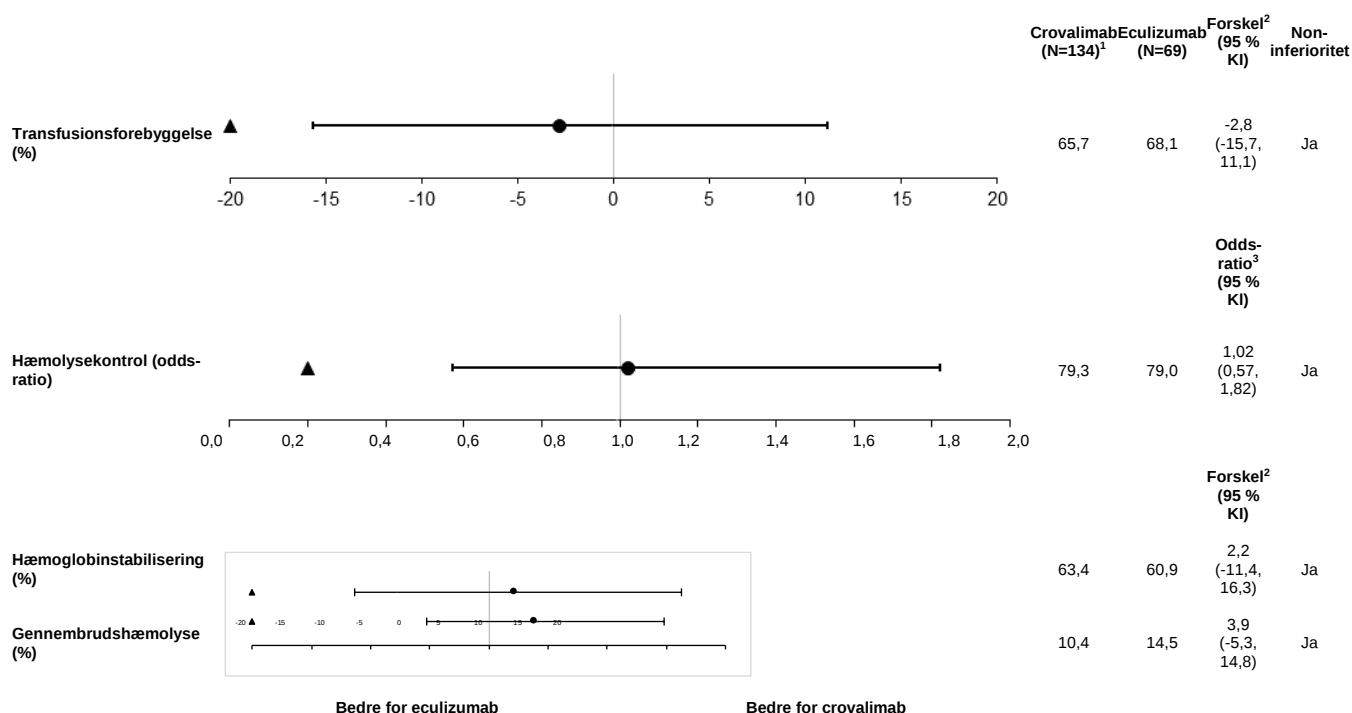
* To unge patienter (begge i alderen 17 år) blev randomiseret i eculizumab-armen inden åbning af den separate deskriptive pædiatriske arm. Begge patienter skiftede til crovalimab i forlængelsesperioden efter at have gennemført den primære behandlingsperiode; én patient var stadig < 18 år, mens den anden patient var fyldt 18 år på tidspunktet for første crovalimab-behandling. Se nedenfor "Pædiatrisk population"

** Omfatter lægemidler, der blev påbegyndt før begyndelsen på forsøgsbehandling, og som enten blev stoppet før eller var i gang ved begyndelsen på forsøgsbehandling.

Forsøgets primære formål var at evaluere crovalimabs virkning sammenlignet med eculizumab, baseret på non-inferioritetsvurderingen (NI) af følgende co-primære endepunkter: hæmolysekontrol, målt ved den gennemsnitlige andel af patienter med LDH $\leq 1,5 \times$ ULN fra uge 5 til uge 25; og andelen af patienter, der opnåede undgåelse af transfusion, defineret som patienter, der er pRBC-transfusionsfri, fra baseline til og med uge 25. Sekundære effektendepunkter omfattede andelen af patienter med gennembruds hæmolyse, andelen af patienter med stabiliseret hæmoglobin og ændring i træthed (målt på FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-træthedsskalaen) fra baseline til uge 25.

Crovalimab var non-inferior sammenlignet med eculizumab for både de co-primære endepunkter hæmolysekontrol og transfusions undgåelse og for de sekundære endepunkter hæmoglobin stabilisering og gennembruds hæmolyse (figur 1). Figur 2 viser andelen af patienter med LDH $\leq 1,5 \times$ ULN fra baseline til og med uge 25.

Figur 1: Resultater for co-primære og sekundære endepunkter i COMMODORE 2 (primær analysepopulation)



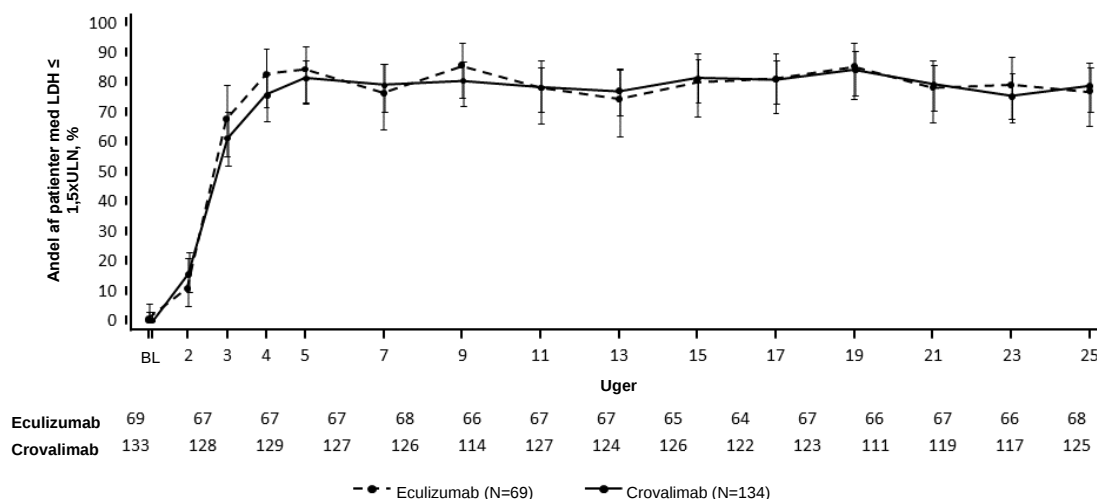
Bemærk: Trekantene angiver non-inferioritetsmarginer, og cirklerne angiver punktestimater. KI = konfidensinterval.

¹ En patient randomiseret til crovalimab havde ikke LDH efter baseline og var ikke inkluderet i den primære effektanalyse.

² Ved transfusions forebyggelse og hæmoglobin stabilisering beregnes forskellen som en vægtet forskel af crovalimab minus eculizumab. Ved gennembruds hæmolyse beregnes forskellen som en vægtet forskel af eculizumab minus crovalimab.

³ Odds-ratio beregnet som odds for crovalimab delt med odds for eculizumab.

Figur 2: Andel af patienter med LDH $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ fra baseline til og med uge 25, med 95 % CI'er (COMMODORE 2, primær analysepopulation)



Studier med PNH-patienter, der tidligere er komplementbehandlet med C5-hæmmer

COMMODORE 1 (studie BO42161) – patienter randomiseret til skift til eculizumab

COMMODORE 1 var et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret, klinisk fase III-multicenterstudie til evaluering af crovalimabs sikkerhed, farmakodynamik, farmakokinetik og eksplorative virkning hos

patienter, der skiftede fra anden komplementbehandling med C5-hæmmere. Studiets primære formål var at evaluere sikkerheden (se pkt. 4.8). 89 patienter blev randomiseret 1:1 til at få enten crovalimab (n = 45) eller eculizumab (n = 44). Patienterne var egnede til at deltage i de randomiserede arme, hvis de skiftede fra godkendte doser eculizumab og havde hæmolysekontrol ved screening, defineret ved LDH-niveau $\leq 1,5 \times \text{ULN}$. Patienterne blev ekskluderet, hvis de havde en alvorlig vaskulær hændelse (MAVE) inden for 6 måneder før første administration af forsøgslægemidlet. Randomiseringen blev stratificeret efter patient transfusions historik (hvorvidt en patient fik en transfusion af pRBC inden for 12 måneder før randomisering).

Demografi og baselinekarakteristika for den randomiserede studiepopulation var afbalanceret mellem behandlingsarm. Den mediane LDH-værdi ved baseline var $1,01 \times \text{ULN}$ (interval: 0,6-1,7) for crovalimab og $0,96 \times \text{ULN}$ (interval: 0,7-1,9) for eculizumab. Andelen af patienter med transfusioner i anamnesen i de 12 måneder forud for screening var 22,7 % i crovalimab-armen og 25 % i eculizumab-armen med en gennemsnitlig (SD) på 1,6 (3,7) og 2,3 (5,4) enheder transfunderet pRBC i henholdsvis crovalimab- og eculizumab-armen. Baselinemedian (interval) PNH-klonstørrelsen for totale erythrocytter, monocytter og granulocytter i crovalimab-armen vs. eculizumab-armen er som følger: henholdsvis 44,6 % (2,6-100) vs. 54,2 % (1,3-100), 88,6 % (13,8-100) vs. 96,4 % (7,6-99,9) og 88,1 % (5,2-100 vs. 95,7 % (7,9-99,9).

Ud af 89 randomiserede patienter blev virkningen evalueret eksplorativt hos 76 (n=39 for crovalimab og n=37 for eculizumab), som deltog mindst 24 uger før skæringsdatoen for den primære analyse. Overordnet viste resultaterne af de eksplorative effektendepunkter, at patienter, der skiftede fra eculizumab til crovalimab, opretholdt sygdomskontrol. Den gennemsnitlige andel af patienter, der opretholdt hæmolysekontrol fra baseline til og med uge 25, var 92,9 % [95 % KI: 86,6; 96,4] for patienter randomiseret til crovalimab og 93,7 % [95 % CI: 87,3; 97,0] for patienter randomiseret til eculizumab. Transfusions undgåelse blev observeret hos 79,5 % [95 % CI: 63,1; 90,1] af de patienter, der var randomiseret til crovalimab, og hos 78,4 % [95 % CI: 61,3; 89,6] af de patienter, der var randomiseret til eculizumab.

COMMODORE 1 (studie BO42161) og COMMODORE 2 (studie BO42162) klinisk stabile patienter, som skiftede

Understøttende data hos kliniske stabile eculizumab-patienter, som skiftede, blev rapporteret fra patienter i COMMODORE 1 (25 sikkerhedsvurderbare patienter) og COMMODORE 2 (29 sikkerhedsvurderbare patienter), som var blevet behandlet med eculizumab i mindst 24 uger i den primære behandlingsperiode og havde LDH $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ved baselineskiftet til crovalimab.

Virkningen blev evalueret hos patienterne, der havde mindst 24 ugers eksponering for crovalimab (eller på anden måde ophørte inden at have nået 24 ugers behandling). Den gennemsnitlige andel af klinisk stabile patienter, som skiftede, som opretholdt hæmolysekontrol fra baselineskiftet til og med skiftet i uge 25 i COMMODORE 1 og COMMODORE 2, var henholdsvis 98,7 % [95 % KI: 96,2; 99,5] og 95,3 % [95 % KI: 89,5; 97,9]. Transfusions undgåelse blev observeret hos henholdsvis 80,0 % [95 % KI: 58,70; 92,39] og 86,2 % [95 % KI: 67,43; 95,49]. Disse resultater hos kliniske eculizumab-patienter, som skiftede, var overensstemmende med resultaterne hos randomiserede eculizumab-patienter, som skiftede, i løbet af den primære behandlingsperiode i COMMODORE 1.

Ydermere, i den ikke randomiserede arm i COMMODORE 1, af de 19 klinisk stabile patienter, som skiftede fra ravulizumab, opretholdt 95,8 % [95 % KI: 89,11; 98,43] hæmolysekontrol og 57,9 % [95 % KI: 33,97; 78,88] af patienterne undgik transfusion fra baseline til uge 25.

Immunogenicitet

Som med alle terapeutiske proteiner er der mulighed for immunrespons over for crovalimab.

Resultaterne af immungenicitetsanalyser afhænger i høj grad af flere faktorer, herunder analysens følsomhed og specificitet, analysemetoden, prøvehåndteringen, tidspunktet for prøveindsamlingen, samtidige lægemidler og underliggende sygdom. Af disse grunde kan det være misvisende at

sammenligne forekomsten af antistoffer overfor crovalimab med forekomsten af antistoffer overfor andre produkter.

I fase III-studiet COMMODORE 2 blev der observeret behandlingsrelaterede antistoffer mod lægemidlet (ADA'er) hos 35,0 % (49/140) af de behandlingsnaive patienter, der fik crovalimab, og hos 38,2 % (26/68) af de patienter, der skiftede fra behandling med en anden C5-hæmmer til crovalimab. Mediantiden til udvikling af første ADA efter baseline var 16,1 uger (interval: 1,1 til 72,3 uger) og 16,6 uger (interval: 2,1 til 36,3 uger) hos henholdsvis de behandlingsnaive patienter og patienter, der tidligere var blevet behandlet med en anden C5-hæmmer. På tværs af fase III-studierne var forekomsten af behandlingsrelaterede ADA'er henholdsvis 35,1 % (67 patienter ud af 191) og 25,4 % (51 patienter ud af 201) hos behandlingsnaive patienter og patienter, der skiftede fra behandling med en anden C5-hæmmer til crovalimab.

På tværs af fase III-studierne var de mediane koncentrationstidsforløb hos ADA-positive patienter lidt lavere sammenlignet med ADA-negative patienter. På trods af denne virkning forblev koncentrationerne over 100 µg/ml (tærskel for fuldstændig terminal komplementhæmning) hos mere end 80 % af de ADA-positive patienter. Tilstedeværelsen af ADA var ikke forbundet med nogen klinisk betydningsfuld indvirkning på farmakokinetik, farmakodynamik og virkning hos de fleste patienter. Ud af 392 patienter, der blev evalueret for ADA-status, blev der imidlertid observeret delvist eller fuldstændigt tab af eksponering forbundet med ADA-begyndelse hos 23 patienter (5,9 %); blandt disse havde 17 (4,3 %) ADA-positive patienter et tab af farmakologisk aktivitet (baseret på CH50 eller frit C5), der faldt sammen med et tab af eksponering, og tab af effekt, der manifesterede sig som et vedvarende tab af hæmolysekontrol hos 7 patienter (1,8 %). Der var ingen evidens for en klinisk indvirkning af ADA-status på Piaskys sikkerhedsprofil (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pædiatrisk population

Ti pædiatriske patienter (med en legemsvægt ≥ 40 kg) behandlet med crovalimab i COMMODORE 2 (n = 7; 13 – 17 år) og COMMODORE 3 (n = 3; 15 – 17 år) kunne evalueres for virkning.

Ni patienter var behandlingsnaive, og 1 patient skiftede fra eculizumab til crovalimab i forlængelsesperioden. Alle pædiatriske patienter fik samme dosis som voksne patienter baseret på legemsvægt. Alle 9 behandlingsnaive patienter opnåede hæmolysekontrol (defineret som LDH $\leq 1,5 \times \text{ULN}$) ved uge 4, og dette blev opretholdt hos 7 patienter ved hvert besøg fra baseline til uge 25. Patienten, der skiftede fra eculizumab til crovalimab, opretholdt hæmolysekontrol til og med 24 ugers behandling i forlængelsesperioden. Syv ud af de 10 pædiatriske patienter opnåede transfusions undgåelse og hæmoglobin stabilisering, og ingen patienter havde gennembrudsproblemer med hæmolyse i løbet af den 24 uger lange behandlingsperiode.

Samlet set svarede crovalimabs behandlingseffekt hos pædiatriske PNH-patienter til den, der blev observeret hos voksne PNH-patienter.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Piasky i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med PNH (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Crovalimabs farmakokinetik er blevet karakteriseret både hos raske frivillige og hos patienter med PNH. Farmakokinetikken blev karakteriseret ved non-lineære farmakokinetiske analysemetoder med blandet effekt, baseret på en samlet database bestående af 9 raske frivillige og 210 og 211 behandlingsnaive patienter og patienter, som skiftede fra tidligere behandling med henholdsvis en anden C5-hæmmer til crovalimab.

Koncentration-tids forløbet af crovalimab beskrives bedst ved hjælp af en åben to-kompartiment model med førsteordens elimination og en første ordens subkutan absorptionskonstant. For at beskrive den forbigående stigning i clearance på grund af dannelsen af immunkomplekser observeret hos patienter,

som skiftede fra behandling med en anden C5-hæmmer til crovalimab, blev der tilføjet en yderligere tidsvarierende clearance-parameter, som falder eksponentielt med tiden. Ved steady state forventes eksponeringen at være den samme for behandlingsnaive patienter og patienter, som skifter.

Absorption

Absorptionshastighedskonstanten blev estimeret til at være 0,126 dag⁻¹ [CV %: 38,3]. Efter subkutan administration blev biotilgængeligheden estimeret til 83,0 % [CV %: 116].

Fordeling

Det centrale fordelingsvolumen blev estimeret til at være 3,23 liter [CV %: 22,4], og det perifere fordelingsvolumen blev estimeret til 2,32 liter [CV %: 70,6].

Det lille fordelingsvolumen indikerer, at crovalimab sandsynligvis hovedsageligt fordeles i serum og/eller i væv med mange blodkar.

Biotransformation

Metabolismen af crovalimab er ikke direkte undersøgt. IgG-antistoffer kataboliseres primært ved lysosomal proteolyse og elimineres herefter fra eller genbruges af kroppen.

Elimination

Clearance blev estimeret til at være 0,0791 l/dag [CV %: 20,6]. Den terminale halveringstid for crovalimab blev estimeret til 53,1 dage [CV %: 39,9], hvilket er længere sammenlignet med andre humaniserede IgG-antistoffer. Denne lange halveringstid er i overensstemmelse med crovalimabs genvindings egenskaber.

Særlige populationer

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med crovalimab hos særlige populationer. Legemsvægt viste sig at være en signifikant kovariat, hvor clearance og fordelingsvolumen steg og eksponering for crovalimab faldt i takt med stigende legemsvægt. Dosering af crovalimab er derfor baseret på patientens legemsvægt (se pkt. 4.2).

Efter inklusion af legemsvægt i modellen viste de farmakokinetiske populationsanalyser hos patienter med PNH, at alder (13-85 år) og køn ikke i væsentlig grad påvirkede crovalimabs farmakokinetik. Ingen yderligere dosisjustering er nødvendig.

Race/etnicitet blev også påvist ikke at have en indvirkning på crovalimabs farmakokinetik; data er dog begrænsede hos sorte patienter og anses derfor ikke for at være endegyldige for denne population.

Ældre

Der er ikke udført dedikerede studier til undersøgelse af crovalimabs farmakokinetik hos patienter i alderen ≥ 65 år, men 46 (10,9 %) ældre PNH-patienter deltog i kliniske studier, herunder 35 patienter i alderen 65-74 år, 10 patienter i alderen 75-84 år og 1 patient i alderen ≥ 85 år. Data fra kliniske studier med PNH indikerer, at eksponering hos patienter ≥ 65 år er sammenlignelig med eksponeringen hos yngre patienter i andre aldersgrupper, men på grund af de begrænsede data hos patienter ≥ 85 år er farmakokinetikken af crovalimab hos disse forsøgspersoner ukendt.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført dedikerede studier til undersøgelse af crovalimabs farmakokinetik hos patienter med nedsat nyrefunktion, men data fra kliniske studier med PNH (62 [14,7 %] patienter med let nedsat nyrefunktion, 38 [9 %] patienter med moderat nedsat nyrefunktion og 4 [1 %] patienter med svært

nedsat nyrefunktion) indikerer, at eksponeringen hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion er sammenlignelig med eksponeringen hos patienter uden nedsat nyrefunktion. Der er dog indhentet begrænsede data for patienter med svært nedsat nyrefunktion i kliniske studier med PNH.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført dedikerede studier hos patienter med nedsat leverfunktion, men data fra kliniske studier med PNH indikerer, at eksponeringen hos patienter med let nedsat leverfunktion (46 [11 %] som graderet baseret på alanin-aminotransferaseniveauer) er sammenlignelig med eksponeringen hos patienter uden nedsat leverfunktion. Der foreligger begrænsede farmakokinetiske data fra PNH-patienter med moderat (0 [0 %]) til svært (1 [0,23 %]) nedsat leverfunktion, og derfor er virkningen af moderat eller svært nedsat leverfunktion på crovalimabs farmakokinetik ukendt, og der kan ikke gives nogen dosisanbefaling (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Data indhentet hos 12 pædiatriske patienter (13-17 år) i de kliniske PNH-studier indikerer, at eksponeringen hos pædiatriske patienter i alderen 12 år eller derover med en vægt på 40 kg og derover blev fundet at være sammenlignelig med eksponeringen hos voksne patienter.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko relateret til crovalimab-behandling for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser (herunder sikkerhedsfarmakologiske endepunkter) samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Genotoksicitet

Der er ikke udført specifikke studier for at fastslå crovalimabs genotoksiske potentiale.

Monoklonale antistoffer forventes ikke at interagere direkte med DNA eller andet kromosommateriale.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført studier for at fastslå crovalimabs karcinogene potentiale. Vurdering af tilgængelig evidens relateret til farmakodynamiske virkninger og toksikologiske data fra dyr indikerer ikke crovalimabs karcinogene potentiale.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Gentagen administration af crovalimab til drægtige cynomolgusaber i gestationsperioden inducerede ingen maternal toksicitet og påvirkede ikke udfaldet af graviditeten. Der blev ikke observeret nogen virkninger på ungernes levedygtighed, vækst og udvikling i de 6 måneder efter fødslen.

Fertilitet

Der blev ikke observeret nogen virkninger på reproduktionsorganerne hos cynomolgusaber efter gentagen administration af crovalimab i op til 6 måneder. Der er ikke udført separate fertilitetsforsøg hos dyr med crovalimab.

6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Histidin
Asparaginsyre
Argininhydrochlorid
Poloxamer 188
Vand til injektion

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Inden administration kan uåbnede hætteglas med Piasky om nødvendigt opbevares uden for køleskabet ved stuetemperatur og derefter stilles tilbage i køleskabet. Ved temperaturafvigelser uden for 2 °C - 8 °C kan det uåbnede hætteglas opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i den ydre karton i et kumulativt tidsrum på maksimalt 7 dage. Hætteglasset skal kasseres, hvis det opbevares uden for køleskabet ved stuetemperatur i længere end 7 dage.

Fortyndet opløsning til intravenøs infusion

Fra et mikrobiologisk synspunkt, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontaminering, skal den fortyndede opløsning til intravenøs infusion anvendes straks. Hvis lægemidlet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og opbevaringsbetingelser under brug brugerens ansvar.

Hvis den fortyndede opløsning klargøres under kontrollerede og validerede aseptiske forhold, kan lægemidlet opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C og ved stuetemperatur (op til 30 °C). Udførlige opbevaringsforhold for den klargjorte infusionsopløsning, afhængigt af den anvendte type infusionsposer er angivet i tabel 4.

Tabel 4: Opbevaringsforhold for infusionsvæske klargjort under aseptiske forhold

Infusionsposer	Opbevaringsforhold
PO/PE/PP	Op til 30 dage ved 2 °C til 8 °C beskyttet mod lys og op til 24 timer ved stuetemperatur (op til 30 °C) under omgivende lysforhold. Beskyttes mod direkte sollys.
PVC	Op til 12 timer ved 2 °C til 8 °C beskyttet mod lys og op til 12 timer ved stuetemperatur (op til 30 °C) under omgivende lysforhold. Beskyttes mod direkte sollys.

polyolefiner (PO), polyethylen (PE), polypropylen (PP), polyvinylchlorid (PVC)

Ufortyndet opløsning til subkutan injektion

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet straks anvendes. Hvis lægemidlet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og opbevaringsbetingelser før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre klargøring er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Hvis Piasky overføres fra hætteglasset til sprøjten under kontrollerede og validerede aseptiske forhold, kan lægemidlet i sprøjten med hætte opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C i op til 14 dage beskyttet mod lys og ved stuetemperatur (op til 30 °C) i op til 24 timer ved omgivende lys.

Piasky opløsning skal beskyttes mod direkte sollys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Uåbnet hætteglas

Opbevares i køleskab (2° C – 8° C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys. Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold for den fortyndede opløsning til intravenøs infusion og den ufortyndede opløsning til subkutan injektion, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Infusionsvæske, opløsning i et 2 ml engangshætteglas (type I-glas) med en prop (gummi) og en forsegling (aluminium).

Der er 1 hætteglas i hver karton.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Piasky-hætteglas er kun til engangsbrug.

Piasky anvendes fortyndet til intravenøs infusion eller ufortyndet til subkutan injektion.

Piasky skal inspiceres visuelt for at sikre, at der ikke er partikler eller misfarvning før administration. Piasky er klar til stærkt opaliserende og næsten farveløs til brunliggul opløsning. Piasky skal kasseres, hvis lægemidlet er uklart, misfarvet eller indeholder partikler.

Intravenøs administration

Piasky skal klargøres af sundhedspersoner under aseptisk teknik. Piasky-opløsning skal fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning før administration. Der skal anvendes et 0,2 µm "in-line" filter i slangen med infusionssættet under administrationen.

Der skal anvendes en dedikeret infusionsslange under intravenøs administration.

Fortynding

1. Træk den påkrævede mængde Piasky op af hætteglasset (se tabel 5) med en steril sprøjte, og fortynd det i infusionsposen. Der skal anvendes flere hætteglas til at opfylde det nødvendige volumen Piasky, som skal tilsættes til infusionsposen. Eventuel overskydende opløsning i hætteglasset kasseres.

Fortynding af Piasky i infusionsposer, der indeholder natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning, skal være i intervallet 4-15 mg/ml (endelig koncentration efter fortynding).

Intravenøse infusionsposer på 100 ml eller 250 ml kan anvendes.

Tabel 5: Eksempel på bestemmelse af dosisvolumen

Dosis (mg)	Koncentration i pose (mg/ml)	Volumen Piasky i 0,9 % natriumchloridopløsning* (ml)	Størrelse på infusionsposer (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

* Hvert 340 mg hætteglas indeholder et nominelt påfyldningsvolumen på 2,0 ml

2. Bland forsigtigt infusionsposen ved langsomt at vende posen på hovedet. Må ikke rystes.
3. Inspicer infusionsposen for partikler og kassér den, hvis partikler er til stede.
4. Infusionsslangen skal skylles for at sikre fuldstændig administration af hele dosen.

Der er ikke observeret uforlideligheder mellem Piasky og intravenøse infusionsposer med materialer, der kommer i kontakt med produktet, som er fremstillet af polyvinylchlorid (PVC) eller polyolefiner (PO) såsom polyethylen (PE) og polypropylen (PP). Der er heller ikke observeret uforlideligheder med infusionssæt eller infusionshjælpemidler med produktkontaktmaterialer af PVC, PE, polyurethan (PU), polybutadien (PBD), acrylonitril-butadien-styren (ABS), polycarbonat (PC) eller polytetrafluorethylen (PTFE).

For infusionsposernes opbevaringsforhold, se pkt. 6.3.

Subkutan administration

Piasky skal anvendes ufortyndet og skal klargøres under aspetisk teknik. Der skal bruges en sprøjte, en overføringskanyle og en injektionskanyle til at trække Piasky-opløsningen op af hætteglasset og injicere det subkutant.

Hver injektion har et volumen på 2 ml svarende til 340 mg. Der skal anvendes en 2 ml- eller 3 ml-sprøjte til hver injektion. En dosis på 680 mg opnås ved at udføre to på hinanden følgende subkutane injektioner på 340 mg. En dosis på 1 020 mg opnås ved at foretage tre på hinanden følgende subkutane injektioner på 340 mg.

2 ml eller 3 ml sprøjte

Kriterier: Gennemsigtig sprøjte af polypropylen eller polycarbonat med Luer-Lock-spids (hvis den ikke fås lokalt, kan en sprøjte med Luer-slip-spids anvendes), steril engangssprøjte, latexfri og pyrogenfri.

Overføringskanyle

Kriterier: Rustfrit stål, steril, helst gauge 18 G facetslebet på cirka 45 grader for at reducere risikoen for stikskader, eller gauge 21 G standardkanyle som alternativ, engangsbrug, latexfri og pyrogenfri. Det anbefales at anvende en overføringskanyle uden filter.

Injektionskanyle

Kriterier: Hypodermisk kanyle, rustfrit stål, steril, gauge 25 G, 26 G eller 27 G, længde fra 9 til 13 mm, engangsbrug, latexfri og pyrogenfri, helst med sikkerhedsskjold.

Se pkt. 4.2 for yderligere oplysninger om administration.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Følgende punkter skal nøje overholdes vedrørende brug og bortskaffelse af sprøjter og andre skarpe genstande:

- Kanyler og sprøjter må aldrig genbruges eller deles med andre.
- Bortskaf alle brugte kanyler og sprøjter i en kanylebeholder (punktursikker engangsbeholder).

7 INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8 MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1848/001

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. august 2024

10 DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE
STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det biologisk aktive stof

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Tyskland

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden lancering af Piasky i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) aftale indholdet og formatet af informationsmaterialet, og påmindelsen om vaccination/revaccination.

Uddannelsesmateriale har til formål at informere sundhedspersoner om risiciene ved Piasky og om, hvordan sikkerhedsproblemer minimeres og håndteres gennem passende vaccination, og til patienter/omsorgspersoner for at informere dem om tegn og symptomer på risiciene, den bedste fremgangsmåde, når disse risici viser sig, og hvornår de skal søge akut hjælp hos deres læge.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner og alle patienter/omsorgspersoner, som forventes at ordinere/udlevere og anvende Piasky, i hver medlemsstat, hvor Piasky markedsføres, har adgang til/får udleveret følgende informationspakke:

- Vejledning for sundhedspersoner
- Vejledning til patient/omsorgsperson
- Patientkort
- Påmindelser om vaccination/revaccination til sundhedspersoner

Vejledningen til sundhedspersoner vil indeholde oplysninger om alvorlige infektioner, meningokokinfektion og alvorlig hæmolyse efter seponering af crovalimab hos PNH-patienter og kan omfatte:

- Oplysninger om, hvordan sikkerhedsproblemerne minimeres ved hjælp af passende vaccination, overvågning og behandling
- Vigtige budskaber, der skal formidles i patientrådgivning
- Instruktioner i håndtering af mulige bivirkninger
- Bemærkninger om vigtigheden af at indberette bivirkninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal årligt sende en påmindelse til ordinerende læger og/eller farmaceuter, som ordinerer/udleverer crovalimab, for at sikre, at patienter, som får crovalimab, er blevet vaccineret (med den tetravalente vaccine) mod infektioner med *Neisseria meningitidis*.

Vejledningen til patienter/omsorgspersoner vil indeholde oplysninger om alvorlige infektioner, infusions- og injektionsrelaterede reaktioner, meningokokinfektion og alvorlig hæmolyse efter seponering af crovalimab hos PNH-patienter, og kan omfatte:

- En beskrivelse af tegn og symptomer på risici
- En beskrivelse af den bedste fremgangsmåde, hvis tegn og symptomer på disse risici viser sig
- En beskrivelse af, hvornår man straks skal søge lægehjælp, hvis der er tegn og symptomer på disse risici
- Bemærkninger om vigtigheden af at indberette bivirkninger

Patienterne vil få udleveret et kort, som de altid skal have med sig, med oplysninger om de vigtigste tegn og symptomer på meningokokinfektioner og alvorlige allergiske reaktioner samt instruktioner i at søge akut lægehjælp, hvis de oplever symptomer på meningokokinfektioner og/eller alvorlige allergiske reaktioner.

Patientkortet indeholder også en advarsel til sundhedspersoner, der behandler patienten, om, at patienten får crovalimab.

De vigtigste elementer i patientkortet giver:

- En beskrivelse af de vigtigste tegn og symptomer på meningokokinfektioner og alvorlige allergiske reaktioner
- En erklæring om, at patientkortet skal opbevares i 11 måneder efter sidste dosis crovalimab
- En beskrivelse af, hvornår der skal søges akut lægehjælp, hvis der er tegn og symptomer på disse risici
- Den behandlende læges kontaktoplysninger

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
YDRE KARTON**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Piasky 340 mg injektions-/infusionsvæske, opløsning
crovalimab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med 2 ml indeholder 340 mg crovalimab.
Hver ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 170 mg crovalimab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Histidin, asparaginsyre, argininhydrochlorid, poloxamer 188, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektions-/infusionsvæske, opløsning.
340 mg/2 ml
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke rystes
Til intravenøs anvendelse efter fortynding eller subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug
Kun til éngangsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys

Se indlægssedlen for information om temperaturafvigelser

Sæt et kryds for hver dag hætteglasset opbevares uden for køleskabet, overskrid ikke 7 dage

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1848/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

piasky 340 mg/2 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS-ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Piasky 340 mg injektion/infusion
crovalimab
i.v. anvendelse efter fortynding/s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

340 mg/2 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Piasky 340 mg injektions-/infusionsvæske, opløsning crovalimab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Ud over denne indlægsseddel vil din læge give dig et **”Patientkort”**, som indeholder en liste med tegn på meningokokinfektion og sepsis:

- Hav det altid med dig under behandlingen og
- i 11 måneder efter din sidste dosis Piasky

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Piasky
3. Sådan skal du bruge Piasky
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugsanvisning

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Piasky

Piasky indeholder det aktive stof crovalimab. Dette tilhører en klasse af lægemidler, der kaldes ”monoklonale antistoffer”, der er proteiner, som er beregnet til at binde sig til et specifikt mål i kroppen.

Piasky kaldes også en komplement komponent 5 (C5)-hæmmer.

Hvad anvendes Piasky til

Piasky anvendes til behandling af en sygdom, der kaldes paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri (PNH). Det anvendes hos voksne og unge på 12 år og derover, som vejer 40 kg og derover, herunder patienter med hæmolyse (nedbrydelsen af røde blodlegemer) og kliniske symptomer, der indikerer høj sygdomsaktiviteter, og patienter, hvis sygdom er stabil efter behandling med en C5-hæmmer i mindst de seneste 6 måneder.

PNH kan få immunsystemet til at angribe kroppens røde blodlegemer, hvilket forårsager hæmolyse, der kan føre til:

- Symptomer på anæmi (lavt niveau af røde blodlegemer), såsom træthedsfølelse eller lavt energiniveau og mørk urin
- Mavesmerter
- Synkebesvær
- Problemer med at få eller bevare en erektion (erektil dysfunktion)
- Nyrerne fungerer ikke korrekt
- Blodpropper med symptomer som tiltagende hævelse af det ene ben eller åndenød, når der ikke udføres anstrengende aktiviteter

Patienter med PNH kan kræve regelmæssige blodtransfusioner.

Sådan virker Piasky

Det aktive stof i Piasky, crovalimab, binder til komplement 5 (C5)-proteinet, som er en del af kroppens immunforsvar kaldet ”komplementsystemet”. Ved at gøre det, blokerer det for aktiveringen af C5, som forhindrer immunsystemet i at angribe og beskadige røde blodlegemer, dermed reduceres nedbrydningen af røde blodlegemer.

Dette hjælper med at reducere symptomerne på PNH og antallet af nødvendige blodtransfusioner.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Piasky

Brug ikke Piasky

- hvis du er allergisk over for crovalimab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i pkt. 6)
- hvis du har meningokokinfektion (en alvorlig infektion forårsaget af *Neisseria meningitidis*-bakterier, som kan påvirke hjernehinden og rygmarven og kan sprede sig til blodbanen)
- hvis du ikke er blevet vaccineret mod meningokokinfektion, medmindre du tager forebyggende behandling med antibiotika indtil 2 uger efter du er blevet vaccineret.

Brug ikke Piasky, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Piasky, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Piasky. Du og/eller din omsorgsperson vil også få udleveret en vejledning til patienter/omsorgspersoner, som indeholder yderligere oplysninger om Piasky.

Alvorlige meningokokinfektioner

Piasky kan øge din risiko for meningokokinfektioner forårsaget af ”*Neisseria meningitidis*-bakterier, da det blokerer en del af immunsystemet. Det omfatter alvorlige infektioner såsom sepsis (blodforgiftning) og meningitis (betændelse i hjernehinderne og rygmarven).

- Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af følgende, som kan være tegn på en meningokokinfektion:
 - Feber
 - Kvalme
 - Opkastning
 - Hovedpine
 - Forvirring eller irritabilitet
 - Nakke- eller rygstivhed
 - Muskelsmerter med influenzalignende symptomer

- Øjnene er følsomme over for lys
- Udslæt eller pletter på huden

Kontakt lægen, før du begynder at tage Piasky, for at sikre, at du bliver vaccineret mod meningokokinfektioner – du skal være fuldt vaccineret mindst 2 uger, før du begynder at tage Piasky. Selv hvis du blev vaccineret som barn, kan lægen beslutte, at du skal vaccineres igen.

Hvis du ikke er helt vaccineret, men du skal bruge Piasky med det samme, skal du have vaccinen så hurtigt som muligt. Din læge vil ordinere antibiotika til dig fra det tidspunkt, du starter med Piasky, og indtil 2 uger efter vaccinationen for at nedsætte din risiko for infektion.

Vaccination beskytter ikke altid mod denne type infektion. Din læge kan beslutte, at du har brug for ekstra foranstaltninger for at forebygge infektion.

Patientkort

Din læge vil give dig et **"Patientkort"**, som indeholder en liste med tegn på meningokokinfektion og sepsis:

- Hav det altid med dig under behandlingen med Piasky, og
- i 11 måneder efter din sidste dosis Piasky

Andre alvorlige infektioner

Piasky kan også øge din risiko for andre alvorlige infektioner, såsom infektioner forårsaget af *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*.

- Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du har nogen af følgende, som kan være tegn på en infektion:
 - Feber
 - Hoste
 - Brystsmerter
 - Træthed
 - Åndenød
 - Smertefuldt udslæt
 - Ondt i halsen
 - Brændende fornemmelse når du lader vandet
 - Følelse af svaghed eller almen utilpashed

Kontakt lægen, før du begynder at tage Piasky, for at sikre, at du bliver vaccineret mod *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* – du skal være fuldt vaccineret mindst 2 uger, før du begynder at tage Piasky. Selv hvis du blev vaccineret som barn, kan lægen beslutte, at du skal vaccineres igen.

Hvis du ikke er helt vaccineret, men du skal bruge Piasky med det samme, skal du have vaccinen så hurtigt som muligt. Din læge vil ordinere antibiotika til dig fra det tidspunkt, du starter med Piasky, og indtil 2 uger efter vaccinationen for at nedsætte din risiko for infektion.

Din læge kan anbefale, at du får andre vaccinationer før behandlingen. Tal med din læge, før behandlingen begynder.

Reaktion på grund af skift fra en anden C5-hæmmer

Før du tager Piasky, skal du fortælle din læge, hvis du nogensinde er blevet behandlet med en anden C5-hæmmer. Det skyldes, at du kan få en type midlertidig reaktion, der kaldes en type III immunkompleksreaktion, i løbet af de første 30 dage efter, at du har skiftet fra en anden C5-hæmmer til Piasky. Dette kan også forekomme, hvis du holder op med at bruge Piasky og *skifter* til en anden C5-hæmmer.

- Fortæl det til lægen, hvis du har tegn på denne type reaktion, såsom
 - ledsmerter eller andre problemer relateret til muskler, knogler og væv
 - følelsesløshed og prikken eller stikkende fornemmelse især i hænder og fødder
 - udslæt eller andre hudproblemer
 - feber

Infusions- og injektionsreaktioner

Når Piasky gives som en intravenøs infusion (drop i en vene) eller subkutan injektion (injektion under huden), kan du få reaktioner på infusionen eller injektionen. Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen af følgende, som kan være tegn på en infusions- eller injektionsreaktion:

- Hovedpine
- Lændesmerter
- Smerter ved infusionsstedet og andre steder
- Hævelse
- Blå mærker eller blødning
- Rød hud
- Kløe og udslæt

Du kan også få en allergisk reaktion over for infusionen eller injektionen. Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen af følgende tegn på alvorlige allergiske reaktioner:

- Trykken for brystet eller hvæsende vejrtrækning
- Åndenød
- Feber eller kulderystelser
- Svær svimmelhed eller ørhed
- Hævede/hævet læber, tunge, ansigt
- Kløe, nældefeber eller udslæt

Hvis du har haft en infusions- eller injektionsreaktion, herunder en allergisk reaktion, skal du tale med din læge eller sygeplejerske, om hvorvidt behandling med Piasky bør fortsættes.

Stop af behandling med Piasky

Hvis du holder op med at tage Piasky og ikke skifter til en anden behandling af PNH, skal du straks tale med lægen, hvis du får symptomer, der er tegn på intravaskulær hæmolyse (nedbrydning af røde blodlegemer i blodkarrene) herunder:

- Symptomer på anæmi (lavt niveau af røde blodlegemer), såsom træthedsfornemmelse eller lavt energiniveau og mørk urin
- Mavesmerter
- Synkebesvær
- Problemer med at få eller bevare en erektion (erektile dysfunktion)
- Nyrerne fungerer ikke korrekt
- Blodpropper med symptomer som tiltagende hævelse af det ene ben eller åndenød, når der ikke udføres anstrengende aktiviteter

Antistofdannelse (immunogenicitet)

Dit immunsystem kan danne antistoffer (proteiner dannet af kroppen mod et uønsket stof) mod crovalimab, som potentielt kan føre til et reduceret respons eller mangel på respons på Piasky. Hvis du får nogen af følgende symptomer, skal du straks tale med lægen:

- Symptomer på anæmi (lavt niveau af røde blodlegemer), såsom træthedsfornemmelse eller lavt energiniveau og mørk urin
- Mavesmerter
- Synkebesvær

- Problemer med at få eller bevare en erektion (erektile dysfunktion)
- Nyrerne fungerer ikke korrekt
- Blodpropper med symptomer som tiltagende hævelse af det ene ben eller åndenød, når der ikke udføres anstrengende aktiviteter

Børn og unge

Giv ikke Piasky til børn under 12 år eller børn, der vejer under 40 kg. Det skyldes, at det endnu ikke er undersøgt i denne gruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Piasky

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Det er særlig vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du er eller nogen sinde har været i behandling med en anden C5-hæmmer. Det skyldes, at du kan få en type midlertidig reaktion, der kaldes en type III immunkompleksreaktion (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Der er på nuværende tidspunkt ingen information om brugen af Piasky til gravide kvinder eller amning, og virkningen på et ufødt barn er ukendt. Din læge vil tale med dig om de mulige risici ved at bruge Piasky under graviditet.

Hvis du ammer, vides det heller ikke, om Piasky udskilles i modermælk, men givet dets egenskaber, forventes det at udskilles i mælken. Din læge vil tale med dig om de mulige risici ved at bruge Piasky under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Piasky påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

3. Sådan skal du bruge Piasky

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Vacciner, som du har fået, før du bruger Piasky

Mindst 2 uger før du starter behandling med Piasky, vil din læge give dig en vaccine mod meningokokinfektioner, hvis du ikke tidligere har fået en, eller hvis din vaccination er for gammel.

Hvis du starter behandling med Piasky mindre end 2 uger efter at have fået denne vaccination, vil din læge ordinere antibiotika i mindst 2 uger efter, at du er blevet vaccineret, for at reducere risikoen for infektion.

Sådan skal du bruge Piasky

Piasky gives som en intravenøs infusion (drop i en vene) eller som en injektion under huden (subkutan injektion).

Kun den første dosis vil blive givet som en intravenøs infusion af en sundhedsperson. De næste doser gives som en subkutan injektion. Efter oplæring kan du eller din omsorgsperson give en subkutane injektion med Piasky derhjemme uden lægeopsyn.

Din læge eller sygeplejerske vil instruere dig eller din omsorgsperson i, hvordan du skal forberede lægemidlet og tage eller give de subkutane injektioner. Læs og følg anvisningerne, der er anført i **"Brugsanvisningen"** sidst i denne indlægsseddel.

Hvornår skal du bruge Piasky

Din første dosis vil blive givet på dag 1 af en sundhedsperson. Dette er den første startdosis, som er højere end de doser, der gives senere i din behandling. Yderligere start doser vil blive givet på dag 2, 8, 15 og 22.

Derefter vil Piasky blive givet på dag 29 og derefter hver 4. uge som en subkutan injektion. Dette er vedligeholdelsesdoserne.

Hvis du tidligere har fået et andet lægemiddel mod PNH, der kaldes en "komplementhæmmer", skal den første startdosis Piasky gives, når det var planlagt, at du skulle have den næste dosis af lægemidlet.

Hvor meget Piasky skal du bruge

Din læge vil ordinere en dosis og en behandlingsplan baseret på, hvor meget du vejer.

Hvis du vejer 40 kg eller mere, men mindre end 100 kg:

- Vil din første startdosis på dag 1 være 1.000 mg givet som intravenøs infusion over 60 minutter
- Vil din næste startdosis på dag 2, 8, 15 og 22 være 340 mg givet som en enkelt subkutan injektion
- Vil du få en vedligeholdelsesdosis på 680 mg givet som to subkutane injektioner på dag 29 og derefter hver 4. uge derefter.

Hvis du vejer 100 kg eller mere:

- Vil din første startdosis på dag 1 være 1.500 mg givet som intravenøs infusion over 90 minutter
- Vil din næste startdosis på dag 2, 8, 15 og 22 være 340 mg givet som en enkelt subkutan injektion
- Vil du få en vedligeholdelsesdosis på 1 020 mg givet som tre subkutane injektioner på dag 29 og derefter hver 4. uge derefter.

Din vedligeholdelsesdosis kan ændres, hvis din kropsvægt ændrer sig under behandlingen med Piasky. Tal med lægen, hvis din vægt bliver mere end eller falder til under 100 kg. Din læge eller sygeplejerske bør løbende kontrollere din vægt.

Hvis du har brugt for meget Piasky

Hvis du mener, at du har brugt for meget Piasky, skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken for rådgivning.

Hvis du har glemt at bruge Piasky

For at behandlingen er fuldt effektiv, er det meget vigtigt at tage Piasky som ordineret.

- Hvis du får indsprøjtningerne hos lægen eller sygeplejersken, og du kommer til at springe en aftale over, skal du straks aftale ny tid.
- Hvis du eller din omsorgsperson glemmer at injicere al eller en del af din dosis Piasky derhjemme, skal du injicere den glemte dosis eller den delvise dosis så hurtigt som muligt og derefter tage den næste dosis på det normale planlagte tidspunkt. Du må ikke tage en dobbelt dosis som erstatning for den glemte dosis. Kontakt lægen, apoteket eller sygeplejersken, hvis du er i tvivl.

Hvis du holder op med at bruge Piasky

Stop ikke behandlingen med Piasky, medmindre du har drøftet det med din læge først. Hvis behandlingen stoppes, vil lægemidlets virkning nemlig ophøre. Det kan få dine PNH-symptomer til at vende tilbage eller blive værre.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Din læge vil tale med dig om de mulige bivirkninger og forklare risici og fordele ved Piasky før behandlingen.

Piasky kan forårsage nogle bivirkninger, som du skal fortælle din læge om med det samme. De alvorligste bivirkninger er **meningokokinfektion og alvorlige allergiske reaktioner**.

- Hvis du får nogen af følgende tegn på en **meningokokinfektion**, skal du straks fortælle det til lægen:
 - Feber
 - Kvalme eller opkastning
 - Hovedpine
 - Forvirring eller irritabilitet
 - Nakke- eller rygstivhed
 - Muskelsmerter med influenzalignende symptomer
 - Øjnene er følsomme over for lys
 - Hududslæt eller pletter
- Hvis du oplever følgende tegn på en **alvorlig allergisk reaktion**, skal du straks fortælle det til lægen:
 - Trykken for brystet eller hvæsende vejrtrækning
 - Åndenød
 - Feber eller kulderystelser
 - Svær svimmelhed
 - Ørhed
 - Hævede/hævet læber, tunge, ansigt
 - Kløe, nældefeber eller udslæt

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

- Feber
- En reaktion, der kan opstå ved skift fra en anden C5-hæmmer (type III immunkompleksreaktion: Symptomer kan omfatte rød hud, kløe eller smerter)
- Næse- eller hals- (øvre luftvejs)-infektion. Symptomer kan omfatte nysen, ondt i halsen og hoste
- Reaktioner på infusionen
- Hovedpine

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- Allergiske reaktioner (overfølsomhed)
- Urinvejsinfektion
- Lungebetændelse
- Reaktion på injektionen
- Ondt i halsen og løbende næse (næsesvælgkatar)
- Ledsmerter (artragi)
- Mavesmerter
- Diarré
- Ekstrem træthed/svagthed (asteni)
- Træthed
- Udslæt
- Luftvejsinfektion

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer)

- Bakterieinfektion (bakteriæmi)
- Infektion i nyrerne (pyelonefritis)
- Alvorlig reaktion på en infektion (sepsis), som kan være ledsaget af alvorligt lavt blodtryk (septisk shock)
- Lokal reaktion på injektionsstedet

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bemærker en eller flere af de andre bivirkninger, der er nævnt ovenfor. Hvis du ikke er sikker på, hvad ovenstående bivirkninger er, kan du bede lægen om at forklare dem.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

Inden administration kan uåbnede hætteglas med Piasky om nødvendigt opbevares uden for køleskabet ved stuetemperatur og derefter stilles tilbage i køleskabet. Ved temperaturafvigelser uden for 2 °C - 8 °C kan det uåbnede hætteglas i den originale æske opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i et samlet kombineret tidsrum på højst 7 dage. Du kan sætte et kryds på indersiden af hætteglassets æske hver dag Piasky opbevares uden for køleskabet. Hætteglasset skal kasseres, hvis det opbevares uden for køleskabet ved stuetemperatur i længere end 7 dage.

Opbevar hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.

Opbevar ikke sprøjter, der er fyldt med dette lægemiddel. Sprøjter fyldt med Piasky skal bruges med det samme.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at det er uklart, misfarvet eller indeholder partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden. Dette vil hjælpe med til at beskytte miljøet.

Brugsanvisningen indeholder flere oplysninger. Læs den omhyggeligt, før du bruger Piasky-hætteglas.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Piasky indeholder:

- Aktivt stof: crovalimab. Hvert hætteglas indeholder 340 mg crovalimab i 2 ml opløsning. Hver ml injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 170 mg crovalimab.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin, asparaginsyre, argininhydrochlorid, poloxamer 188 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Piasky er en klar til stærkt opaliseret og næsten farveløs til brunliggul opløsning til injektion/infusion (injektion/infusion).

Hver pakning med Piasky indeholder 1 hætteglas med 2 ml.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/ Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tlf.: +32 (0) 2525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Brugsanvisning

Før du bruger hætteglasset

Læs hele denne brugsanvisning, før du eller din omsorgsperson begynder at bruge Piasky-hætteglasset, og hver gang du får en ny recept. Der kan være nye oplysninger. Disse oplysninger erstatter ikke samtaler med din læge om din sygdomstilstand eller behandling.

Lægen kan beslutte, at du eller din omsorgsperson kan tage eller give indsprøjtningerne med Piasky.

- I det tilfælde vil din læge eller sygeplejerske vise dig eller din omsorgsperson, hvordan du injicerer din dosis Piasky på den rigtige måde.
- **Brug ikke** Piasky-hætteglas, før lægen eller sygeplejersken har oplært dig eller din omsorgsperson i, hvordan du skal injicere.
- **Du må ikke injicere** i en blodåre (intravenøs injektion).

Opbevaring og håndtering

- Opbevar Piasky-hætteglasset i den originale æske i køleskabet ved 2 °C - 8 °C, indtil det skal bruges.
- Når hætteglassene er taget ud af køleskabet, kan de uåbnede hætteglas i den originale æske opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i et samlet kombineret tidsrum på højst 7 dage.
- Ved temperaturafvigelser uden for 2 °C - 8 °C, ved stuetemperatur, kan du sætte et kryds på indersiden af hætteglassets æske hver dag Piasky opbevares uden for køleskabet. Hætteglasset skal kasseres, hvis det opbevares uden for køleskabet ved stuetemperatur i mere end 7 dage.
- Opbevar Piasky hætteglasset i den ydre æske for at beskytte mod lys.
- **Når du har taget Piasky-hætteglasset ud af æsken, skal du holde Piasky væk fra direkte sollys.**
- Opbevar Piasky-hætteglas, sprøjter, kanyler utilgængeligt for børn.
- Hvert Piasky-hætteglas, hver sprøjte og kanyler må kun bruges 1 gang.
- Hold hænderne væk fra kanylespiden under brug og bortskaffelse.
- **Hætteglasset må ikke nedfryses. Brug ikke** hætteglasset, hvis det har været nedfrosset. Kassér hætteglasset på sikker vis i en kanylebeholder (se trin 43), og kontakt din læge eller apotekspersonalet.
- **Brug ikke** hætteglasset, hvis det har været opbevaret ved stuetemperatur op til 30 °C i mere end 7 dage. Kassér hætteglasset på sikker vis i en kanylebeholder (se trin 43), og kontakt din læge eller apotekspersonalet.
- **Opbevar ikke** sprøjter, der er fyldt med Piasky. En sprøjte fyldt med lægemidlet skal bruges med det samme.
- Hætteglasset må **ikke** rystes.
- Brug **ikke** hætteglasset, sprøjten eller kanylerne igen til en anden injektion.
- Du må **ikke** dele din sprøjte og dine kanyler med andre.

Fuld dosis og antal injektioner

Din Piasky-dosis kan **kræve op til 3 injektioner lige efter hinanden. Du skal muligvis bruge op til 3 Piasky-hætteglas for at få den fulde dosis.**

- Lægen eller apotekspersonalet vil fortælle dig eller din omsorgsperson, hvor mange injektioner du har brug for, og hvor ofte du skal injicere lægemidlet.
- **Hvis din ordinerede dosis Piasky er 680 mg, skal du tage 2 separate injektioner efter hinanden.**
- **Hvis din ordinerede dosis Piasky er 1.020 mg, skal du tage 3 separate injektioner efter hinanden.**
- Brug altid et nyt Piasky-hætteglas til hver injektion.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.
- **Du må ikke** dele din fulde dosis, hvis du ikke har alle de Piasky-hætteglas, du har brug for. Kontakt lægen eller apotekspersonalet.

Artikler, der skal bruges til 1 injektion

Denne liste gælder for en enkelt injektion. Antallet af artikler skal ændres i henhold til det nødvendige antal injektioner (se afsnittet Fuld dosis og antal injektioner ovenfor).

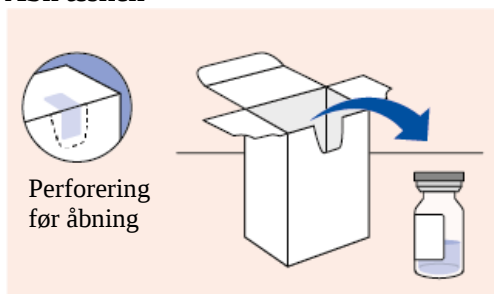
Medfølger i æsken:

- 1 Piasky-hætteglas

Medfølger ikke i kartonen:

- 18 gauge facetslebet kanylen til overførsel eller 21 gauge standardkanylen
- 25, 26 eller 27 gauge injektionskanylen med sikkerhedsskjold. Kanylens længde skal være fra $\frac{3}{8}$ " (9 mm) til $\frac{1}{2}$ " (13 mm).
- 2 ml eller 3 ml sprøjte
- 2 spritservietter (1 til huden og 1 til hætteglasset)
- 1 steril vatkugle eller gaze
- 1 lille plaster
- 1 kanylebeholder eller punktursikker beholder (se trin 43)

Åbn æsken

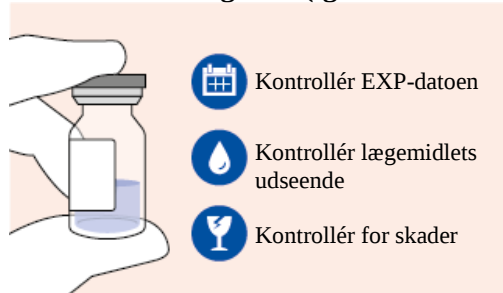


- 1 Tag æsken/æskerne med Piasky-hætteglas ud af køleskabet.
Åbn æsken/æskerne og tag hætteglasset(-glassene) ud.

Kontrollér den dosis, din læge har ordineret. Den fulde dosis kan kræve op til 3 injektioner lige efter hinanden. Du skal muligvis bruge op til 3 hætteglas for at få en fuld dosis. Saml alle de hætteglas, du skal bruge.

- 2 Anbring hætteglasset(-glassene) på en ren, plan overflade.
- **Brug ikke** hætteglasset, hvis æsken er beskadiget, eller hvis perforeringen af åbningen er brudt. Kassér hætteglasset på sikker vis i en kanylebeholder (se trin 43), og kontakt din læge eller apotek.

Kontrollér hætteglasset(-glassene)



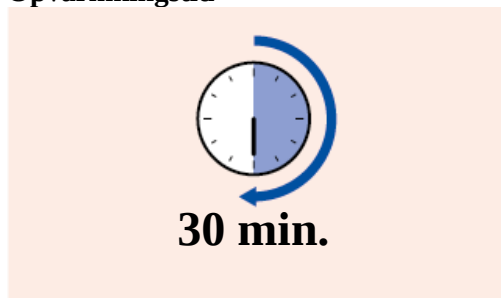
- 3 Kontrollér udløbsdatoen (EXP) på hætteglasset(-glassene).

- 4 Kontrollér lægemidlets udseende.
Lægemidlet skal være klart til stærkt opaliserende og næsten farveløst til brunliggult.
- 5 Kontrollér hætteglasset(-glassene) for eventuelle skader - såsom revner eller ridser.

- **Må ikke** anvendes, hvis udløbsdatoen (EXP) er overskredet.
- **Brug ikke** lægemidlet, hvis det er uklart, misfarvet eller indeholder partikler.
- **Må ikke** anvendes, hvis hætteglasset er revnet eller gået i stykker.

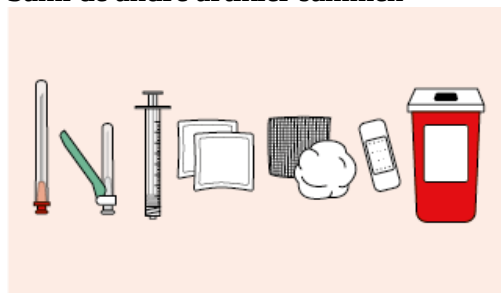
Hvis du registrerer noget af ovenstående, skal du kassere hætteglasset sikkert i en kanylebeholder (se trin 43) og kontakte din læge eller apotek.

Opvarmningstid



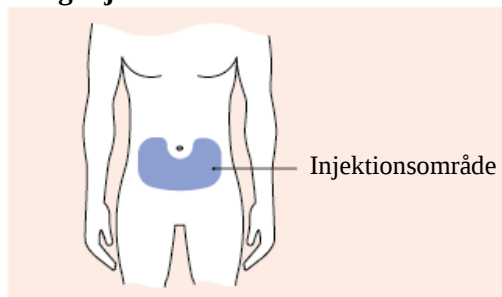
- 6 Anbring hætteglasset(-glassene) på en ren, plan overflade i 30 minutter, **væk fra direkte sollys**. Derved vil lægemidlet opnå stuetemperatur.
Hvis hætteglasset ikke har stuetemperatur, kan det være vanskeligt at trække den kolde medicin ud og sværere at injicere lægemidlet. Det kan også medføre ubehag.
- Du må **ikke** fremskynde opvarmningsprocessen på nogen måde, f.eks. i mikrobølgeovn, varmt vand eller direkte sollys.
 - Du må **ikke** fjerne hættten, mens hætteglasset opvarmes til stuetemperatur.

Saml de andre artikler sammen



- 7 Saml de andre artikler sammen, mens hætteglasset opnår stuetemperatur.
Listen gælder for en enkelt injektion. Antallet af artikler skal ændres i henhold til det antal injektioner, du har brug for.
Bemærk: Farven på de artikler, du skal bruge, kan afvige fra illustrationerne.
- 1 overføringskanyle
 - 1 kanyle med sikkerhedsskjold
 - 1 sprøjte
 - 2 spritservietter – 1 til huden og 1 til hætteglasset
 - 1 steril vatkugle eller gaze
 - 1 lille plaster
 - 1 kanylebeholder

Vælg injektionsstedet

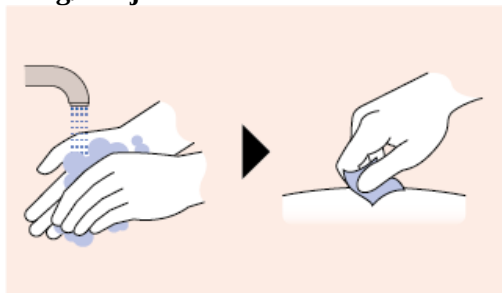


8 Piasky må kun injiceres i maveområdet (abdomen).

Sørg for, at du ikke injicerer på det samme sted flere gange i træk. Hver injektion skal være mindst 5 cm fra den foregående injektion.

- Du må **ikke** injicere i armen eller låret.
- Du må **ikke** injicere i et område på 5 cm omkring navlen.
- Du må **ikke** injicere i modermærker, ar eller områder, hvor huden er øm, har blå mærker, er rød, hård eller ikke er intakt.

Rengør injektionsstedet



9 Vask hænderne med vand og sæbe.

10 Rens injektionsstedet med en spritserviet, og lad det lufttørre.

- Du må **ikke** røre ved, vifte eller puste på det rensede område.

Rens hætteglassets top

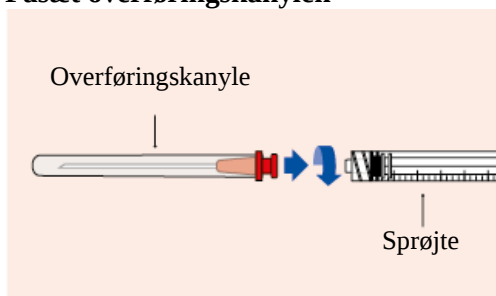


11 Tag den farvede hætte af hætteglasset. Kassér den farvede hætte i kanylebeholderen (se trin 43).

12 Tør gummiproppen af med den anden alkoholserviet.

- Du må **ikke** røre ved gummiproppen, efter den er renset.

Påsæt overføringskanylen

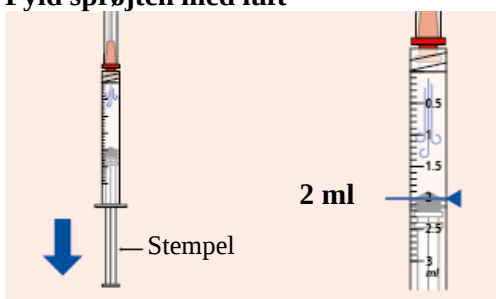


13 Tag sprøjten og overføringskanylen ud af pakningen.

14 Tryk og drej overføringskanylen, indtil den sidder helt fast på sprøjten.
Lad hættten blive på kanylen.

- Du må **ikke** bruge kanylen (med sikkerhedsskjoldet) til at trække medicinen op.

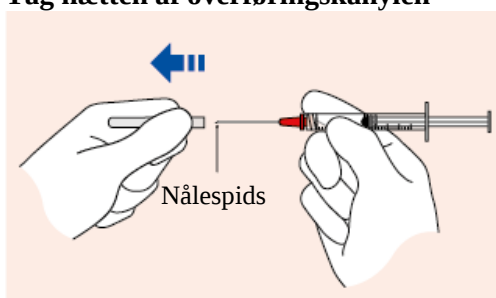
Fyld sprøjten med luft



15 Mens nålehætten stadig sidder på, trækkes stemplet langsomt tilbage, og der suges luft ind i sprøjten **til 2 ml-stregen**.

Bemærk: Hætteglasset indeholder ikke luft. Den luft, der sprøjtes ind i hætteglasset, gør det lettere at trække lægemidlet op og forhindrer stemplet i at bevæge sig.

Tag hættten af overføringskanylen

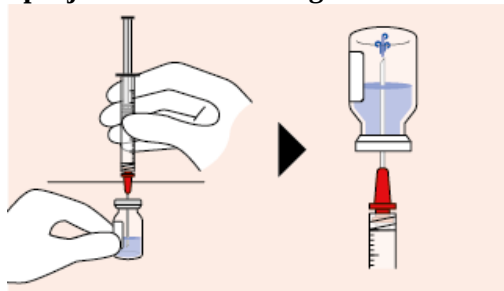


16 Hold midt på sprøjten og træk forsigtigt kanylehætten væk fra sprøjten.

17 Læg hættten på den flade overflade.
Du skal sætte den tilbage på kanylen, når du har overført lægemidlet.

- Du må **ikke** smide hættten væk.
- Du må **ikke** røre ved kanylen eller lade kanylen røre nogen overflade, efter hættten er fjernet.

Sprøjt luften ind i hætteglasset



18 Sæt hætteglasset på den flade overflade og stik kanylen lige ned i midten af gummiproppen.

19 Lad kanylen blive i hætteglasset, og vend hætteglasset på hovedet.

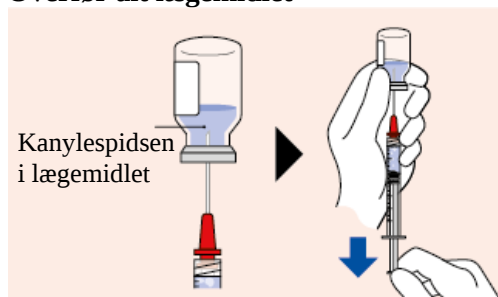
20 Sørg for, at spidsen af kanylen er over medicinen.

21 Med hætteglasset øverst, trykkes stemplet ind for at sprøjte luften ind i hætteglasset.

22 Tryk på stemplet med fingrene for at forhindre det i at bevæge sig.

- Du må **ikke** injicere luften i lægemidlet, da det kan danne bobler i lægemidlet.

Overfør alt lægemidlet



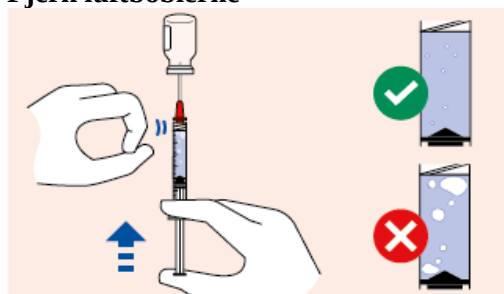
23 Træk spidsen af kanylen ned, så den er i lægemidlet.

24 Træk langsomt stemplet tilbage for at **overføre alt lægemidlet** til sprøjten.

Sørg for altid at **holde spidsen af kanylen i lægemidlet, når det overføres til sprøjten. Det kan være nødvendigt at trække kanylen nedad**, ellers kan du overføre luft i sprøjten.

- Du må **ikke** trække kanylen helt ud af hætteglasset.
- Du må **ikke** trække stemplet helt ud af sprøjten.

Fjern luftboblerne

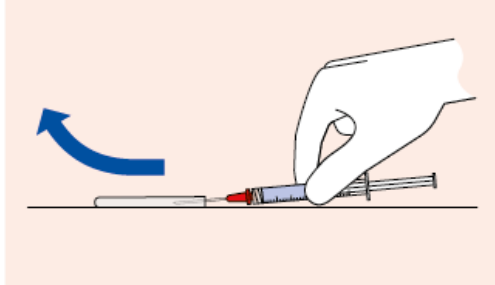


25 Hvis der er luftbobler eller luft i sprøjten, skal du banke let på siden af sprøjten med fingeren, indtil luftboblerne stiger op foroven i sprøjten.

26 Skub langsomt stemplet op for at presse luftboblerne tilbage i hætteglasset.

Hvis du skubber lidt lægemiddel ind i hætteglasset, skal du langsomt trække stemplet tilbage (denne gang langsommere) for at overføre alt lægemidlet fra hele hætteglasset (se trin 23 og 24).

Sæt hættten tilbage på overføringskanylen



27 Tag sprøjten ud af hætteglasset.

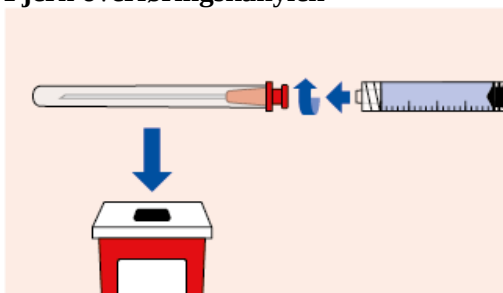
28 Brug den ene hånd til at skubbe kanylen ind i hættten, som ligger på den flade overflade.

29 Når kanylen er dækket, løftes sprøjten op, og hættten skubbes helt ned over kanylen.

- Du må **ikke** holde hættten med fingrene, mens du skubber kanylen i den.

Advarsel: Du må **ikke** bruge overføringskanylen til at injicere lægemidlet. Overføringskanylen er for stor til at injicere lægemidlet.

Fjern overføringskanylen

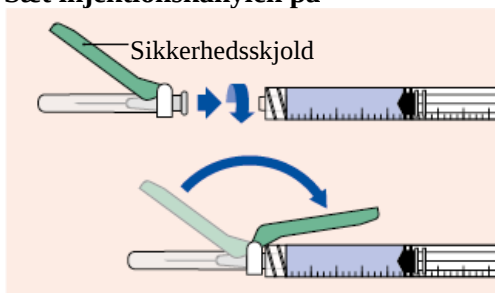


30 Hold på sprøjten og drej overføringskanylen for at fjerne den.

31 Kassér overføringskanylen i kanylebeholderen (se trin 43).

- Du må **ikke** røre ved spidsen af sprøjten, når overføringskanylen er fjernet.

Sæt injektionskanylen på

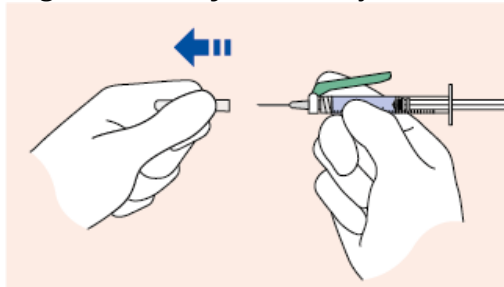


32 Tag injektionskanylen ud af pakningen.

33 Skub og drej injektionskanylen, indtil den sidder helt fast på sprøjten.

34 Vend sikkerhedsskjoldet tilbage mod sprøjten, som vist på figuren ovenfor.

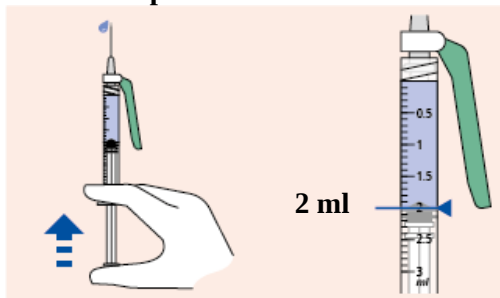
Tag hættten af injektionskanylen



35 Hold midt på sprøjten og træk forsigtigt kanylehætten væk fra sprøjten.

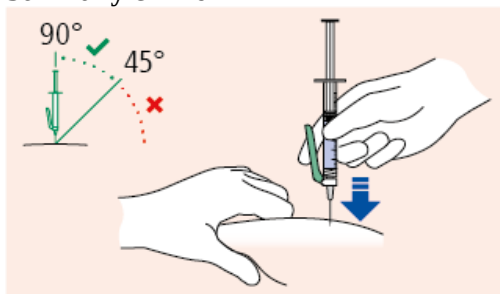
- Du må **ikke** dreje eller bøje hættten, mens du trækker i den.
- Du må **ikke** røre ikke kanylen, eller lade den røre nogen overflader, efter kanylehætten er fjernet.
- Du må **ikke** sætte hættten på igen, efter den er taget af, da det kan beskadige kanylen.
- Du må **ikke** bruge sprøjten, hvis den er blevet tabt eller beskadiget.

Juster stemplet



36 Skub langsomt stemplet til 2 ml-stregen.

Stik kanylen ind



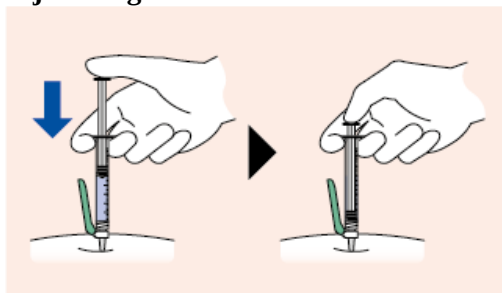
37 Klem det rensede hudområde sammen med den ene hånd.

38 Hold sprøjten med den anden hånd i midten i en vinkel på 45° til 90° mod huden.

39 Med en hurtig bevægelse stikkes kanylen helt ind i den sammenklemte hud.

- Du må **ikke** holde eller trykke på stemplet, mens du indfører kanylen.

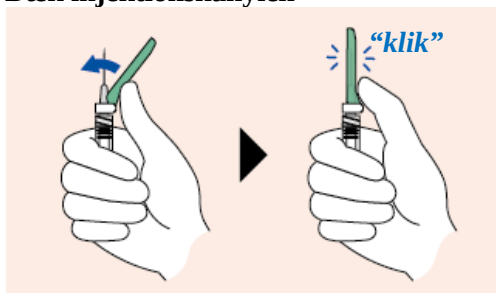
Injicér lægemidlet



40 Skub langsomt stemplet helt i bund for at injicere alt lægemidlet.

41 Slip den sammenklemte hud, og fjern kanylen.

Dæk injektionskanylen



42 Efter injektionen trykkes sikkerhedsskjoldet over kanylen med tommelfingeren, **indtil du hører eller mærker et "klik"**. Hvis du ikke hører et "klik", skal du kontrollere, at kanylen er helt dækket af sikkerhedsskjoldet.

- Du må **ikke** sætte den originale hætte tilbage på kanylen.
- Du må **ikke** bruge begge hænder til at dække kanylen
- Du må **ikke** fjerne kanylen fra sprøjten.

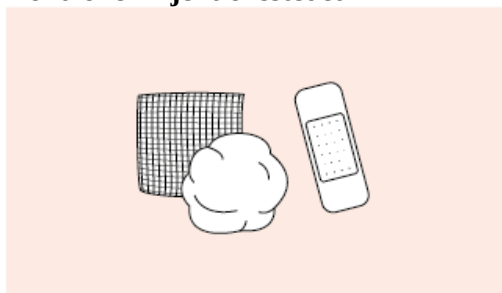
Bortskaf sprøjten og hætteglasset



43 Læg de brugte Piasky-hætteglas, sprøjter, kanyler og resterende materiale i en kanylebeholder straks efter brug.

- Du må **ikke** smide de løse kanyler, sprøjter og hætteglas ud med dit husholdningsaffald.
- Du må **ikke** forsøge at skille sprøjten ad.

Kontrollér injektionsstedet



44 Der kan være en lille smule blod eller lægemiddel på injektionsstedet.

Du kan presse med et stykke vat eller gaze, indtil blødningen stopper. Om nødvendigt kan du dække injektionsstedet med et lille plaster. Kontakt din læge, hvis blødningen ikke stopper.

Din injektion er nu færdig.

- Du må **ikke** gnide eller massere det område, hvor du har injiceret.

Anden eller tredje injektion

Hvis den ordinerede dosis er 2 eller 3 injektioner efter hinanden, skal du starte forfra med trin 8 med et andet Piasky-hætteglas og nye artikler. Du skal muligvis bruge op til 3 hætteglas til en fuld dosis. Sørg for, at den næste injektion ikke er på det samme sted, som du allerede har brugt.

Bortskaffelse af sprøjter og hætteglas



Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester.

Af hensyn til miljøet må lægemiddelrester ikke smides i afløbet eller skraldespanden. Det vil hjælpe med at beskytte miljøet.

Når beholderen er fuld, skal du bortskaffe den som anvist af din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet.