

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Piasky 340 mg Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält 340 mg Crovalimab.

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 170 mg Crovalimab.

Crovalimab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung (Injektion/Infusion).

Klare bis stark opaleszente und nahezu farblose bis bräunlich-gelbe Lösung. Die Lösung hat einen pH-Wert von ca. 5,8 und eine Osmolalität von ca. 297 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Piasky als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

- Bei Patienten mit Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen.
- Bei Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem Inhibitor der Komplementkomponente 5 (C5) klinisch stabil sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist unter der Aufsicht eines Arztes einzuleiten, der in der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen erfahren ist.

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema besteht aus einer Initialdosis, die als intravenöse Infusion (an Tag 1) verabreicht wird, gefolgt von vier weiteren wöchentlichen Initialdosen, die (an den Tagen 2, 8, 15 und 22) als subkutane Injektion verabreicht werden. Die Erhaltungsdosis wird erstmals an Tag 29 und dann alle 4 Wochen als subkutane Injektion verabreicht. Die zu verabreichenden Dosen basieren auf dem Körpergewicht des Patienten, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Bei Patienten, die von einer Behandlung mit einem anderen Komplementinhibitor umgestellt werden, ist die erste intravenöse Initialdosis von Piasky zum Zeitpunkt der nächsten geplanten Gabe des Komplementinhibitors zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4 bzgl. weiterer Informationen zu einer Umstellung bei der Behandlung mit Inhibitoren der Komplementkomponente C5). Die Verabreichung der nachfolgenden subkutanen Initial- und Erhaltungsdosen von Piasky erfolgt entsprechend dem in Tabelle 1 angegebenen Schema.

Tabelle 1: Dosierungsschema von Piasky basierend auf dem Körpergewicht

Körpergewicht	≥ 40 kg bis < 100 kg	≥ 100 kg
Initialdosis		
Tag 1	1 000 mg (intravenös)	1 500 mg (intravenös)
Tag 2, 8, 15, 22	340 mg (subkutan)	340 mg (subkutan)
Erhaltungsdosis		
Tag 29 und danach Q4W ^a	680 mg (subkutan)	1 020 mg (subkutan)

^a Q4W = alle 4 Wochen

Das Dosierungsschema darf in Ausnahmefällen innerhalb eines 2-tägigen Zeitraums vom geplanten Anwendungstag abweichen (außer an Tag 1 und Tag 2). In einem solchen Fall ist die weitere Dosis gemäß dem normalen Behandlungsplan zu verabreichen.

Dauer der Behandlung

Piasky ist für die Langzeitbehandlung vorgesehen, es sei denn, das Absetzen des Arzneimittels ist klinisch indiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Verspätete oder versäumte Dosen

Falls eine geplante Dosis vollständig oder ein Teil einer geplanten Dosis von Piasky versäumt wurde, sollte die fehlende Dosis oder der Rest der geplanten Dosis so bald wie möglich vor dem Tag der nächsten geplanten Dosis verabreicht werden. Die nächste Dosis ist dann am regulär geplanten Verabreichungstag anzuwenden. Nehmen Sie nicht zwei Dosen oder verabreichen Sie nicht mehr als die verschriebene Dosis am selben Tag, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Dosisanpassungen

Eine Anpassung der Erhaltungsdosis ist erforderlich, wenn sich das Körpergewicht des Patienten im Verlauf der Behandlung um 10 % oder mehr verändert und dauerhaft über oder unter 100 kg liegt (für die empfohlene Dosis siehe Tabelle 1). Dementsprechend ist das Körpergewicht des Patienten in regelmäßigen Abständen zu überwachen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrungen mit Crovalimab in dieser Patientenpopulation sind jedoch begrenzt. (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Crovalimab wurde bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und es können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg ist keine Dosisanpassung von Crovalimab erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Crovalimab bei Kindern unter 12 Jahren und Kindern mit einem Körpergewicht < 40 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Piasky wird als intravenöse Infusion (erste Dosis) und als subkutane Injektion (weitere Dosen) verabreicht.

Intravenöse Verabreichung

Piasky ist für die intravenöse Verabreichung unter angemessener aseptischer Technik zuzubereiten. Piasky muss von medizinischem Fachpersonal verdünnt und als intravenöse Infusion über 60 Minuten \pm 10 Minuten (1 000 mg) oder 90 Minuten \pm 10 Minuten (1 500 mg) verabreicht werden. Piasky darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion angewendet werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die Infusion von Crovalimab kann verlangsamt oder unterbrochen werden, wenn der Patient eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion entwickelt. Die Infusion ist sofort abubrechen, wenn bei dem Patienten eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt (siehe Abschnitt 4.4).

Subkutane Verabreichung

Piasky muss unverdünnt angewendet und mit angemessener aseptischer Technik zubereitet werden. Es wird empfohlen, Piasky in den Bauch zu injizieren. Bei jeder Injektion in den Bauch ist die Injektionsstelle zu wechseln. Die Injektionen dürfen niemals in Leberflecken, Narben, blaue Flecken oder Bereiche injiziert werden, in denen die Haut empfindlich, geschwollen, gerötet, verhärtet oder verletzt ist.

Anwendung durch den Patienten und/oder die Betreuungsperson

Nach einer entsprechenden Einweisung in die subkutane Injektionstechnik kann der Patient Piasky selbst verabreichen oder die Betreuungsperson kann Piasky ohne ärztliche Aufsicht verabreichen, wenn der behandelnde Arzt dies für angemessen hält.

Eine umfassende Anleitung zur Anwendung von Piasky befindet sich am Ende der Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit nicht abgeklungener *Neisseria meningitidis*-Infektion.
- Patienten, die derzeit nicht gegen *Neisseria meningitidis* geimpft sind, es sei denn, sie erhalten bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaphylaxe (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Schwerwiegende Meningokokken-Infektion

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann die Anwendung von Crovalimab die Anfälligkeit des Patienten für Meningokokken-Infektionen (Septikämie und/oder Meningitis) erhöhen. Bei Patienten, die mit terminalen Komplementinhibitoren behandelt wurden, wurden Fälle von schwerwiegenden oder tödlichen Meningokokken-Infektionen/-Sepsis berichtet, was eine bekannte Klassenwirkung ist.

Meningokokken-Infektionen können schnell lebensbedrohlich oder tödlich werden, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt und behandelt werden. Um das Infektionsrisiko zu reduzieren, müssen alle Patienten mindestens 2 Wochen vor der ersten Crovalimab-Dosis mit einem tetravalenten Meningokokken-Impfstoff geimpft werden. Wenn bei einem ungeimpften Patienten eine sofortige Behandlung mit Crovalimab angezeigt ist, sollte die erforderliche Impfung so schnell wie möglich verabreicht werden, und die Patienten sollten vom Zeitpunkt des Beginns der Crovalimab-Behandlung bis 2 Wochen nach der Impfung eine Antibiotikaprophylaxe erhalten. Zur Vorbeugung gegen die häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen werden, sofern verfügbar, Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W und B empfohlen. Die Patienten müssen ihren Impfstatus gemäß den geltenden lokalen Impfleitlinien auf dem aktuellen Stand halten. Wenn der Patient von einer anderen Behandlung mit einem terminalen Komplementinhibitor umgestellt wird, hat der Arzt zu überprüfen, ob die Meningokokken-Impfung gemäß den lokalen Richtlinien für die Impfung aktuell ist. Die Impfung kann das Komplementsystem weiter aktivieren. Infolgedessen kann es bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH, zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Anzeichen und Symptome der Grunderkrankung, wie z. B. Hämolyse, kommen. Daher sind die Patienten nach der empfohlenen Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome zu überwachen.

Möglicherweise reicht die Impfung nicht aus, um eine Meningokokken-Infektion zu verhindern. Die prophylaktische Anwendung antibakterieller Wirkstoffe ist auf der Grundlage lokaler Empfehlungen abzuwägen. Alle Patienten sind auf frühe Anzeichen einer Meningokokken-Infektion zu überwachen, bei Verdacht auf eine Infektion sofort zu untersuchen und bei Bedarf mit geeigneten Antibiotika zu behandeln. Die Patienten sind über diese Anzeichen und Symptome aufzuklären sowie über die zu unternehmenden Schritte zu informieren, damit sie sofort ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen können. Die Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken einer Behandlung mit Piasky mit den Patienten besprechen und ihnen einen Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen und einen Patientenpass aushändigen (siehe unten „Schulungsmaterialien“). Gemäß den jährlichen Erinnerungen hat das medizinische Fachpersonal sicherzustellen, dass die Impfungen der Patienten auf dem neuesten Stand sind.

Andere systemische Infektionen

Aufgrund seines Wirkmechanismus muss Crovalimab bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen mit Vorsicht angewendet werden. Patienten können eine erhöhte Infektionsanfälligkeit aufweisen, insbesondere gegenüber *Neisseria* spp. und anderen verkapselten Bakterien. Impfungen zur Prophylaxe von Infektionen mit *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib) müssen entsprechend den lokalen Richtlinien verabreicht werden.

Wenn lokale Richtlinien Impfungen zur Prävention von Infektionen mit *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib) vorschreiben, müssen diese mindestens 2 Wochen vor der ersten Gabe von Crovalimab erfolgen. Wenn bei einem ungeimpften Patienten eine sofortige Behandlung mit Crovalimab indiziert ist, ist die erforderliche Impfung so schnell wie möglich zu

verabreichen, und der Patient sollte prophylaktisch Antibiotika erhalten, und zwar ab dem Zeitpunkt, zu dem die Behandlung mit Crovalimab beginnt, bis 2 Wochen nach der Impfung oder gemäß dem lokalen Behandlungsstandard, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist.

Wenn Piasky bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen verabreicht wird, müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Verschlechterung der Infektion überwacht werden. Patienten wurden von klinischen Studien mit Crovalimab ausgeschlossen, wenn sie innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Behandlung eine aktive systemische bakterielle, virale oder Pilzinfektion hatten.

Patienten sollten Informationen aus der Packungsbeilage erhalten, um ihr Bewusstsein für die Anzeichen und Symptome potenzieller schwerwiegender Infektionen zu schärfen.

Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen

Eine Bildung von Immunkomplexen tritt bei Patienten auf, die zwischen C5-Inhibitoren wechseln, welche an verschiedene Epitope binden (siehe Abschnitt 4.5). Bei manchen Patienten kann die Bildung dieser Komplexe zu Immunkomplex-vermittelten Reaktionen vom Typ III führen, die auch als Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen bezeichnet werden. Bei Patienten, die zuvor noch nie mit einem C5-Inhibitor behandelt wurden, oder bei Patienten, bei denen der Wirkstoff einer vorherigen C5-Inhibitor-Behandlung vom Körper ausgeschieden wurde (d. h. seit der letzten Dosis sind mindestens 5,5 Halbwertszeiten der vorherigen Behandlung vergangen), besteht kein Risiko für Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen. In klinischen Studien mit Crovalimab wurde über Nebenwirkungen von Immunkomplex-vermittelten Reaktionen des Typs III berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Anzeichen und Symptome von Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, waren Arthralgie und andere Erkrankungen des Bewegungsapparats und des Bindegewebes, Ausschlag und andere Erkrankungen der Haut und der Unterhaut, Fieber, Asthenie/Ermüdung (Fatigue), gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen und axonale Neuropathie. Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen können sich auch als Nierenanomalien manifestieren, was jedoch in klinischen Studien mit Crovalimab nicht beobachtet wurde.

Aufgrund der in klinischen Studien beobachteten Zeit bis zum Auftreten von Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen wird empfohlen, die Patienten nach der Umstellung von Eculizumab oder Ravulizumab auf Crovalimab (oder umgekehrt) während der ersten 30 Tage auf das Auftreten von Symptomen von Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen zu überwachen. Bei leichten oder mäßigen Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen kann die Anwendung einer symptomatischen Behandlung (z. B. topische Corticosteroide, Antihistaminika, Antipyretika und/oder Analgetika) in Betracht gezogen werden. Bei schweren Reaktionen kann eine orale oder parenterale Corticosteroidtherapie eingeleitet und wie klinisch indiziert ausgeschlichen werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und injektionsbedingte Reaktionen

Die Anwendung von Crovalimab kann je nach Art der Anwendung zu Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion oder systemischen injektionsbedingten Reaktionen führen. Hierzu können allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie), aber auch eine Reihe anderer Symptome wie Kopfschmerzen oder Muskelschmerzen zählen.

Im Falle einer schweren Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion nach intravenöser Verabreichung von Piasky ist die Behandlung zu unterbrechen und eine geeignete medizinische Behandlung ist einzuleiten. Im Falle einer schwerwiegenden injektionsbedingten Reaktion nach subkutaner Verabreichung oder jeglicher Inzidenz einer schweren allergischen Reaktion nach intravenöser oder subkutaner Verabreichung müssen Patienten/Betreuungspersonen sofort ärztlichen Rat einholen, eine geeignete medizinische Behandlung ist einzuleiten. Die Patienten sollten mit ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit Piasky fortgesetzt werden kann.

Schwerwiegende Hämolyse nach Absetzen der Behandlung bei PNH-Patienten

Im Falle eines Absetzens von Piasky müssen Patienten, die nicht auf eine andere Behandlung der PNH umgestellt werden, engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer schwerwiegenden intravaskulären Hämolyse überwacht werden, die anhand eines erhöhten Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegels zusammen mit einer plötzlichen Abnahme der PNH-Klonggröße oder des Hämoglobins, oder dem Wiederauftreten von Symptomen wie Ermüdung (Fatigue), Hämoglobinurie, Abdominalschmerzen, Atemnot (Dyspnoe), schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen (einschließlich Thrombose), Dysphagie oder erektiler Dysfunktion identifiziert werden können. Treten nach dem Absetzen Anzeichen und Symptome einer Hämolyse auf, einschließlich eines erhöhten LDH-Wertes, ist die Wiederaufnahme einer geeigneten Behandlung zu erwägen.

Immunogenität mit daraus resultierendem Verlust der Exposition und Wirksamkeit

Patienten können Anti-Wirkstoff-Antikörper (*antidrug antibodies*, ADA) entwickeln, die die Crovalimab-Exposition beeinträchtigen können. Die Entwicklung von ADA kann einen Verlust der Crovalimab-Exposition bewirken, was in der Folge zu einem Verlust der Wirksamkeit von Crovalimab führen kann. In klinischen Studien wurde bei Patienten, die mit Crovalimab behandelt wurden, ein Wirksamkeitsverlust und ein Expositionsverlust infolge der Entwicklung von ADA beobachtet. Die Patienten sind routinemäßig auf klinische Anzeichen eines Expositions- und eines Wirksamkeitsverlusts, einschließlich schwerwiegender intravaskulärer Hämolyse, zu überwachen. Im Falle einer persistierenden schwerwiegenden intravaskulären Hämolyse trotz konformer Behandlung mit Crovalimab sind die Patienten umgehend zu untersuchen, um die Ätiologie zu beurteilen und die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass die Entwicklung von ADA zu einem Verlust der Exposition und Wirksamkeit führt. Eine Nutzen-Risiko-Bewertung der Fortführung der Crovalimab-Therapie ist durchzuführen und ein Wechsel zu einer anderen Therapie zu erwägen. Patienten/Betreuungspersonen sind anzuweisen, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn der Patient Anzeichen einer Verschlechterung der PNH entwickelt. Siehe Abschnitte 4.8 und 5.1.

Schulungsmaterialien

Alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, von denen zu erwarten ist, dass sie Piasky verschreiben, anwenden oder die Verabreichung überwachen, müssen sicherstellen, dass sie den Leitfaden für medizinisches Fachpersonal erhalten haben und mit ihm vertraut sind. Das medizinische Fachpersonal erhält jährlich eine Erinnerung, um sicherzustellen, dass die Impfungen der Patienten auf dem neuesten Stand sind. Der verschreibende Arzt muss den Patienten und/oder ihren Betreuungspersonen den Nutzen und die Risiken der Therapie mit Piasky erklären und mit ihnen besprechen und sicherstellen, dass der Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen und der Patientenpass ausgehändigt werden.

Angehörige der Gesundheitsberufe müssen die Patienten und/oder ihre Betreuungspersonen anweisen, den Patientenpass mit Informationen über die wichtigsten Anzeichen und Symptome von Meningokokken-Infektionen und schweren allergischen Reaktionen stets bei sich zu tragen und bei Auftreten von Symptomen einer Meningokokken-Infektion und/oder schweren allergischen Reaktionen einen Notarzt zu rufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Crovalimab und andere C5-Inhibitoren binden verschiedene Epitope an C5, sodass sich Immunkomplexe aus den von C5 überbrückten Antikörpern bilden können, wenn beide im Blutkreislauf vorhanden sind. Diese Immunkomplexe, die auch als *Drug-Target-Drug-Complexes* (DTDCs) bezeichnet werden, können eine oder mehrere Einheiten von C5 enthalten, die sowohl an Crovalimab als auch an einen anderen C5-Inhibitor gebunden sind, und es wird erwartet, dass sie innerhalb von etwa 8 Wochen (im Fall von Eculizumab) ausgeschieden werden. Bei einem Wechsel von C5-Inhibitoren mit verlängerter Halbwertszeit wie Ravulizumab können die Immunkomplexe nach einem längeren Zeitraum ausgeschieden werden. Bei einigen Patienten führt die Bildung dieser Komplexe zu Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Bei Patienten, die

von einer Therapie mit einem anderen C5-Inhibitor umgestellt werden, wird aufgrund der Bildung von Immunkomplexen ein vorübergehender Anstieg der Clearance beobachtet, was eine schnellere Elimination von Crovalimab bewirkt. Dieser transiente Anstieg der Clearance ist jedoch klinisch nicht relevant und erfordert keine Dosisanpassung bei Patienten, die von einem anderen C5-Inhibitor umgestellt werden.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es wird nicht erwartet, dass Crovalimab pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zeigt, die die Metabolisierung von Cytochrom-P450 (CYP)-Enzymen beeinflussen, da sich die Clearance-Signalwege von Immunglobulinen G (IgGs) von denen kleiner Moleküle unterscheiden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Crovalimab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass humanes IgG die Plazentaschranke nach dem ersten Trimester der Schwangerschaft passiert. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Crovalimab potenziell eine terminale Komplementhemmung im fetalen Kreislauf verursachen.

Daher kann die Anwendung von Piasky bei schwangeren Frauen in Betracht gezogen werden, wenn der klinische Zustand der Frau eine Behandlung mit Crovalimab erfordert.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Crovalimab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humanes IgG1 in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Piasky zu unterbrechen ist, wobei der Nutzen des Stillens für den Säugling und der Nutzen der Behandlung für die Mutter zu berücksichtigen sind.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirkung von Crovalimab auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Daten aus Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe zeigten keine Auswirkungen auf die männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorgane (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Piasky hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Immunkomplex-vermittelte Reaktionen des Typs III (18,9 % bei Patienten, die von einer Behandlung mit einem anderen C5-Inhibitor auf Crovalimab umgestellt wurden), Infektionen der oberen Atemwege (18,6 %), Fieber (13,5 %), Kopfschmerzen (10,9 %) und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (10,2 %). Die am

häufigsten beobachteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Immunkomplex-vermittelte Reaktionen des Typs III (4,0 % bei Patienten, die von einer Behandlung mit einem anderen C5-Inhibitor auf Crovalimab umgestellt wurden) und Pneumonie (1,5 %).

Die Sicherheitsergebnisse der 44 Patienten in der COMPOSER-Studie, bei denen die mediane Behandlungsdauer 4,69 Jahre betrug (Bereich: 0,4 – 6,3 Jahre), zeigten keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit der Langzeitanwendung von Crovalimab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Crovalimab bei Patienten mit PNH wurde in drei Phase-III-Studien, COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311) und COMMODORE 1 (BO42161), sowie einer Phase-I/II-Studie (COMPOSER, BP39144) untersucht.

Sofern nicht anders angegeben, sind in Tabelle 2 die Nebenwirkungen aufgeführt, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Crovalimab in einer gepoolten Auswertung von 393 Patienten, die an den Phase-III-Studien teilnahmen, berichtet wurden. Die mediane Behandlungsdauer mit Crovalimab betrug basierend auf der gepoolten Analyse von 393 Patienten 64 Wochen (Bereich: 0,1 – 136,4 Wochen).

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse aufgelistet. Die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung basiert auf der folgenden Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die bei mit Piasky behandelten Patienten auftraten

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Nebenwirkungen (MedDRA)	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig
	Pneumonie	Häufig
	Atemwegsinfektion	
	Harnwegsinfektion	
	Nasopharyngitis	
	Sepsis	Gelegentlich
	Septischer Schock	
	Bakteriämie	
	Pyelonephritis	
Erkrankungen des Immunsystems	Immunkomplex-vermittelte Reaktion (Typ III)*	Sehr häufig
	Überempfindlichkeit	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz	Häufig
	Diarrhö	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Sehr häufig
	Asthenie	Häufig
	Ermüdung (Fatigue)	

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Nebenwirkungen (MedDRA)	Häufigkeitskategorie
	Reaktion an der Injektionsstelle	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Sehr häufig
	Injektionsbedingte Reaktion	Häufig

* Die Typ-III-Immunkomplex-vermittelte Reaktion (auch als Typ-III-Immunkomplex-Reaktion bezeichnet) ist auf Patienten beschränkt, die von einem anderen C5-Inhibitor zu Crovalimab oder von Crovalimab zu einem anderen C5-Inhibitor wechseln. Die Häufigkeit von Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen wird für eine Untergruppe von n = 201 Patienten berichtet, die von der Behandlung mit einem anderen C5-Inhibitor auf Crovalimab umgestellt wurden, wobei die Inzidenzraten unter Verwendung dieser n = 201 Patienten als Nenner berechnet werden. Siehe unten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

In allen Phase-III-Studien kam es bei 19,4 % (39 von 201) der Patienten, die von einer Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab auf Crovalimab umgestellt wurden, zu einer Typ-III-Immunkomplex-Reaktion (die als Typ-III-Immunkomplex-vermittelte Reaktion berichtet wurde). Von diesen 39 Patienten erlitten 2 Patienten nach Absetzen von Crovalimab und Umstellung auf Ravulizumab eine zweite Typ-III-Immunkomplex-Reaktion. Die häufigsten gemeldeten Anzeichen und Symptome waren Arthralgie und Ausschlag, und andere berichtete Symptome schlossen Fieber, Kopfschmerzen, Myalgie, Abdominalschmerzen, Asthenie/Ermüdung (Fatigue) und axonale Neuropathie ein. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Typ-III-Immunkomplex-Reaktion bei Patienten, die von der Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab auf Crovalimab umgestellt wurden, betrug 1,6 Wochen (Bereich: 0,7 – 4,4 Wochen), wobei 5,1 % der Patienten (2 von 39) eine Typ-III-Immunkomplex-Reaktion mit einer Zeit bis zum Einsetzen erlitten, die 4 Wochen überschritt. Die meisten Fälle von Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen waren vorübergehend und die mediane Dauer betrug 1,7 Wochen (Bereich 0,4 – 34,1 Wochen). Bei der Mehrzahl der Patienten kam es zu einem Ereignis von Grad 1 oder 2 (23 von 39 Patienten), wobei Ereignisse von Grad 3 bei 8 % (16 von 39) der mit Crovalimab behandelten Patienten auftraten, die von Eculizumab oder Ravulizumab umgestellt worden waren. Die meisten Ereignisse klangen ohne Veränderung der Studienbehandlung mit Crovalimab ab.

In der COMPOSER-Studie berichteten 2 von 26 Patienten, die von Eculizumab auf Crovalimab umgestellt wurden, über eine Nebenwirkung in Form einer Typ-III-Immunkomplex-Reaktion. Diese Ereignisse waren leicht/mäßig und nicht schwerwiegend. Ein weiterer Patient entwickelte eine leichte Typ-III-Immunkomplex-Reaktion, nachdem er Crovalimab abgesetzt hatte und auf einen anderen C5-Inhibitor umgestellt wurde.

Immunogenität

In zwei randomisierten Phase-III-Studien (COMMODORE 1 und COMMODORE 2) und einer einarmigen Phase-III-Studie (COMMODORE 3) war der ADA-Status bei 392 Patienten evaluierbar. Von diesen 392 Patienten waren 118 (30,1 %) ADA-positiv. Zwischen ADA-positiven und ADA-negativen Patienten wurden keine Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen beobachtet, die typischerweise mit Immunogenität assoziiert sind (z. B. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, Reaktionen an der Injektionsstelle oder Überempfindlichkeit) (siehe Abschnitt 5.1).

Immunogenität mit daraus resultierendem Verlust der Exposition und Wirksamkeit

Bei Patienten, die ADA entwickeln, kann infolgedessen die Crovalimab-Exposition beeinträchtigt sein bzw. werden. Bei 23 von 392 Patienten (5,9 %), die hinsichtlich des ADA-Status untersucht wurden, wurde ein teilweiser oder vollständiger Verlust der Exposition im Zusammenhang mit dem Auftreten von ADA beobachtet; bei 17 (4,3 %) von ihnen trat ein Verlust der pharmakologischen Aktivität auf,

der mit einem Verlust der Exposition zusammenfiel und einen Verlust der Wirksamkeit, der sich bei 7 Patienten (1,8 %) als erlittener Verlust der Hämolysekontrolle manifestierte.

Im Falle klinischer Anzeichen eines Wirksamkeitsverlusts hat eine sofortige Beurteilung durch medizinisches Fachpersonal zu erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und injektionsbedingte Reaktionen

In allen Phase-III-Studien kam es bei 10,2 % der Patienten, die mit Crovalimab behandelt wurden, zu einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion. Die häufigsten Anzeichen und Symptome, die berichtet wurden, waren Kopfschmerzen (7,1 %), Ausschlag (0,8 %), Schwindelgefühl (0,8 %), Abdominalschmerzen (0,5 %), Erythem (0,5 %), Übelkeit (0,5 %), Fieber (0,5 %) und Parästhesie (0,3 %). Alle berichteten Ereignisse waren von Grad 1 bis 2.

In allen Phase-III-Studien traten bei 8,4 % der Patienten, die mit Crovalimab behandelt wurden, injektionsbedingte Reaktionen auf. Die häufigsten Anzeichen und Symptome, die berichtet wurden, waren Kopfschmerzen (2,5 %), Erythem an der Injektionsstelle (1,0 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (1,0 %), und Ausschlag an der Injektionsstelle (1,0 %). Die Mehrzahl der Ereignisse war von Grad 1 bis 2.

Infektionen mit verkapselten Bakterien

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann die Anwendung von Crovalimab möglicherweise das Risiko von Infektionen erhöhen, insbesondere Infektionen, die durch verkapselte Bakterien verursacht werden, einschließlich *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* der Typen A, C, W, Y und B sowie *Haemophilus influenzae* (siehe Abschnitt 4.4).

In allen Phase-III-Studien wurden Infektionen mit verkapselten Bakterien *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (nicht anderweitig spezifiziert), *Haemophilus influenzae* und *Neisseria subflava* berichtet, wobei letztere bei einem Patienten ein unerwünschtes Ereignis einer Bakteriämie verursachte.

Kinder und Jugendliche

Bei 12 pädiatrischen PNH-Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg (im Alter von 13 bis 17 Jahren), die an den Studien COMMODORE 1, COMMODORE 2 und COMMODORE 3 teilnahmen, zeigte sich ein ähnliches Sicherheitsprofil wie bei erwachsenen PNH-Patienten. Die mit Crovalimab assoziierten Nebenwirkungen, die bei pädiatrischen PNH-Patienten berichtet wurden, sind Infektionen der oberen Atemwege (16,7 %), Harnwegsinfektionen (16,7 %), Ermüdung (Fatigue) (16,7 %), Fieber (16,7 %), Kopfschmerzen (8,3 %), Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (8,3 %) und injektionsbedingte Reaktionen (8,3 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung sind die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung ist einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Komplementinhibitoren, ATC-Code: L04AJ07

Wirkmechanismus

Crovalimab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper auf der Basis von Immunglobulin G1 (IgG1), der mit hoher Affinität spezifisch an das Komplementprotein C5 des Komplementsystems bindet, dessen Spaltung in C5a und C5b hemmt und so die Bildung des Membranangriffskomplexes (MAC, *membrane attack complex*) verhindert. Crovalimab verursacht eine Hemmung der terminalen Komplementaktivität. Bei Patienten mit PNH hemmt Crovalimab die terminale komplementvermittelte intravaskuläre Hämolyse.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien mit PNH-Patienten wurde nach der Behandlung mit Crovalimab eine konzentrationsabhängige Hemmung der terminalen Komplementaktivität beobachtet. Die Inhibition der terminalen Komplementaktivität (CH50, gemessen mittels Liposomen-Immunoassay [LIA]) wurde unmittelbar nach Ende der initialen Crovalimab-Infusion erreicht und blieb im Allgemeinen über die Dauer der Crovalimab-Behandlung erhalten. Ebenso sanken die mittleren freien C5-Konzentrationen im Vergleich zum Ausgangswert auf niedrige Werte ($< 0,0001$ g/l) und blieben während der gesamten Behandlungsphase niedrig.

Die Spiegel von freiem C5 und CH50 waren bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten, die mit Crovalimab behandelt wurden, ähnlich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Crovalimab bei Patienten mit PNH wurden in einer Nicht-Unterlegenheitsstudie der Phase III (COMMODORE 2, BO42162) untersucht und durch klinische Nachweise aus zwei weiteren Phase-III-Studien (COMMODORE 3, YO42311 und COMMODORE 1, BO42161) gestützt.

In allen Phase-III-Studien mussten die Patienten entweder innerhalb von 3 Jahren vor Behandlungsbeginn oder innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsbeginn mit Crovalimab gegen *Neisseria meningitidis* geimpft werden. Patienten, die innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Crovalimab-Therapie oder nach Beginn der Prüfbehandlung geimpft wurden, erhielten prophylaktisch geeignete Antibiotika ab dem Zeitpunkt der ersten Anwendung von Piasky bis mindestens 2 Wochen nach der Impfung (siehe Abschnitt 4.4 zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit einer schwerwiegenden Meningokokken-Infektion). Patienten mit einer *Neisseria meningitidis*-Infektion in der Vorgeschichte in den 6 Monaten vor dem Screening und bis zur ersten Anwendung des Prüfpräparats wurden ausgeschlossen.

Patienten wurden ebenfalls ausgeschlossen, wenn eine allogene Knochenmarktransplantation in der Vorgeschichte vorlag.

Crovalimab wurde in den Phase-III-Studien in der in Abschnitt 4.2 empfohlenen Dosierung angewendet. Notfalldosen von 340 mg intravenös verabreichtem Crovalimab waren nach Einschätzung der Prüfarzte zulässig, wenn bei einem Patienten Anzeichen und Symptome einer PNH auftraten. Diese Studien waren jedoch nicht darauf ausgelegt, die Auswirkungen einer Notfalldosierung auf die Wirksamkeit von Crovalimab zu untersuchen. Eculizumab wurde gemäß lokaler Verschreibungsinformation verabreicht bzw. wurden in einem Land ohne Zugang zu kommerziell erhältlichem Eculizumab (COMMODORE 2) in den ersten 4 Wochen 600 mg Eculizumab einmal wöchentlich intravenös verabreicht, gefolgt von alle 2 Wochen 900 mg. Notfalldosen von Eculizumab waren in der Studie nicht erlaubt.

Die Phase-III-Studien bestanden aus einer primären Behandlungsphase von 24 Wochen, nach der die Patienten die Option hatten, mit einer Verlängerungsphase fortzufahren/ auf Crovalimab zu wechseln.

Studie bei Komplementinhibitor-naiven Patienten mit PNH

COMMODORE 2 (Studie BO42162)

COMMODORE 2 war eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab bei Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit einem C5-Inhibitor behandelt worden waren. 204 Patienten (Körpergewicht ≥ 40 kg) wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder Crovalimab (n = 135) oder Eculizumab (n = 69). In die Studie wurden zusätzlich 6 pädiatrische Patienten (im Alter von < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg) in einen deskriptiven Studienarm zur Behandlung mit Crovalimab eingeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Geeignete Patienten hatten beim Screening eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch einen LDH-Wert von ≥ 2 x des oberen Normalwertes (ULN, *upper limit of normal*) und durch das Vorliegen eines oder mehrerer Anzeichen oder Symptome in Zusammenhang mit PNH in den letzten 3 Monaten: Ermüdung (Fatigue), Hämoglobinurie, Abdominalschmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl), schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (einschließlich Thrombose) in der Vorgeschichte, Dysphagie oder erektile Dysfunktion; oder Erythrozytenkonzentrat (*packed red blood cells*, pRBC)-Transfusion aufgrund von PNH in der Vorgeschichte.

Die Randomisierung wurde nach dem jüngsten LDH-Wert (≥ 2 bis ≤ 4 x ULN oder > 4 x ULN) und nach der Transfusionsanamnese (0, > 0 bis ≤ 6 oder > 6 Einheiten (pRBC), die innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung verabreicht wurden) stratifiziert; die jeweiligen Stratifizierungskategorien waren zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen.

Die demographischen Daten und Charakteristika der randomisierten Studienpopulation zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsarmen im Allgemeinen ausgewogen und werden in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Demographische Merkmale und Ausgangscharakteristika für COMMODORE 2 (randomisierte Population)

Parameter	Crovalimab (n = 135)	Eculizumab (n = 69)
Alter (Jahre) bei PNH-Diagnose		
Mittelwert (SD)	35,8 (15,5)	37,4 (16,4)
Median (Bereich)	31,0 (11,5 – 74,7)	32,1 (11,2 – 76,8)
Alter (Jahre) bei der ersten Verabreichung der Studienbehandlung*		
Mittelwert (SD)	40,5 (15,2)	41,9 (16,0)
Median (Bereich)	36,0 (18 – 76)	38,0 (17 – 78)
< 18 Jahre (n, %)	0	2 (2,9 %)
18 – 64 Jahre (n, %)	122 (90,4 %)	58 (84,1 %)
≥ 65 Jahre (n, %)	13 (9,6 %)	9 (13,0 %)
Gewicht		
40 – < 100 kg (n, %)	131 (97,0 %)	66 (95,7 %)
≥ 100 kg (n, %)	4 (3,0 %)	3 (4,3 %)
Geschlecht		
Männlich, (n, %)	77 (57,0 %)	35 (50,7 %)
Weiblich (n, %)	58 (43,0 %)	34 (49,3 %)
LDH-Spiegel bei Baseline (x ULN)		
Median (Bereich)	7,0 (2,0 – 16,3)	7,7 (2,0 – 20,3)

Parameter	Crovalimab (n = 135)	Eculizumab (n = 69)
Transfusionsbedarf in den 12 Monaten vor dem Screening in der Vorgeschichte Ja (n, %)	103 (77,4 %)	50 (73,5 %)
Einheiten von pRBC in den 12 Monaten vor dem Screening Median (Bereich)	3,8 (0 – 43,5)	3,0 (0 – 41,0)
PNH-Granulozyten-Gesamtklonggröße (%) Median (Bereich)	91,4 (5,8 – 100)	93,6 (6,8 – 99,9)
PNH-Monozyten-Gesamtklonggröße (%) Median (Bereich)	90,9 (42,5 – 99,9)	95,1 (41,5 – 99,9)
PNH-Erythrozyten-Gesamtklonggröße (%) Median (Bereich)	25,3 (3,5 – 96,0)	44,6 (0,1 – 88,9)
Hämoglobinwerte bei Baseline (g/l) Median (IQR)	85,0 (77,0 – 93,0)	87,0 (81,0 – 97,0)
Aplastische Anämie in der Vorgeschichte Ja (n, %)	53 (39,3 %)	26 (37,7 %)
Myelodysplastisches Syndrom in der Vorgeschichte Ja (n, %)	6 (4,4 %)	6 (8,7 %)
Schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte (MAVE) Ja (n, %)	21 (15,6 %)	10 (14,5 %)
Arzneimittel zur Baseline** Antikoagulanzen (n, %) Steroide (n, %) Immunsuppressiva (n, %)	35 (25,9 %) 46 (34,1 %) 23 (17,0 %)	17 (24,6 %) 25 (36,2 %) 13 (18,8 %)
PNH-bezogene Anzeichen oder Symptome innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening Abdominalschmerzen Anämie Dysphagie Erektile Dysfunktion Ermüdung (Fatigue) Hämoglobinurie MAVE (einschließlich Thrombose) Kurzatmigkeit (Dyspnoe)	21 (15,6 %) 109 (80,7 %) 8 (5,9 %) 13 (9,6 %) 113 (83,7 %) 79 (58,5 %) 9 (6,7 %) 29 (21,5 %)	11 (15,9 %) 57 (82,6 %) 2 (2,9 %) 4 (5,8 %) 63 (91,3 %) 45 (65,2 %) 5 (7,2 %) 14 (20,3 %)

Hinweis: IQR = Interquartilbereich (*interquartile range*).

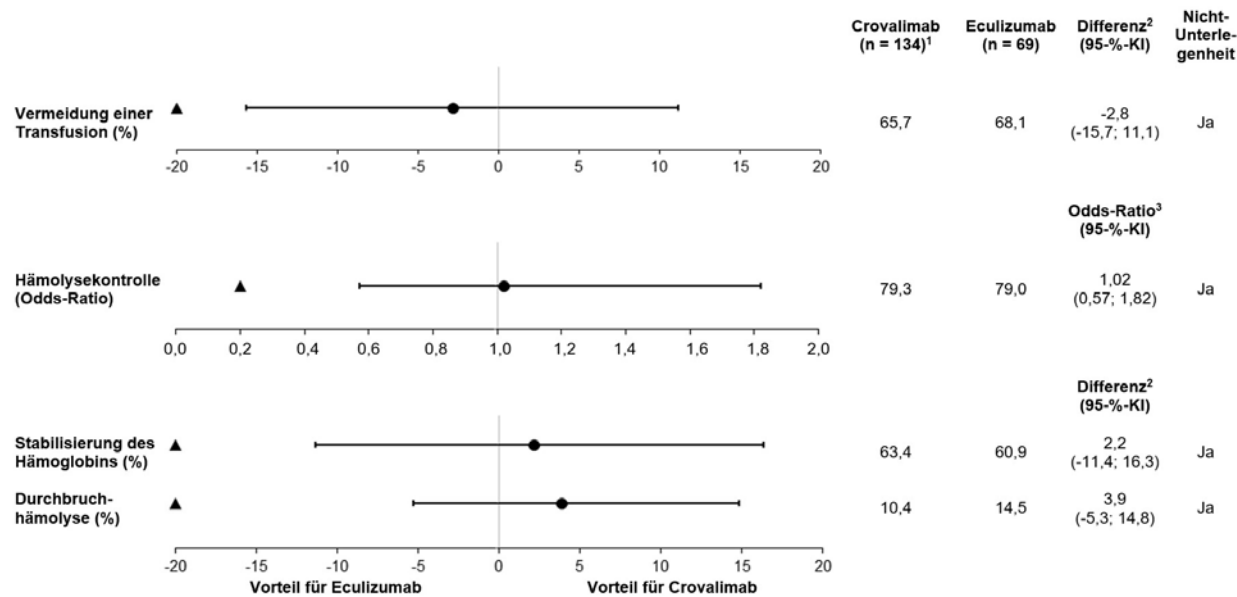
* Zwei jugendliche Patienten (beide 17 Jahre alt) wurden vor der Eröffnung des separaten deskriptiven pädiatrischen Arms in den Ecuzumab-Arm randomisiert. Beide Patienten wechselten in der Verlängerungsphase nach Abschluss der Primärbehandlungsphase zu Crovalimab; ein Patient war noch < 18 Jahre alt, während der andere Patient zum Zeitpunkt der ersten Crovalimab-Behandlung 18 Jahre alt geworden war. Siehe unten „Kinder und Jugendliche“.

** Umfasst Arzneimittel, die vor Beginn der Studienbehandlung begonnen wurden und entweder vor Beginn der Studienbehandlung abgesetzt wurden oder zum Zeitpunkt der Einleitung der Studienbehandlung noch im Einsatz waren.

Das primäre Ziel der Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Crovalimab im Vergleich zu Ecuzumab, basierend auf der Beurteilung der Nicht-Unterlegenheit (NI) der folgenden co-primären Endpunkte: Hämolyse-Kontrolle, gemessen anhand des mittleren Anteils von Patienten mit LDH $\leq 1,5 \times$ oberer Normalwert (ULN) von Woche 5 bis Woche 25; und der Anteil von Patienten, bei denen eine Transfusion vermieden werden konnte, definiert als Patienten, die von Baseline bis Woche 25 frei von pRBC-Transfusionen waren. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren der Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse, der Anteil an Patienten mit stabilisiertem Hämoglobin und die Veränderung der Ermüdung (Fatigue) (gemessen anhand der FACIT [*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*]-Fatigue-Skala) von Baseline bis Woche 25.

Crovalimab war im Vergleich zu Eculizumab hinsichtlich der beiden co-primären Endpunkte Hämolysekontrolle und Vermeidung einer Transfusion sowie hinsichtlich der sekundären Endpunkte Hämoglobinstabilisierung und Durchbruchhämolyse nicht unterlegen (Abbildung 1). Abbildung 2 zeigt den Anteil der Patienten mit einem LDH-Wert $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ von Studienbeginn (Baseline) bis Woche 25.

Abbildung 1: Ergebnisse für co-primäre und sekundäre Endpunkte in (COMMODORE 2, Population der Primäranalyse)



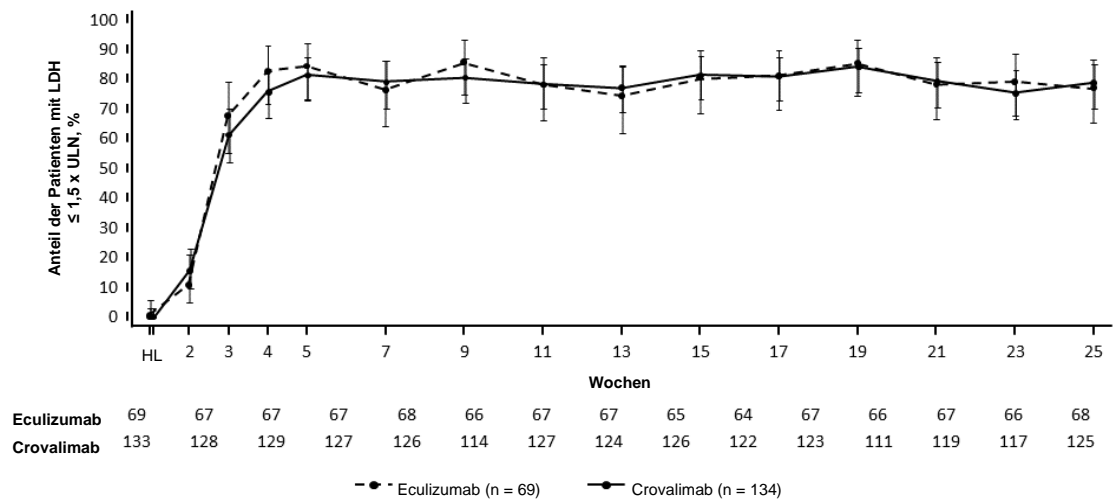
Hinweis: Die Dreiecke zeigen die Nicht-Unterlegenheitsgrenzen an, die Kreise zeigen Punktschätzungen an. KI = Konfidenzintervall.

¹ Ein in die Crovalimab-Gruppe randomisierter Patient hatte keine Post-Baseline-LDH und wurde nicht in die primäre Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen

² Für die Vermeidung von Transfusionen und die Hämoglobinstabilisierung wird die Differenz als gewichtete Differenz von Crovalimab minus Eculizumab berechnet. Für die Durchbruchhämolyse wird die Differenz als gewichtete Differenz von Eculizumab minus Crovalimab berechnet.

³ Odds-Ratio berechnet als Odds für Crovalimab dividiert durch Odds für Eculizumab

Abbildung 2: Anteil der Patienten mit LDH $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ von Baseline bis Woche 25, mit 95.-% -KI (COMMODORE 2, Population der Primäranalyse)



Studie bei PNH-Patienten, die zuvor mit einem C5-Komplementinhibitor behandelt wurden

COMMODORE 1 (Studie BO42161) randomisierte Eculizumab-Wechsel-Patienten

COMMODORE 1 war eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie mit aktiver Kontrolle zur Untersuchung der Sicherheit, Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und explorativen Wirksamkeit von Crovalimab bei Patienten, die von einer Therapie mit einem anderen C5-Inhibitor umgestellt wurden. Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Sicherheit (siehe Abschnitt 4.8). Neunundachtzig Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Crovalimab (n = 45) oder Eculizumab (n = 44). Die Patienten waren für die Aufnahme in die randomisierten Studienarme geeignet, wenn sie von den zugelassenen Eculizumab-Dosen umgestellt wurden und beim Screening eine Hämolysekontrolle aufwiesen, definiert durch einen LDH-Wert $\leq 1,5 \times \text{ULN}$. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn bei ihnen innerhalb der 6 Monate vor der ersten Verabreichung des Prüfpräparats ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (*Major Adverse Vascular Event*, MAVE) aufgetreten war. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Transfusionshistorie des Patienten (ob ein Patient innerhalb von 12 Monaten vor der Randomisierung eine Transfusion von pRBCs erhalten hatte).

Die demographischen Merkmale und Ausgangscharakteristika der randomisierten Studienpopulation waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Der mediane LDH-Wert bei Baseline betrug $1,01 \times \text{ULN}$ (Bereich: 0,6 – 1,7) für Crovalimab und $0,96 \times \text{ULN}$ (Bereich: 0,7 – 1,9) für Eculizumab. Der Anteil an Patienten mit einer Vorgeschichte von Transfusionen in den 12 Monaten vor dem Screening betrug 22,7 % im Crovalimab-Arm und 25 % im Eculizumab-Arm, mit einem Mittelwert (SD) von 1,6 (3,7) bzw. 2,3 (5,4) Einheiten transfundierter pRBC im Crovalimab- bzw. Eculizumab-Arm. Der Baseline-Mittelwert (Bereich) der PNH-Klongrößen für die Gesamtzahl der Erythrozyten, Monozyten und Granulozyten im Crovalimab-Arm ist im Vergleich zum Eculizumab jeweils wie folgt: 44,6 % (2,6 – 100) gegenüber 54,2 % (1,3 – 100), 88,6 % (13,8 – 100) gegenüber 96,4 % (7,6 – 99,9) und 88,1 % (5,2 – 100) gegenüber 95,7 % (7,9 – 99,9).

Bei 76 von 89 randomisierten Patienten (n = 39 für Crovalimab und n = 37 für Eculizumab), die mindestens 24 Wochen vor dem Cut-Off-Datum der Primäranalyse in die Studie aufgenommen wurden, wurde die Wirksamkeit exploratorisch untersucht. Insgesamt zeigten die Ergebnisse der explorativen Wirksamkeitsendpunkte, dass bei Patienten, die von Eculizumab auf Crovalimab umgestellt wurden, die Krankheitskontrolle aufrechterhalten wurde. Der mittlere Anteil der Patienten, die von Studienbeginn bis Woche 25 eine Kontrolle der Hämolyse beibehielten, betrug 92,9 % [95%-KI: 86,6; 96,4] bei Patienten, die in die Crovalimab-Gruppe randomisiert wurden, und 93,7 % [95%-KI: 87,3; 97,0] bei Patienten, die in die Eculizumab-Gruppe randomisiert wurden. Eine Vermeidung der Transfusion wurde bei 79,5 % [95%-KI: 63,1; 90,1] der Patienten, die zu Crovalimab randomisiert wurden, und bei 78,4 % [95%-KI: 61,3; 89,6] der Patienten, die zu Eculizumab randomisiert wurden, beobachtet.

COMMODORE 1 (Studie BO42161) und COMMODORE 2 (Studie BO42162) - klinisch stabile Wechsel-Patienten

Unterstützende Daten bei klinisch stabilen Patienten, die auf Eculizumab umgestellt wurden, wurden von Patienten in COMMODORE 1 (25 Patienten, deren Wirksamkeit ausgewertet werden konnte) und COMMODORE 2 (29 Patienten, deren Wirksamkeit ausgewertet werden konnte) berichtet, die in der Primärbehandlung mindestens 24 Wochen lang mit Eculizumab behandelt wurden und bei der Umstellung auf Crovalimab einen LDH-Wert $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ aufwiesen.

Die Wirksamkeit wurde bei den Patienten bewertet, die mindestens 24 Wochen lang mit Crovalimab behandelt worden waren (oder die Behandlung vor Ablauf der 24 Wochen abgebrochen hatten). Der mittlere Anteil der klinisch stabilen Wechsel-Patienten, bei denen die Hämolyse vom Beginn der Wechsel-Behandlung bis zum Wechsel in Woche 25 unter Kontrolle blieb, betrug bei COMMODORE 1 und COMMODORE 2 98,7 % [95%-KI: 96,2; 99,5] bzw. 95,3 % [95%-KI: 89,5; 97,9]. Bei 80,0 % [95%-KI: 58,70; 92,39] bzw. 86,2 % [95%-KI: 67,43; 95,49] der klinisch stabilen Wechsel-Patienten wurde eine Transfusionsvermeidung beobachtet. Diese Ergebnisse bei klinisch

stabilen Eculizumab-Wechsel-Patienten stimmten mit den Ergebnissen bei den randomisierten Eculizumab-Wechsel-Patienten während des primären Behandlungszeitraums von COMMODORE 1 überein.

Des Weiteren konnte im nicht-randomisierten Arm von COMMODORE 1, von den 19 klinisch stabilen Patienten, die von Ravulizumab umgestellt wurden, bei 95,8% [95%-KI: 89,11; 98,43] die Hämolyse unter Kontrolle gehalten werden. Bei 57,9% [95%-KI: 33,97; 78,88] der Patienten konnten von Studienbeginn bis Woche 25 Transfusionen vermieden werden.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunantwort auf Crovalimab.

Die Ergebnisse von Immunogenitätstests hängen stark von mehreren Faktoren ab, darunter Assay-Sensitivität und -Spezifität, Assay-Methodik, Probenhandhabung, Zeitpunkt der Probenentnahme, Begleitmedikationen und Grunderkrankung. Aus diesen Gründen kann ein Vergleich der Inzidenz von Antikörpern gegen Crovalimab mit der Inzidenz von Antikörpern gegen andere Produkte irreführend sein.

In der Phase-III-Studie COMMODORE 2 wurden bei 35,0 % (49/140) der behandlungsnaiven Patienten, die Crovalimab erhielten, und bei 38,2 % (26/68) der Patienten, die von einer Behandlung mit einem anderen C5-Inhibitor zu Crovalimab wechselten, behandlungsbedingte Anti-Wirkstoff-Antikörper (*antidrug antibodies*, ADAs) beobachtet. Die mediane Zeit bis zur Entwicklung der ersten ADA nach Baseline betrug bei den nicht vorbehandelten Patienten 16,1 Wochen (Bereich: 1,1 bis 72,3 Wochen) bzw. 16,6 Wochen (Bereich: 2,1 bis 36,3 Wochen) bei den Patienten, die zuvor mit einem anderen C5-Inhibitor behandelt worden waren. In allen Phase-III-Studien betrug die Inzidenz behandlungsbedingter ADA bei nicht vorbehandelten Patienten 35,1 % (67 von 191 Patienten) bzw. 25,4 % (51 von 201 Patienten) bei Patienten, die von einer Behandlung mit einem anderen C5-Inhibitor auf Crovalimab umgestellt wurden.

In allen Phase-III-Studien waren die medianen Konzentrations-Zeit-Verläufe bei ADA-positiven Patienten etwas geringer als bei ADA-negativen Patienten. Trotz dieser Wirkung blieben die Konzentrationen bei mehr als 80 % der ADA-positiven Patienten über 100 µg/ml (dem Grenzwert für die vollständige terminale Komplementinhibition). Das Vorhandensein von ADA war bei den meisten Patienten nicht mit klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit verbunden. Bei 23 von 392 auf den ADA-Status untersuchten Patienten (5,9 %) wurde jedoch ein teilweiser oder vollständiger Verlust der mit dem Auftreten von ADA verbundenen Exposition beobachtet; von diesen zeigten 17 (4,3 %) Patienten mit ADA-positivem Ansprechen einen Verlust der pharmakologischen Aktivität (basierend auf CH50 oder freiem C5), der mit einem Verlust der Exposition und einem Verlust der Wirksamkeit zusammenfiel, der sich bei 7 Patienten (1,8 %) als erlittener Verlust der Hämolysekontrolle manifestierte. Es gab keine Hinweise auf klinische Auswirkungen des ADA-Status auf das Sicherheitsprofil von Piasmy (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kinder und Jugendliche

Zehn pädiatrische Patienten (mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg), die in COMMODORE 2 (n = 7; 13 – 17 Jahre alt) und COMMODORE 3 (n = 3; 15 – 17 Jahre alt) mit Crovalimab behandelt wurden, waren hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar.

Neun Patienten waren behandlungsnaiv und ein Patient wechselte in der Verlängerungsphase von Eculizumab zu Crovalimab. Alle pädiatrischen Patienten erhielten, basierend auf dem Körpergewicht, die gleiche Dosierung wie erwachsene Patienten. Alle 9 behandlungsnaiven Patienten erreichten bis Woche 4 eine Hämolysekontrolle (definiert als $\text{LDH} \leq 1,5 \times$ oberer Normalwert), und diese wurde bei 7 Patienten bei jedem Besuch von Baseline bis Woche 25 aufrechterhalten; der Patient, der von Eculizumab zu Crovalimab wechselte, behielt die Hämolysekontrolle über 24 Behandlungswochen in der Verlängerungsphase bei. Bei sieben der zehn pädiatrischen Patienten wurde eine Vermeidung der

Transfusion und eine Hämoglobinstabilisierung erreicht, und kein Patient erlitt während der 24-wöchigen Behandlungsphase eine Durchbruchhämolyse.

Insgesamt war der Behandlungseffekt von Crovalimab bei pädiatrischen PNH-Patienten vergleichbar mit dem, der bei erwachsenen PNH-Patienten beobachtet wurde.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Piasky eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit PNH gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Crovalimab wurde sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit PNH untersucht. Die Pharmakokinetik wurde anhand von nichtlinearen gemischten pharmakokinetischen Analysemethoden bestimmt, die auf einer gepoolten Datenbasis von 9 gesunden Probanden sowie 210 bzw. 211 behandlungsnaiven Patienten und Patienten, die von einer vorherigen Behandlung mit einem anderen C5-Inhibitor auf Crovalimab umgestellt wurden, basieren.

Der Konzentrations-Zeit-Verlauf von Crovalimab lässt sich am besten anhand eines offenen Zwei-Kompartimentmodells mit Elimination erster Ordnung und einer subkutanen Resorptionskonstante erster Ordnung beschreiben. Zur Beschreibung des vorübergehenden Anstiegs der Clearance aufgrund der Bildung von Immunkomplexen, der bei Patienten beobachtet wurde, die von der Behandlung mit einem anderen C5-Inhibitor auf Crovalimab umgestellt wurden, wurde ein zusätzlicher zeitvariabler Clearance-Parameter hinzugefügt, der mit der Zeit exponentiell abnimmt. Im Steady-State ist zu erwarten, dass die Exposition zwischen nicht vorbehandelten Patienten und Patienten, die auf eine andere Behandlung umgestellt werden, vergleichbar ist.

Resorption

Die Resorptionsratenkonstante wurde auf $0,126 \text{ Tag}^{-1}$ [CV %: 38,3] geschätzt. Nach subkutaner Anwendung wurde die Bioverfügbarkeit auf 83,0 % [CV %: 116] geschätzt.

Verteilung

Das zentrale Verteilungsvolumen wurde auf 3,23 l [CV %: 22,4] und das periphere Verteilungsvolumen auf 2,32 l [CV %: 70,6] geschätzt.

Das geringe Verteilungsvolumen deutet darauf hin, dass Crovalimab wahrscheinlich hauptsächlich im Serum und/oder in gefäßreichem Gewebe verteilt wird.

Biotransformation

Der Metabolismus von Crovalimab wurde nicht direkt untersucht. IgG-Antikörper werden hauptsächlich durch lysosomale Proteolyse katabolisiert und dann vom Körper ausgeschieden oder wiederverwendet.

Elimination

Die Clearance wurde auf $0,0791 \text{ l/Tag}$ [CV %: 20,6] geschätzt. Die terminale Halbwertszeit von Crovalimab wurde auf 53,1 Tage [CV %: 39,9] geschätzt, was im Vergleich zu anderen humanisierten IgG-Antikörpern länger ist. Diese lange Halbwertszeit wird durch die Recycling-Eigenschaften von Crovalimab erreicht.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien mit Crovalimab bei besonderen Patientengruppen durchgeführt. Das Körpergewicht ergab sich als signifikante Kovariante, wobei die Clearance und das

Verteilungsvolumen zunehmen und die Crovalimab-Exposition mit zunehmendem Körpergewicht abnahm. Daher basiert die Dosierung von Crovalimab auf dem Körpergewicht des Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

Nach Einbeziehung des Körpergewichts in das Modell zeigten populationspharmakokinetische Analysen bei Patienten mit PNH, dass Alter (13 – 85 Jahre) und Geschlecht die Pharmakokinetik von Crovalimab nicht wesentlich beeinflussten. Eine weitere Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Es konnte auch gezeigt werden, dass die ethnische Zugehörigkeit keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Crovalimab hat; die Daten für Patienten mit dunkler Hautfarbe sind jedoch begrenzt und werden daher für diese Population nicht als ausreichend erachtet.

Ältere Patienten

Es wurden keine speziellen Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Crovalimab bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren durchgeführt, jedoch wurden 46 (10,9 %) ältere PNH-Patienten in klinische Studien eingeschlossen, darunter 35 Patienten im Alter von 65 – 74 Jahren, 10 Patienten im Alter von 75 – 84 Jahren und 1 Patient im Alter von ≥ 85 Jahren. Die in klinischen Studien zu PNH erhaltenen Daten weisen darauf hin, dass die Exposition bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren mit der von jüngeren Patienten in anderen Altersgruppen vergleichbar ist. Aufgrund der begrenzten Daten bei Patienten im Alter von ≥ 85 Jahren ist die Pharmakokinetik von Crovalimab bei diesen Patienten jedoch nicht bekannt.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Crovalimab bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Die in klinischen PNH-Studien erhobenen Daten (62 [14,7 %] Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung, 38 [9 %] Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung und 4 [1 %] Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung) weisen jedoch darauf hin, dass die Exposition bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung vergleichbar ist mit der von Patienten ohne Nierenfunktionsstörung. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurden in klinischen Studien zu PNH jedoch nur begrenzte Daten erhoben.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt, jedoch deuten Daten aus klinischen Studien zu PNH darauf hin, dass die Exposition bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (46 [11 %]), gestaffelt nach dem Alanin-Aminotransferase-Spiegel, vergleichbar ist mit der von Patienten ohne Leberfunktionsstörung. Es lagen nur begrenzte pharmakokinetische Daten bei PNH-Patienten mit mäßiger (0 [0 %]) bis schwerer (1 [0,23 %]) Leberfunktionsstörung vor, daher sind die Auswirkungen einer mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Crovalimab nicht bekannt, und es kann keine Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die Daten, die bei 12 pädiatrischen Patienten (13 – 17 Jahre) in den klinischen PNH-Studien gewonnen wurde, zeigen, dass die Exposition bei pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von 40 kg und mehr mit der von erwachsenen Patienten vergleichbar war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren im Zusammenhang mit einer Crovalimab-Behandlung für den Menschen erkennen.

Genotoxizität

Es wurden keine spezifischen Studien zum Nachweis des genotoxischen Potenzials von Crovalimab durchgeführt.

Es wird nicht erwartet, dass monoklonale Antikörper direkt mit DNA oder anderem Chromosomenmaterial interagieren.

Kanzerogenität

Es wurden keine Studien zum Nachweis des kanzerogenen Potenzials von Crovalimab durchgeführt. Die Bewertung der verfügbaren Evidenz in Bezug auf pharmakodynamische Wirkungen und toxikologische Daten bei Tieren deutet nicht auf ein kanzerogenes Potenzial von Crovalimab hin.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Die wiederholte Gabe von Crovalimab an trächtige Cynomolgus-Affen während der Trächtigkeit verursachte keine maternale Toxizität und hatte keinen Einfluss auf den Ausgang der Schwangerschaft. Während der 6-monatigen postnatalen Phase wurden keine Auswirkungen auf die Lebensfähigkeit, das Wachstum und die Entwicklung der Jungen beobachtet.

Fertilität

Bei Cynomolgus-Affen wurden nach wiederholter Gabe von Crovalimab über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten keine Auswirkungen auf die weiblichen oder männlichen Fortpflanzungsorgane beobachtet. Separate tierexperimentelle Fertilitätsstudien wurden mit Crovalimab nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Aspartinsäure
Argininhydrochlorid
Poloxamer 188
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Vor der Verabreichung können ungeöffnete Durchstechflaschen von Piasky bei Bedarf außerhalb des Kühlschranks bei Raumtemperatur gelagert und dann wieder gekühlt werden. Bei Temperaturabweichungen außerhalb von 2 °C bis 8 °C, kann die ungeöffnete Durchstechflasche im Umkarton für einen kumulativen Zeitraum bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur (bei bis zu 30 °C) aufbewahrt werden. Entsorgen Sie sie, wenn sie länger als 7 Tage außerhalb des Kühlschranks bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde.

Verdünnte Lösung zur intravenösen Infusion

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten muss die verdünnte Lösung zur intravenösen Infusion sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wird es nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungszeit und die Lagerungsbedingungen beim Anwender.

Wenn die verdünnte Lösung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen zubereitet wird, kann das Arzneimittel im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C und bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) gelagert werden. Detaillierte Lagerungsbedingungen der zubereiteten Infusionslösung, abhängig von der Art des verwendeten Infusionsbeutels, sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Aufbewahrungsbedingungen für die unter aseptischen Bedingungen zubereitete Infusionslösung

Infusionsbeutel	Lagerungsbedingungen
PO/PE/PP	Bis zu 30 Tage bei 2 °C bis 8 °C lichtgeschützt und bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (bis 30 °C) unter Umgebungslichtbedingungen. Vor direkter Sonneneinstrahlung schützen.
PVC	Bis zu 12 Stunden bei 2 °C bis 8 °C lichtgeschützt und bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (bis 30 °C) unter Umgebungslichtbedingungen. Vor direkter Sonneneinstrahlung schützen.

Polyolefine (PO), Polyethylen (PE), Polypropylen (PP), Polyvinylchlorid (PVC)

Unverdünnte Lösung zur subkutanen Injektion

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten muss das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Zubereitung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Wenn Piasky unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche in die Spritze aufgezogen wird, kann das Arzneimittel in der verschlossenen Spritze im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C für bis zu 14 Tage lichtgeschützt und bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) für bis zu 24 Stunden bei Umgebungslicht aufbewahrt werden.

Die Lösung von Piasky muss vor direkter Sonneneinstrahlung geschützt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen der verdünnten Lösung zur intravenösen Infusion und der unverdünnten Lösung zur subkutanen Injektion, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Injektionslösung in einer 2-ml-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) zum einmaligen Gebrauch mit einem Stopfen (Gummi) und einer Versiegelung (Aluminium).

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflasche mit Piasky ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Piasky wird verdünnt zur intravenösen Infusion oder unverdünnt zur subkutanen Injektion angewendet.

Piasky muss vor der Anwendung visuell überprüft werden, um sicherzustellen, dass keine Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind. Piasky ist eine klare bis stark opaleszente und nahezu farblose bis bräunlich-gelbe Lösung. Piasky muss entsorgt werden, wenn das Arzneimittel trüb oder verfärbt aussieht oder Partikel enthält.

Intravenöse Verabreichung

Piasky muss von medizinischem Fachpersonal unter aseptischer Technik zubereitet werden. Die Lösung von Piasky muss vor der Anwendung mit Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden. Während der Anwendung muss ein 0,2-µm-Inline-Filter mit dem Infusionsset verwendet werden.

Während der intravenösen Anwendung muss ein dafür vorgesehener Infusionsschlauch verwendet werden.

Verdünnung

1. Mit einer sterilen Spritze das erforderliche Volumen von Piasky aus der Durchstechflasche entnehmen (siehe Tabelle 5) und im Infusionsbeutel verdünnen. Es müssen mehrere Durchstechflaschen verwendet werden, um die erforderliche Menge an Piasky zu erhalten, die dem Infusionsbeutel hinzugefügt werden muss. Verwerfen Sie in der Durchstechflasche übrig gebliebene rekonstituierte Lösung.

Die Verdünnung von Piasky in Infusionsbeuteln, die Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) enthalten, muss im Bereich von 4 – 15 mg/ml (Endkonzentration nach Verdünnung) liegen.

Intravenöse Infusionsbeutel mit einem Volumen von 100 ml oder 250 ml können verwendet werden.

Tabelle 5: Dosisbeispiel Volumenbestimmung

Dosis (mg)	Konzentration im Beutel (mg/ml)	Volumen von Piasky in 0,9 %iger Natriumchloridlösung* (ml)	Größe der Infusionsbeutel (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

* Jede 340 mg-Durchstechflasche enthält ein nominales Füllvolumen von 2,0 ml.

2. Den Infusionsbeutel durch langsames Umdrehen vorsichtig mischen. Nicht schütteln.
3. Den Infusionsbeutel auf Partikel prüfen und falls vorhanden entsorgen.
4. Das Spülen des Infusionsschlauchs ist erforderlich, um die vollständige Gabe der Gesamtdosis sicherzustellen.

Zwischen Piasky und intravenösen Infusionsbeuteln mit produktberührenden Materialien aus Polyvinylchlorid (PVC) oder Polyolefinen (PO) wie Polyethylen (PE) und Polypropylen (PP) wurden

keine Inkompatibilitäten festgestellt. Darüber hinaus wurden keine Inkompatibilitäten mit Infusionssets oder Infusionshilfsmitteln mit produktberührenden Materialien aus PVC, PE, Polyurethan (PU), Polybutadien (PBD), Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS), Polycarbonat (PC) oder Polytetrafluorethylen (PTFE) beobachtet.

Lagerungsbedingungen der Infusionsbeutel, siehe Abschnitt 6.3.

Subkutane Verabreichung

Piasky ist unverdünnt anzuwenden und muss mit aseptischer Technik zubereitet werden. Es werden eine Spritze, eine Transfernadel und eine Injektionsnadel benötigt, um die Piasky Lösung aus der Durchstechflasche aufzuziehen und subkutan zu injizieren.

Jede Injektion hat ein Volumen von 2 ml, entsprechend 340 mg. Für jede Injektion ist eine 2-ml- oder 3-ml-Spritze zu verwenden. Eine Dosis von 680 mg wird durch zwei aufeinanderfolgende subkutane Injektionen von 340 mg erreicht. Eine Dosis von 1 020 mg wird durch drei aufeinanderfolgende subkutane Injektionen von 340 mg erreicht.

2-ml- oder 3-ml-Spritze

Kriterien: durchsichtige Spritze aus Polypropylen oder Polycarbonat mit Luer-Lock™-Spitze (falls nicht lokal verfügbar, kann eine Spritze mit Luer-Slip™-Spitze verwendet werden), steril, zum einmaligen Gebrauch, latexfrei und pyrogenfrei.

Transfernadel

Kriterien: Edelstahl, steril, vorzugsweise Gauge 18 G mit einfacher Abschrägung bei ca. 45 Grad, um das Risiko einer Nadelstichverletzung zu reduzieren, oder Gauge 21 G Standard-Nadel als alternative Einwegnadel, latexfrei und pyrogenfrei. Eine Transfernadel ohne Filter wird empfohlen.

Injektionsnadel

Kriterien: Subkutannadel, Edelstahl, steril, Stärke 25 G, 26 G oder 27 G, Länge 9 bis 13 mm, zum einmaligen Gebrauch, latexfrei und pyrogenfrei, vorzugsweise einschließlich Nadelschutzsystem.

Weitere Informationen zur Anwendung siehe Abschnitt 4.2.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die folgenden Punkte müssen beim Umgang mit Spritzen und anderen spitzen oder scharfen Medizinutensilien sowie deren Entsorgung strikte Beachtung finden:

- Nadeln und Spritzen dürfen niemals erneut oder gleichzeitig bei anderen Personen verwendet werden.
- Alle verwendeten Nadeln und Spritzen in einem Entsorgungsbehälter für scharfe und spitze Gegenstände entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1848/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. August 2024

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Deutschland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Piasky in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials und die Erinnerung an Impfungen/Wiederholungsimpfungen abstimmen.

Das Schulungsmaterial dient dazu, das medizinische Fachpersonal über die Risiken von Piasky zu informieren und darüber aufzuklären, wie Sicherheitsbedenken durch geeignete Impfungen minimiert und bewältigt werden können. Es soll Patienten/Betreuungspersonen aufklären, welche Anzeichen und Symptome von Risiken bestehen, welche Maßnahmen am besten zu ergreifen sind, wenn diese Risiken auftreten, und wann sie dringend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen müssen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Piasky vermarktet wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten/Betreuungspersonen, von denen zu erwarten ist, dass sie Piasky verschreiben/abgeben und anwenden, Zugang zu dem folgenden Schulungspaket haben bzw. dieses erhalten:

- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal
- Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen
- Patientenpass
- Erinnerung an die Impfung/Auffrischungsimpfung für med. Fachpersonal

Der Leitfaden für medizinisches Fachpersonal (HCP) enthält Informationen über schwerwiegende Infektionen, Meningokokken-Infektionen und schwerwiegende Hämolyse nach Absetzen von Crovalimab bei PNH-Patienten und kann Folgendes umfassen:

- Einzelheiten, wie die Sicherheitsbedenken durch geeignete Impfungen, Überwachung und Behandlung minimiert werden können
- Kernbotschaften in der Patientenberatung
- Anweisungen zum Umgang mit möglichen unerwünschten Ereignissen
- Anmerkungen zur Wichtigkeit der Meldung von Nebenwirkungen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Ärzte und/oder Apotheker, die Crovalimab verschreiben/abgeben, jährlich daran erinnern, um sicherzustellen, dass Patienten, die Crovalimab erhalten, gegen Infektionen mit *Neisseria meningitidis* geimpft wurden (unter Verwendung des tetravalenten Impfstoffs).

Der Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen enthält Informationen über schwerwiegende Infektionen, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und injektionsbedingte Reaktionen, Meningokokken-Infektionen und schwerwiegende Hämolyse nach Absetzen von Crovalimab bei PNH-Patienten und kann Folgendes umfassen:

- Eine Beschreibung der Anzeichen und Symptome der Risiken
- Beschreibung der besten Vorgehensweise, wenn Anzeichen und Symptome dieser Risiken auftauchen
- Eine Beschreibung, wann dringend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen ist, falls Anzeichen und Symptome dieser Risiken auftreten
- Anmerkungen zur Wichtigkeit der Meldung von Nebenwirkungen

Die Patienten erhalten einen Patientenpass, den sie immer bei sich tragen sollten, denn er enthält Informationen über die wichtigsten Anzeichen und Symptome von Meningokokken-Infektionen und schweren allergischen Reaktionen sowie Anweisungen, einen Notarzt aufzusuchen, wenn bei ihnen Symptome von Meningokokken-Infektionen und/oder schwere allergische Reaktionen auftreten.

Der Patientenpass enthält auch einen Warnhinweis für medizinisches Fachpersonal, das den Patienten behandelt, in dem angegeben wird, dass der Patient Crovalimab erhält.

Die Hauptangaben im Patientenpass sind:

- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome von Meningokokken-Infektionen und schweren allergischen Reaktionen
- Eine Erklärung, dass der Patientenpass nach der letzten Crovalimab-Dosis 11 Monate aufbewahrt werden muss.
- Eine Beschreibung, wann dringend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen ist, falls Anzeichen und Symptome dieser Risiken auftreten sollten
- Kontaktdaten des behandelnden Arztes

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Piasky 340 mg Injektions-/Infusionslösung
Crovalimab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche mit 2 ml enthält 340 mg Crovalimab.
Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 170 mg Crovalimab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Histidin, Aspartinsäure, Argininhydrochlorid, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektions-/ Infusionslösung
340 mg/2 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ARTEN DER ANWENDUNG

Nicht schütteln
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung oder subkutanen Anwendung
Packungsbeilage beachten
Nur zum einmaligen Gebrauch

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

Informationen zu Temperaturabweichungen finden Sie in der Packungsbeilage

Jeden Tag, an dem das Produkt außerhalb der Kühlung gelagert wurde, ein Kästchen ankreuzen; 7

Tage nicht überschreiten

Nicht einfrieren

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Straße 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1848/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Piasky 340 mg/2 ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC

SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Piasky 340 mg Injektion/Infusion
Crovalimab
i.v. Anwendung nach Verdünnung / s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

340 mg/2 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Piasky 340 mg Injektions-/Infusionslösung Crovalimab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Zusätzlich zu dieser Packungsbeilage wird Ihnen Ihr Arzt einen „**Patientenpass**“ aushändigen, in dem die Anzeichen einer Meningokokken-Infektion und -Sepsis aufgelistet sind.

- Tragen Sie ihn während der Behandlung immer bei sich sowie
- weitere 11 Monate nach Ihrer letzten Dosis Piasky

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Piasky und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Piasky beachten?
3. Wie ist Piasky anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Piasky aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Gebrauchsanleitung

1. Was ist Piasky und wofür wird es angewendet?

Was ist Piasky?

Piasky enthält den Wirkstoff Crovalimab. Dieser gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die als „monoklonale Antikörper“ bezeichnet werden. Dabei handelt es sich um Proteine, die sich an ein bestimmtes Ziel im Körper binden. Piasky wird auch als Komplementkomponente 5 (C5)-Inhibitor bezeichnet.

Wofür wird Piasky angewendet?

Piasky wird zur Behandlung einer als paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) bezeichneten Krankheit bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von 40 kg und darüber angewendet, einschließlich Patienten mit Hämolyse (Abbau der roten Blutkörperchen) und klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen, sowie bei Patienten, deren Krankheit nach einer Behandlung mit einem C5-Inhibitor während der letzten 6 Monate stabil blieb.

PNH kann dazu führen, dass das Immunsystem die roten Blutkörperchen im Körper angreift, was eine Hämolyse zur Folge hat. Dies kann zu Folgendem führen:

- Symptome einer Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) wie z. B. Müdigkeit oder Energielosigkeit und dunkler Urin
- Bauchschmerzen
- Schluckbeschwerden
- Erektionsstörungen (erektiler Dysfunktion)
- Die Nieren funktionieren nicht richtig
- Blutgerinnsel mit Symptomen wie fortschreitender Schwellung eines Beines oder Atemnot bei nicht anstrengenden Aktivitäten

Patienten mit PNH können regelmäßige Bluttransfusionen benötigen.

Wie wirkt Piasky?

Der Wirkstoff in Piasky, Crovalimab, heftet sich an das Komplementprotein 5 (C5), das Teil des körpereigenen Abwehrsystems, des sogenannten „Komplementsystems“, ist. Auf diese Weise blockiert er die Aktivierung von C5, wodurch das Immunsystem daran gehindert wird, die roten Blutkörperchen anzugreifen und zu schädigen. Der Abbau der roten Blutkörperchen wird dadurch verringert. Das trägt dazu bei, die Symptome einer PNH und die Anzahl der erforderlichen Bluttransfusionen zu reduzieren.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Piasky beachten?

Piasky darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Crovalimab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine Meningokokken-Infektion haben (eine schwerwiegende Infektion, die durch *Neisseria meningitidis*-Bakterien verursacht wird, und die die Membranen des Gehirns und des Rückenmarks befallen und sich über das Blut ausbreiten kann).
- wenn Sie nicht gegen Meningokokken-Infektionen geimpft wurden, es sei denn, Sie nehmen bis 2 Wochen nach dieser Impfung eine vorbeugende Behandlung mit Antibiotika vor.

Wenden Sie Piasky nicht an, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Piasky anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Piasky anwenden. Sie und/oder Ihre Betreuungsperson erhalten außerdem einen Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen, der weitere Informationen zu Piasky enthält.

Schwerwiegende Meningokokken-Infektionen

Piasky kann Ihr Risiko für eine Meningokokken-Infektion durch *Neisseria meningitidis* erhöhen, da es einen Teil des Immunsystems blockiert. Dabei handelt es sich um schwerwiegende Infektionen wie Sepsis (Blutvergiftung) und Meningitis (Entzündung der Membranen, die das Gehirn und das Rückenmark umgeben).

- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken, die auf eine Meningokokken-Infektion hindeuten können:
 - Fieber

- Übelkeit
- Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Verwirrtheit oder Reizbarkeit
- Steifer Nacken oder Rücken
- Muskelschmerzen mit grippeähnlichen Anzeichen oder Symptomen
- Lichtempfindlichkeit der Augen
- Hautausschläge oder Flecken auf der Haut

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Anwendung von Piasky beginnen, um sicherzustellen, dass Ihr Impfschutz gegen Meningokokken-Infektionen aktuell ist – Sie müssen mindestens 2 Wochen vor Beginn der Anwendung von Piasky vollständig geimpft sein. Auch wenn Sie als Kind geimpft wurden, kann Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, dass Sie erneut geimpft werden müssen.

Wenn Sie nicht vollständig geimpft sind, aber Piasky sofort benötigen, sollten Sie so bald wie möglich geimpft werden. Ihr Arzt wird Ihnen vom Zeitpunkt der Impfung mit Piasky bis 2 Wochen nach der Impfung Antibiotika verschreiben, um Ihr Infektionsrisiko zu verringern.

Die Impfung kann diese Art von Infektion nicht immer verhindern. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, dass Sie zusätzliche Maßnahmen benötigen, um eine Infektion zu verhindern.

Patientenpass

Ihr Arzt wird Ihnen einen „**Patientenpass**“ aushändigen, auf dem die Anzeichen einer Meningokokken-Infektion und -Sepsis aufgelistet sind.

- Tragen Sie ihn während der Behandlung mit Piasky immer bei sich sowie
- weitere 11 Monate nach Ihrer letzten Dosis Piasky

Andere schwerwiegende Infektionen

Piasky kann auch Ihr Risiko für andere schwerwiegende Infektionen erhöhen, wie z. B. Infektionen, die durch *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* verursacht werden.

- Informieren Sie Ihren Apotheker oder Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome haben, die auf eine Infektion hindeuten können:
 - Fieber
 - Husten
 - Schmerzen im Brustkorb
 - Müdigkeit
 - Kurzatmigkeit
 - Schmerzhafter Ausschlag
 - Halsschmerzen
 - Brennende Schmerzen beim Wasserlassen
 - Schwächegefühl und allgemeines Unwohlsein

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Anwendung von Piasky beginnen, um sicherzustellen, dass Ihr Impfschutz gegen Infektionen, die durch *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* verursacht werden, aktuell ist – Sie müssen mindestens 2 Wochen vor der Anwendung von Piasky vollständig geimpft sein. Auch wenn Sie als Kind geimpft wurden, kann Ihr Arzt möglicherweise entscheiden, dass Sie erneut geimpft werden müssen.

Wenn Sie nicht vollständig geimpft sind, aber Piasky sofort benötigen, sollten Sie sich so bald wie möglich impfen lassen. Ihr Arzt wird Ihnen ab dem Zeitpunkt, an dem Sie mit Piasky beginnen, bis 2 Wochen nach der Impfung Antibiotika verschreiben, um Ihr Infektionsrisiko zu verringern.

Ihr Arzt kann Ihnen vor der Behandlung zusätzliche Impfungen empfehlen. Sprechen Sie vor Beginn der Behandlung mit Ihrem Arzt.

Reaktion aufgrund der Umstellung von einem anderen C5-Inhibitor

Bevor Sie Piasky einnehmen, informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals mit einem anderen C5-Inhibitor behandelt wurden. Der Grund dafür ist, dass Sie in den ersten 30 Tagen nach dem Wechsel von einem anderen C5-Inhibitor auf Piasky eine vorübergehende Reaktion, eine sogenannte Typ-III-Immunkomplex-Reaktion, haben können. Dies kann auch passieren, wenn Sie die Anwendung von Piasky abbrechen und auf einen anderen C5-Inhibitor umgestellt werden.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Anzeichen einer solchen Reaktion auftreten, wie z. B.
 - Gelenkschmerzen oder andere Probleme im Zusammenhang mit Muskeln, Knochen und Geweben
 - Taubheit und Kribbeln oder ein Gefühl von Nadelstichen, insbesondere an Händen und Füßen
 - Ausschlag oder andere Hautprobleme
 - Fieber

Infusions- und Injektionsreaktionen

Wenn Piasky als intravenöse Infusion (Tropfinfusion in eine Vene) oder subkutane Injektion (Injektion unter die Haut) verabreicht wird, können bei Ihnen Reaktionen auf die Infusion oder Injektion auftreten. Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Symptome haben, die Anzeichen für eine Infusions- oder Injektionsreaktion sein können:

- Kopfschmerzen
- Schmerzen im unteren Rückenbereich
- Schmerzen an der Infusionsstelle und anderswo
- Schwellung
- Blutergüsse oder Blutungen
- Hautrötung
- Juckreiz und Ausschlag

Sie können auch eine allergische Reaktion auf die Infusion oder Injektion haben. Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen folgende Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion auftreten:

- Engegefühl in der Brust oder pfeifendes Atemgeräusch (Keuchen)
- Kurzatmigkeit
- Fieber oder Schüttelfrost
- starkes Schwindelgefühl oder starke Benommenheit
- Schwellung der Lippen, der Zunge und des Gesichts
- Hautjucken, Quaddeln oder Ausschlag

Wenn Sie eine Infusions- oder Injektionsreaktion, einschließlich einer allergischen Reaktion hatten, klären Sie bitte mit Ihrem Arzt oder medizinischem Fachpersonal, ob die Behandlung mit Piasky fortgesetzt werden sollte oder nicht.

Beendigung der Behandlung mit Piasky

Wenn Sie die Anwendung von Piasky beenden und nicht auf andere PNH-Behandlungen umsteigen, informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Symptome entwickeln, die auf eine intravaskuläre Hämolyse (Abbau roter Blutkörperchen in den Blutgefäßen) hindeuten:

- Symptome einer Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) wie z. B. Müdigkeit oder Energiemangel und dunkler Urin

- Bauchschmerzen
- Schwierigkeiten beim Schlucken
- Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen und zu halten (erektiler Dysfunktion)
- Die Nieren arbeiten nicht richtig
- Blutgerinnsel mit Symptomen wie einer zunehmenden Schwellung eines Beins oder Atemnot, wenn keine anstrengenden Aktivitäten ausgeführt werden

Bildung von Antikörpern (Immunogenität)

Ihr Immunsystem kann Antikörper (körpereigene Proteine gegen eine unerwünschte Substanz) gegen Crovalimab bilden, was zu einem verminderten Ansprechen oder zum Verlust des Ansprechens auf Piasky führen kann. Wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt informieren.

- Symptome einer Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) wie z. B. Müdigkeit oder Energiemangel und dunkler Urin
- Bauchschmerzen
- Schwierigkeiten beim Schlucken
- Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen und zu halten (erektiler Dysfunktion)
- Die Nieren arbeiten nicht richtig
- Blutgerinnsel mit Symptomen wie einer zunehmenden Schwellung eines Beins oder Atemnot, wenn keine anstrengenden Aktivitäten ausgeführt werden

Kinder und Jugendliche

Geben Sie Piasky nicht Kindern unter 12 Jahren oder Kindern mit einem Gewicht von weniger als 40 kg. Der Grund dafür ist, dass es in dieser Gruppe noch nicht untersucht wurde.

Anwendung von Piasky zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Sie müssen Ihren Arzt insbesondere dann informieren, wenn Sie derzeit mit einem anderen C5-Inhibitor behandelt werden oder jemals behandelt wurden. Der Grund dafür ist, dass bei Ihnen eine vorübergehende Reaktion auftreten kann, die als Typ-III-Immunkomplex-Reaktion bezeichnet wird. (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Es liegen keine Informationen über die Anwendung von Piasky bei Schwangeren vor, und die Auswirkungen auf das ungeborene Kind sind nicht bekannt. Ihr Arzt wird mit Ihnen die möglichen Risiken der Anwendung von Piasky während der Schwangerschaft besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob Piasky beim Stillen in die Muttermilch übergeht. Es ist aber aufgrund seiner Eigenschaften zu erwarten. Ihr Arzt wird mit Ihnen die möglichen Risiken der Anwendung von Piasky während der Stillzeit besprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Piasky hat keinen oder einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

3. Wie ist Piasky anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Impfstoffe, die vor der Anwendung von Piasky verabreicht werden

Mindestens 2 Wochen vor Beginn Ihrer Behandlung mit Piasky wird Ihr Arzt Ihnen einen Impfstoff gegen Meningokokken-Infektionen verabreichen, falls Sie noch keinen erhalten haben oder Ihre Impfung aufgefrischt werden muss.

Wenn Sie die Behandlung mit Piasky weniger als 2 Wochen nach Erhalt dieser Impfung beginnen, wird Ihr Arzt Ihnen für mindestens 2 Wochen nach der Impfung Antibiotika verschreiben, um das Infektionsrisiko zu senken.

Wie ist Piasky anzuwenden?

Piasky wird als intravenöse Infusion (Tropfinfusion in eine Vene) oder als subkutane Injektion (Injektion unter die Haut) verabreicht.

Nur die erste Dosis wird von medizinischem Fachpersonal als intravenöse Infusion verabreicht. Die nächsten Dosen werden ausschließlich als subkutane Injektion verabreicht. Nach eingehender Schulung können Sie oder Ihre Pflegeperson die subkutane Injektion von Piasky zu Hause ohne ärztliche Aufsicht durchführen.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen oder Ihrer Betreuungsperson erklären, wie die subkutanen Injektionen dieses Arzneimittels vorbereitet und angewendet bzw. verabreicht werden. Lesen Sie die **Gebrauchsanleitung** am Ende dieser Packungsbeilage sorgfältig durch und befolgen Sie die darin enthaltenen Anweisungen.

Wann ist Piasky anzuwenden?

Ihre erste Dosis wird Ihnen an Tag 1 von medizinischem Fachpersonal verabreicht. Dies ist die erste Initialdosis, die höher ist als die Dosen, die später in Ihrer Behandlung verabreicht werden. Die folgenden Initialdosen werden an den Tagen 2, 8, 15 und 22 verabreicht.

Danach wird Piasky an Tag 29 und danach alle 4 Wochen als subkutane Injektion verabreicht. Dies sind die Erhaltungsdosen.

Wenn Sie zuvor ein anderes Arzneimittel gegen PNH, einen so genannten „Komplement-Inhibitor“, erhalten haben, sollte die erste Initialdosis von Piasky dann verabreicht werden, wenn Sie die nächste Dosis dieses Arzneimittels erhalten sollten.

Wie viel Piasky ist anzuwenden?

Ihr Arzt wird Ihnen eine Dosis und einen Behandlungsplan verordnen, die auf Ihrem Körpergewicht basieren.

Wenn Sie 40 kg oder mehr, aber weniger als 100 kg wiegen:

- Ihre erste Initialdosis an Tag 1 beträgt 1 000 mg, verabreicht als intravenöse Infusion über 60 Minuten
- Ihre nächsten Initialdosen an Tag 2, 8, 15 und 22 betragen 340 mg, verabreicht in einer einzelnen subkutanen Injektion
- Sie erhalten eine Erhaltungsdosis von 680 mg verabreicht in 2 subkutanen Injektionen, an Tag 29 und danach alle 4 Wochen wieder

Wenn Sie 100 kg oder mehr wiegen:

- Ihre erste Initialdosis an Tag 1 beträgt 1 500 mg, verabreicht als intravenöse Infusion über 90 Minuten
- Ihre nächsten Initialdosen an Tag 2, 8, 15 und 22 betragen 340 mg, verabreicht in einer einzelnen subkutanen Injektion
- Sie erhalten eine Erhaltungsdosis von 1 020 mg verabreicht in 3 subkutanen Injektionen, an Tag 29 und danach alle 4 Wochen wieder

Ihre Erhaltungsdosis kann sich ändern, wenn sich Ihr Körpergewicht während der Behandlung mit Piasky ändert. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Ihr Gewicht über oder unter 100 kg fällt. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal sollten Ihr Gewicht laufend überwachen.

Wenn Sie eine größere Menge von Piasky angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie glauben, dass Sie mehr Piasky angewendet haben als verordnet, fragen Sie bitte Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Wenn Sie die Anwendung von Piasky vergessen haben

Damit die Behandlung ihre volle Wirkung entfalten kann, ist es sehr wichtig, dass Sie Piasky wie verordnet anwenden.

- Wenn Sie einen Termin bei Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal für Ihre Injektion versäumen, vereinbaren Sie bitte sofort einen neuen Termin.
- Wenn Sie oder Ihre Betreuungsperson vergessen haben, die gesamte oder einen Teil der Piasky Dosis zu Hause zu injizieren, holen Sie die Injektion so bald wie möglich nach. Verabreichen Sie dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit. Verabreichen Sie nicht eine doppelte Dosis, um eine vergessene Dosis nachzuholen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie die Anwendung von Piasky abbrechen

Brechen Sie die Behandlung mit Piasky nicht ab, wenn Sie dies nicht zuvor mit Ihrem Arzt besprochen haben. Der Grund dafür ist, dass durch den Abbruch der Behandlung die Wirkung des Arzneimittels endet. Dies kann dazu führen, dass Ihre PNH-Symptome zurückkehren oder sich verschlimmern.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Ihr Arzt wird die möglichen Nebenwirkungen mit Ihnen besprechen und Ihnen vor der Behandlung die Risiken und den Nutzen von Piasky erklären.

Piasky kann Nebenwirkungen verursachen, über die Sie Ihren Arzt umgehend informieren müssen. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind **Meningokokken-Infektionen und schwere allergische Reaktionen**.

- Wenn bei Ihnen folgende Anzeichen einer **Meningokokken-Infektion** auftreten, müssen Sie unverzüglich Ihren Arzt informieren:
 - Fieber
 - Übelkeit oder Erbrechen
 - Kopfschmerzen
 - Verwirrtheit oder Reizbarkeit
 - Steifer Nacken oder Rücken
 - Muskelschmerzen mit grippeähnlichen Symptomen

- Lichtempfindlichkeit der Augen
- Hautausschläge oder -flecken
- Wenn bei Ihnen folgende Anzeichen einer **schweren allergischen Reaktion** auftreten, müssen Sie unverzüglich Ihren Arzt informieren:
 - Engegefühl in der Brust oder pfeifendes Atemgeräusch (Keuchen)
 - Kurzatmigkeit
 - Fieber oder Schüttelfrost
 - Starkes Schwindelgefühl
 - Benommenheit
 - Schwellung der Lippen, der Zunge und des Gesichts
 - Hautjucken, Quaddeln oder Ausschlag

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Fieber
- Eine Reaktion, die durch die Umstellung von einem anderen C5-Inhibitor verursacht wird (Typ-III-Immunkomplexreaktion; Symptome können Rötung der Haut, Juckreiz oder Schmerzen sein)
- Infektion des Nasen-Rachen-Raums (obere Atemwege). Zu den Symptomen können laufende Nase, Niesen, Halsschmerzen und Husten gehören
- Reaktionen auf die Infusion
- Kopfschmerzen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Allergische Reaktionen (Hypersensibilität)
- Harnwegsinfektion
- Lungeninfektion (Pneumonie)
- Reaktion auf die Injektion
- Halsschmerzen und laufende Nase (Nasopharyngitis)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Bauchschmerzen
- Durchfall (Diarrhö)
- Extreme Müdigkeit/Schwäche (Asthenie)
- Ermüdung (Fatigue)
- Ausschlag
- Atemwegsinfektion

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Bakterielle Infektionen (Bakteriämie)
- Niereninfektion (Pyelonephritis)
- Schwere Reaktion auf eine Infektion (Sepsis), die mit einem starken Blutdruckabfall einhergehen kann (septischer Schock)
- Lokale Reaktion an der Injektionsstelle

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken. Wenn Sie nicht sicher sind, was die oben genannten Nebenwirkungen sind, bitten Sie Ihren Arzt, Sie Ihnen zu erklären.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Piasky aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verw.bis“ und auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

Vor der Verabreichung können ungeöffnete Durchstechflaschen von Piasky bei Bedarf außerhalb des Kühlschranks bei Raumtemperatur gelagert und dann wieder gekühlt werden. Bei Temperaturabweichungen außerhalb von 2 °C - 8 °C können ungeöffnete Durchstechflaschen in der Originalverpackung für eine Gesamtzeit von nicht mehr als 7 Tagen bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) aufbewahrt werden. Sie können für jeden Tag, an dem Piasky außerhalb der Kühlung gelagert wurde, ein Kästchen auf der Innenseite des Umkartons der Durchstechflasche ankreuzen. Entsorgen Sie sie, wenn sie länger als 7 Tage außerhalb des Kühlschranks bei Raumtemperatur aufbewahrt wurden.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die mit diesem Arzneimittel gefüllten Spritzen nicht aufbewahren. Mit Piasky gefüllte Spritzen müssen sofort verwendet werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass es trüb oder verfärbt ist oder Partikel enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

Nähere Einzelheiten sind der Gebrauchsanleitung zu entnehmen. Bitte lesen Sie diese sorgfältig durch, bevor Sie die Piasky Durchstechflasche verwenden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Piasky enthält

- Der Wirkstoff ist Crovalimab. Jede Durchstechflasche aus Glas enthält 340 mg Crovalimab in 2 ml Lösung. Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 170 mg Crovalimab.
- Die sonstigen Bestandteile sind Histidin, Aspartinsäure, Argininhydrochlorid, Poloxamer 188 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Piasky aussieht und Inhalt der Packung

Piasky ist eine klare bis stark opalisierende und fast farblose bis bräunlich-gelbe Injektions-/Infusionslösung (Injektion/Infusion).

Jede Packung Piasky enthält 1 Durchstechflasche aus Glas zu 2 ml.

Pharmazeutischer Unternehmer

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

7. Gebrauchsanleitung

Bevor Sie die Durchstechflasche verwenden

Lesen Sie diese gesamte Gebrauchsanleitung sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihre Betreuungsperson mit der Anwendung der Piasky Durchstechflasche beginnen und jedes Mal, wenn Sie ein neues Rezept erhalten. Es können neue Informationen vorliegen. Diese Informationen ersetzen nicht das Gespräch mit Ihrem Arzt über Ihren gesundheitlichen Zustand oder Ihre Behandlung.

Ihr Arzt kann entscheiden, dass Sie oder Ihre Betreuungsperson die Piasky Injektionen selbst anwenden oder verabreichen können.

- In diesem Fall wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihnen oder Ihrer Betreuungsperson zeigen, wie Sie Ihre Dosis Piasky richtig injizieren.
- Wenden Sie Piasky **nicht** an, bevor Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Sie oder Ihre Betreuungsperson in der richtigen Art und Weise der Injektion geschult hat.
- Spritzen Sie **nicht** in eine Vene (intravenöse Injektion).

Lagerung und Handhabung

- Bewahren Sie die Piasky Durchstechflasche im Originalkarton bis zur Verwendung im Kühlschrank bei 2 °C – 8 °C auf.
- Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank können ungeöffnete Durchstechflaschen in ihrem Originalkarton für eine Gesamtzeit von nicht mehr als 7 Tagen bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) aufbewahrt werden.
- Bei Temperaturabweichungen außerhalb von 2 °C – 8 °C, bei Raumtemperatur, können Sie für jeden Tag, an dem Piasky außerhalb der Kühlung gelagert wurde, ein Kästchen auf der Innenseite des Umkartons der Durchstechflasche ankreuzen. Entsorgen Sie sie, wenn sie länger als 7 Tage außerhalb des Kühlschranks bei Raumtemperatur aufbewahrt wurden.
- Die Durchstechflasche mit Piasky im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- **Nachdem Sie die Piasky Durchstechflasche aus dem Umkarton genommen haben, schützen Sie Piasky vor direkter Sonneneinstrahlung.**
- Bewahren Sie die Durchstechflaschen, Spritzen und Nadeln von Piasky für Kinder unzugänglich auf.
- Jede Durchstechflasche, Spritze und Nadel von Piasky kann nur einmal verwendet werden.
- Während der Anwendung und Entsorgung die Hände vom Ende der Nadel fernhalten.
- Die Durchstechflasche **nicht** einfrieren. Verwenden Sie die Durchstechflasche **nicht**, wenn sie gefroren war. Entsorgen Sie die Durchstechflasche sicher in einem Entsorgungsbehälter für scharfe und spitze Gegenstände (siehe Schritt 43) und wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Verwenden Sie die Durchstechflasche **nicht**, wenn sie länger als 7 Tage bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) aufbewahrt wurde. Entsorgen Sie die Durchstechflasche sicher in einem Entsorgungsbehälter für scharfe und spitze Gegenstände (siehe Schritt 43) und wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Lagern Sie die mit Piasky gefüllten Spritzen **nicht**. Eine mit dem Arzneimittel gefüllte Spritze muss sofort verwendet werden.
- Die Durchstechflasche **nicht** schütteln.
- Verwenden Sie die Durchstechflasche, die Spritze oder die Nadeln **nicht** erneut für eine weitere Injektion.
- Teilen Sie Ihre Spritze und Nadeln **nicht** mit anderen Personen.

Vollständige Dosis und Anzahl der Injektionen

Ihre Dosis Piasky kann **bis zu 3 Injektionen nacheinander** erfordern. **Möglicherweise benötigen Sie bis zu 3 Durchstechflaschen mit Piasky, um Ihre volle Dosis zu erhalten.**

- Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen oder Ihrer Betreuungsperson sagen, wie viele Injektionen Sie benötigen und wie oft Sie das Arzneimittel injizieren müssen.
- **Wenn Ihre verordnete Dosis von Piasky 680 mg beträgt, führen Sie zwei getrennte Injektionen nacheinander durch.**
- **Wenn Ihre verordnete Dosis von Piasky 1 020 mg beträgt, führen Sie 3 separate Injektionen nacheinander durch.**
- Verwenden Sie für jede Injektion eine neue Piasky Durchstechflasche.
- Wenn Sie sich über die Dosis nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie **nicht** alle benötigten Piasky Durchstechflaschen haben, teilen Sie nicht Ihre gesamte Dosis auf. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Benötigte Verbrauchsmaterialien für 1 Injektion

Diese Liste gilt für eine einzelne Injektion. Ändern Sie die Anzahl der Verbrauchsmaterialien entsprechend der Anzahl der erforderlichen Injektionen (siehe Abschnitt „Vollständige Dosis und Anzahl der Injektionen“ weiter oben).

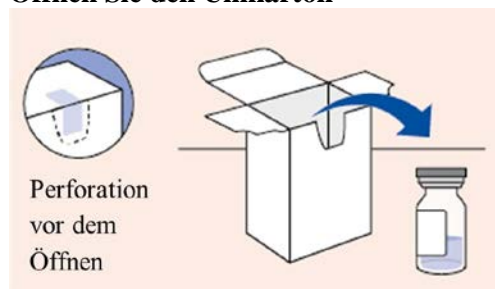
Im Umkarton enthalten:

- 1 Piasky Durchstechflasche

Im Umkarton nicht enthalten:

- 18-Gauge-Transfernadel mit Einfachabschrägung oder 21-Gauge-Standardnadel
- 25-, 26- oder 27-Gauge-Injektionsnadel mit Sicherheitsabdeckung. Die Nadellänge sollte zwischen 9 mm ($\frac{3}{8}$ Zoll) und 13 mm ($\frac{1}{2}$ Zoll) liegen.
- 2-ml- oder 3-ml-Spritze
- 2 Alkoholtupfer (1 für Ihre Haut und 1 für die Durchstechflasche)
- 1 steriler Wattepad oder Gazetupfer
- 1 kleines Pflaster
- 1 Entsorgungsbehälter für scharfe und spitze Gegenstände (siehe Schritt 43)

Öffnen Sie den Umkarton

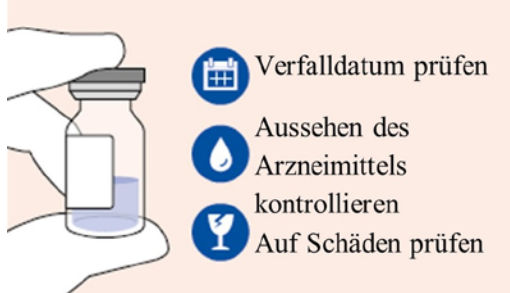


- 1** Nehmen Sie die Packung(en) mit der/den Piasky Durchstechflasche(n), die Sie benötigen, aus dem Kühlschrank.
Öffnen Sie den/die Umkarton(s) und entnehmen Sie die Durchstechflasche(n).

Überprüfen Sie die Dosis, die Ihr Arzt Ihnen verschrieben hat. Die vollständige Dosis kann bis zu 3 aufeinander folgende Injektionen erfordern. Für eine vollständige Dosis benötigen Sie möglicherweise bis zu 3 Durchstechflaschen. Stellen Sie alle benötigten Durchstechflaschen zusammen.

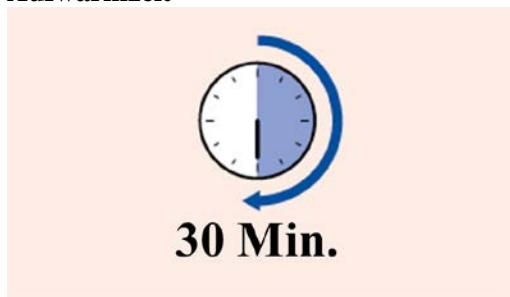
- 2** Stellen Sie die Durchstechflasche(n) auf eine saubere, ebene Oberfläche.
 - Verwenden Sie die Durchstechflasche **nicht**, wenn der Umkarton beschädigt ist oder wenn die Perforation der Öffnung beschädigt ist. Entsorgen Sie die Durchstechflasche sicher in einem Entsorgungsbehälter für scharfe und spitze Gegenstände (siehe Schritt 43) und wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Überprüfen Sie die Durchstechflasche(n)



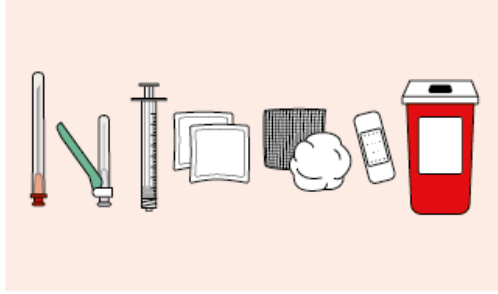
- 3 Überprüfen Sie das Verfalldatum („EXP“) auf der/den Durchstechflasche(n).
- 4 Kontrollieren Sie das Aussehen des Arzneimittels.
Das Arzneimittel muss klar bis stark opalisierend und fast farblos bis bräunlich-gelb sein.
- 5 Überprüfen Sie die Durchstechflasche(n) auf Risse oder Kratzer.
 - Verwenden Sie das Arzneimittel **nicht**, wenn das Verfalldatum („EXP“) überschritten ist.
 - Verwenden Sie das Arzneimittel **nicht**, wenn es trüb oder verfärbt ist oder Partikel enthält.
 - Verwenden Sie die Durchstechflasche **nicht**, wenn sie Risse oder Brüche aufweist.Wenn Sie eines der oben genannten Anzeichen bemerken, entsorgen Sie die Durchstechflasche auf sichere Weise in einem Entsorgungsbehälter für scharfe und spitze Gegenstände (siehe Schritt 43) und wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Aufwärmzeit



- 6 Stellen Sie die Durchstechflasche(n) 30 Minuten lang auf eine saubere, ebene Oberfläche, und zwar **vor direkter Sonneneinstrahlung** geschützt. Dadurch kann das Arzneimittel Raumtemperatur erreichen.
Wenn die Durchstechflasche nicht Raumtemperatur hat, kann das kalte Arzneimittel das Aufziehen und die Injektion erschweren. Es könnte auch Unbehagen verursachen.
 - Beschleunigen Sie den Erwärmungsprozess **nicht** auf irgendeine Weise, wie z. B. Mikrowelle, warmes Wasser oder direktes Sonnenlicht.
 - Entfernen Sie die Kappe der Durchstechflasche **nicht**, bis die Durchstechflasche Raumtemperatur erreicht hat.

Stellen Sie die anderen Materialien bereit



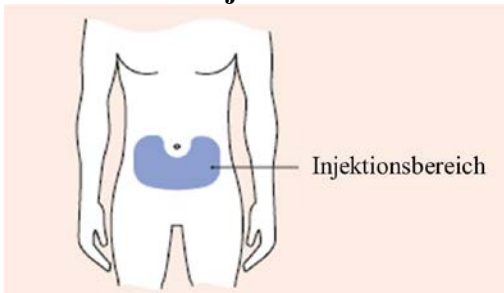
- 7** Nehmen Sie die anderen Materialien zur Hand, während die Durchstechflasche Raumtemperatur erreicht.

Diese Liste gilt für eine einzelne Injektion. Ändern Sie die Anzahl der Materialien entsprechend der Anzahl der Injektionen, die Sie benötigen.

Hinweis: Die Farbe Ihrer Materialien kann von den Abbildungen abweichen.

- 1 Transfernadel
- 1 Injektionsnadel mit Sicherheitsabdeckung
- 1 Spritze
- 2 Alkoholtupfer – 1 für Ihre Haut und 1 für die Durchstechflasche
- 1 steriler Wattepad oder Gazetupfer
- 1 kleines Pflaster
- 1 Entsorgungsbehälter für scharfe und spitze Gegenstände

Wählen Sie die Injektionsstelle

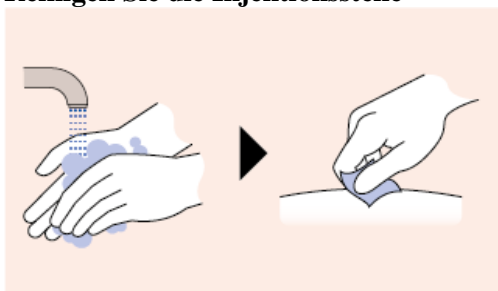


- 8** Piasky darf nur in den Bauchbereich (Abdomen) injiziert werden.

Stellen Sie sicher, dass Sie nicht mehrmals hintereinander in dieselbe Stelle injizieren. Jede Injektion muss mindestens 5 cm von der vorherigen Injektionsstelle entfernt sein.

- **Nicht** in den Arm oder Oberschenkel injizieren.
- **Nicht** in den Bereich von 5 cm um den Bauchnabel herum injizieren.
- **Nicht** in Leberflecken, Narben oder Bereiche injizieren, in denen die Haut empfindlich, geschwollen, gerötet, verhärtet oder verletzt ist.

Reinigen Sie die Injektionsstelle



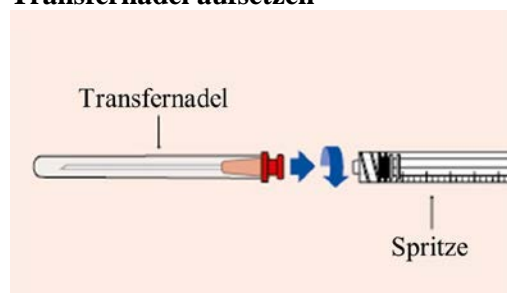
- 9 Waschen Sie Ihre Hände mit Wasser und Seife.
- 10 Wischen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer ab und lassen Sie sie an der Luft trocknen.
 - Berühren Sie den gereinigten Bereich **nicht** und fächern und pusten Sie nicht darauf.

Reinigen Sie die Oberseite der Durchstechflasche



- 11 Entfernen Sie die farbige Kappe von der Durchstechflasche. Werfen Sie die farbige Kappe in den Entsorgungsbehälter für scharfe und spitze Gegenstände (siehe Schritt 43).
- 12 Wischen Sie den Gummistopfen mit dem anderen Alkoholtupfer ab.
 - Berühren Sie den Gummistopfen nach der Reinigung **nicht** mehr.

Transfernadel aufsetzen



- 13 Nehmen Sie die Spritze und die Transfernadel aus der Verpackung.
- 14 Drücken und drehen Sie die Transfernadel, bis sie vollständig auf der Spritze sitzt. Lassen Sie die Nadelschutzkappe auf der Transfernadel.
 - Verwenden Sie **nicht** die Injektionsnadel (mit Sicherheitsabdeckung), um das Arzneimittel aufzuziehen.

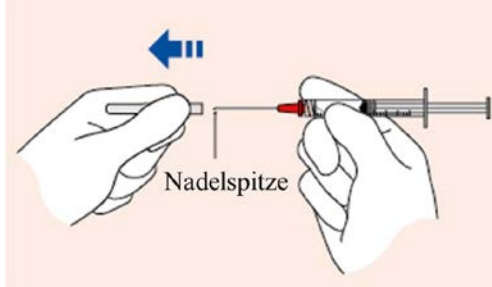
Füllen Sie die Spritze mit Luft



- 15** Ziehen Sie den Spritzenkolben bei aufgesetzter Nadelschutzkappe langsam zurück und ziehen Sie Luft in die Spritze **bis zum 2-ml-Teilstrich auf**.

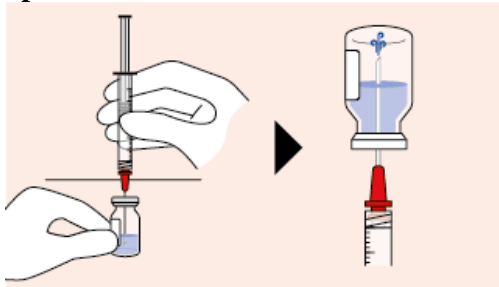
Hinweis: Die Durchstechflasche enthält keine Luft. Die in die Durchstechflasche injizierte Luft erleichtert das Aufziehen des Arzneimittels und verhindert, dass sich der Spritzenkolben bewegt.

Nadelschutzkappe von der Transfernadel abziehen



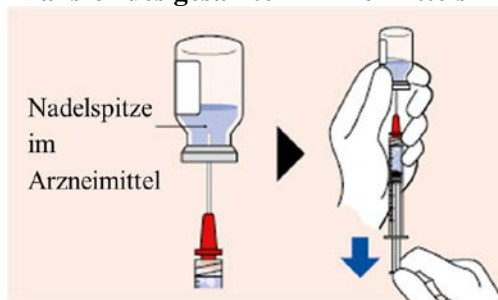
- 16** Halten Sie die Spritze in der Mitte fest und ziehen Sie die Nadelschutzkappe vorsichtig von der Spritze ab.
- 17** Lassen Sie die Nadelschutzkappe auf der ebenen Oberfläche liegen. Sie müssen sie nach dem Aufziehen des Arzneimittels wieder auf die Transfernadel aufsetzen.
- Werfen Sie die Nadelschutzkappe **nicht** weg.
 - Berühren Sie die Transfernadel **nicht** und lassen Sie die Transfernadel nach dem Abnehmen der Schutzkappe keine Oberflächen berühren.

Spritzen Sie die Luft in die Durchstechflasche



- 18** Halten Sie die Durchstechflasche auf der ebenen Oberfläche fest und führen Sie die Transfernadel gerade nach unten in die Mitte des Gummistopfens ein.
- 19** Lassen Sie die Transfernadel in der Durchstechflasche und drehen Sie die Durchstechflasche auf den Kopf.
- 20** Achten Sie darauf, dass sich die Spitze der Transfernadel über dem Arzneimittel befindet.
- 21** Drücken Sie nun den Spritzenkolben herunter, um die Luft in die Durchstechflasche zu injizieren.
- 22** Halten Sie Ihre Finger weiterhin auf den Spritzenkolben gedrückt, damit er sich nicht bewegen kann.
- Injizieren Sie **keine** Luft in das Arzneimittel, da dies zu Luftblasen im Arzneimittel führen würde.

Transfer des gesamten Arzneimittels

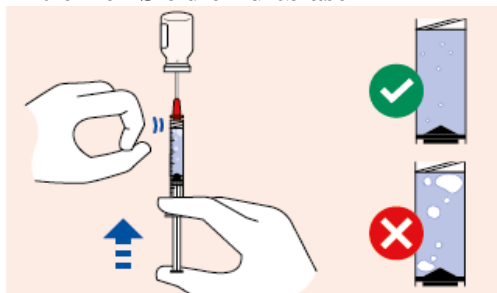


- 23** Schieben Sie die Spitze der Transfernadel nach unten, sodass sie sich innerhalb des Arzneimittels befindet.
- 24** Ziehen Sie den Spritzenkolben langsam zurück, um das **Arzneimittel vollständig in die Spritze** zu überführen.

Achten Sie darauf, dass sich **die Spitze der Transfernadel während des Überführens des Arzneimittels in die Spritze immer im Arzneimittel** befindet. **Möglicherweise müssen Sie die Transfernadel nach unten schieben** oder etwas Luft in die Spritze überführen.

- Ziehen Sie die Transfernadel **nicht** vollständig aus der Durchstechflasche heraus.
- Ziehen Sie den Spritzenkolben **nicht** vollständig aus der Spritze heraus.

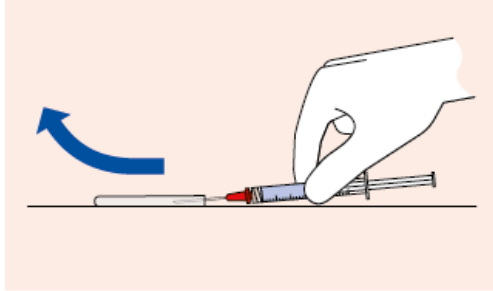
Entfernen Sie die Luftblasen



- 25** Wenn sich Luftblasen oder mit Luft gefüllte Bereiche in der Spritze befinden, klopfen Sie mit dem Finger leicht gegen die Seite der Spritze, bis die Luftblasen in der Spritze nach oben steigen.
- 26** Drücken Sie den Spritzenkolben langsam nach oben, um die Luftblasen zurück in die Durchstechflasche zu drücken.

Wenn Sie etwas Arzneimittel in die Durchstechflasche drücken, ziehen Sie den Spritzenkolben langsam zurück (diesmal langsamer), um das gesamte Arzneimittel aus der Durchstechflasche herauszuziehen (siehe Schritte 23 und 24).

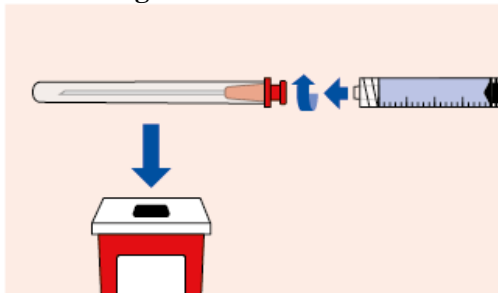
Erneutes Aufsetzen der Nadelschutzkappe auf die Transferrnadel



- 27 Entfernen Sie die Spritze aus der Durchstechflasche.
- 28 Schieben Sie die Transfernadel **mit nur einer Hand** in die Nadelschutzkappe, die auf der ebenen Oberfläche liegt.
- 29 Wenn die Transfernadel abgedeckt ist, heben Sie die Spritze an und drücken Sie die Nadelschutzkappe bis zum Anschlag auf die Transfernadel.
- Halten Sie die Nadelschutzkappe **nicht** mit den Fingern fest, während Sie die Transfernadel hineinschieben.

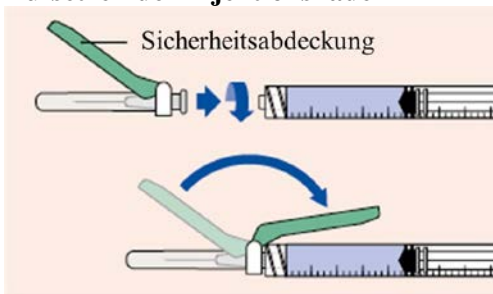
Warnung: Verwenden Sie die Transfernadel **nicht** zur Injektion des Arzneimittels. Die Transfernadel ist zu groß für die Injektion des Arzneimittels.

Entfernung der Transfernadel



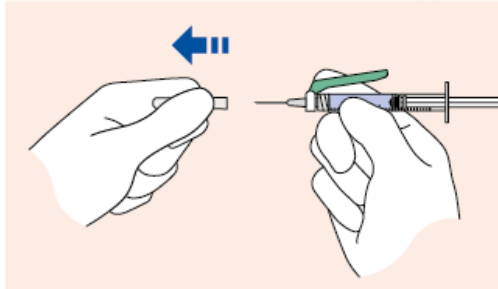
- 30** Halten Sie die Spritze fest und drehen Sie die Transfernadel, um sie abzunehmen.
- 31** Entsorgen Sie die Transfernadel in einem Entsorgungsbehälter für scharfe und spitze Gegenstände (siehe Schritt 43).
- Berühren Sie die Spitze der Spritze **nicht**, nachdem die Transfernadel entfernt wurde.

Aufsetzen der Injektionsnadel



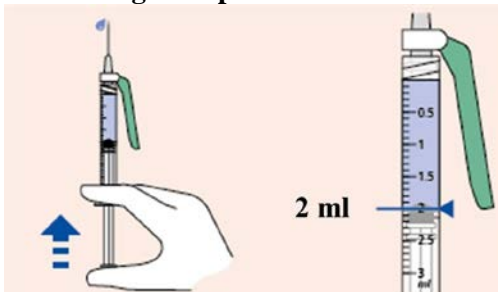
- 32 Nehmen Sie die Injektionsnadel aus der Verpackung.
- 33 Drücken und drehen Sie die Injektionsnadel, bis sie vollständig auf der Spritze sitzt.
- 34 Klappen Sie die Sicherheitsabdeckung wie in der Abbildung oben gezeigt zur Spritze hin zurück.

Entfernen Sie die Nadelschutzkappe von der Injektionsnadel



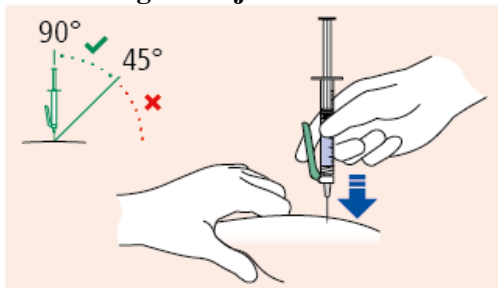
- 35 Halten Sie die Spritze in der Mitte und ziehen Sie die Nadelschutzkappe vorsichtig von der Spritze ab.
 - Die Nadelschutzkappe beim Ziehen **nicht** drehen oder biegen.
 - Berühren Sie die Injektionsnadel **nicht** und lassen Sie diese nach Abnahme der Nadelschutzkappe mit nichts in Berührung kommen.
 - Setzen Sie die Nadelschutzkappe nach dem Abnehmen **nicht** wieder auf, da dies die Injektionsnadel beschädigen kann.
 - Sie dürfen die Spritze **nicht** benutzen, wenn sie zu Boden gefallen oder beschädigt ist.

Einstellung des Spritzenkolbens



- 36 Drücken Sie den Spritzenkolben langsam bis zum 2-ml-Teilstrich.

Einführung der Injektionsnadel

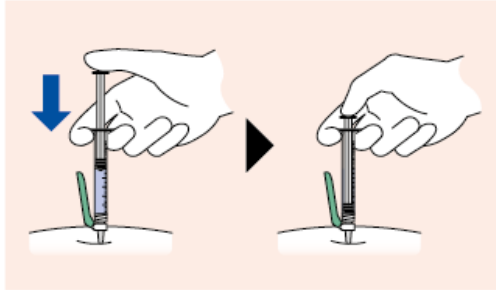


- 37 Drücken Sie mit einer Hand den gereinigten Hautbereich zusammen.
- 38 Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze in ihrer Mitte in einem Winkel zwischen 45° und 90° zur Haut.

39 Stechen Sie die Injektionsnadel mit einer schnellen Bewegung vollständig in die Hautfalte ein.

- Halten oder drücken Sie den Spritzenkolben **nicht**, während Sie die Injektionsnadel einführen.

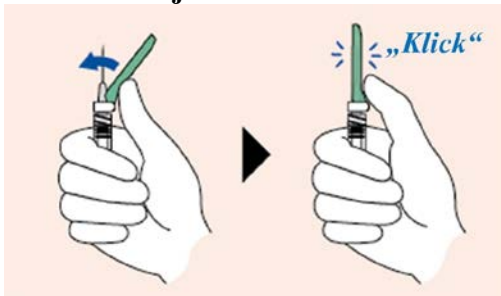
Injizieren Sie das Arzneimittel



40 Drücken Sie den Spritzenkolben langsam bis zum Anschlag hinein, um das gesamte Arzneimittel zu injizieren.

41 Lassen Sie die zusammengedrückte Haut los und ziehen Sie die Injektionsnadel heraus.

Schutz der Injektionsnadel



42 Drücken Sie nach der Injektion mit dem Daumen die Sicherheitsabdeckung über die Nadel, **bis Sie einen „Klick“ hören oder fühlen**. Wenn Sie keinen „Klick“ hören, achten Sie darauf, dass die Nadel vollständig von der Sicherheitsabdeckung bedeckt ist.

- Setzen Sie die Nadelschutzkappe **nicht** wieder auf die Nadel auf.
- Verwenden Sie **nicht** beide Hände, um die Nadel abzudecken.
- Ziehen Sie die Nadel **nicht** aus der Spritze.

Entsorgen Sie die Spritze und die Durchstechflasche



43 Entsorgen Sie Ihre gebrauchte(n) Piasky Durchstechflasche(n), Spritze(n), Nadeln und das übrig gebliebene Material direkt nach der Anwendung in einem Entsorgungsbehälter für scharfe und spitze Gegenstände.

- Entsorgen Sie Nadeln, Spritze(n) und Durchstechflasche(n) **nicht** im Haushaltsabfall.
- Versuchen Sie **nicht**, die Spritze(n) zu zerlegen.

Überprüfen Sie die Injektionsstelle



44 An der Injektionsstelle kann sich eine kleine Menge Blut oder Arzneimittel befinden.

Sie können einen Wattepad oder Gazetupfer darauf drücken, bis die Blutung aufhört. Falls erforderlich, bedecken Sie die Injektionsstelle mit einem kleinen Pflaster. Wenn die Blutung nicht aufhört, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Ihre Injektion ist nun abgeschlossen.

- Reiben oder massieren Sie die Injektionsstelle **nicht**.

Zweite oder dritte Injektionen

Wenn die verordnete Dosis 2 oder 3 Injektionen nacheinander beträgt, beginnen Sie wieder bei Schritt 8 mit einer anderen Piasky Durchstechflasche und neuen Materialien. Für eine vollständige Dosis benötigen Sie möglicherweise bis zu 3 Durchstechflaschen. Stellen Sie sicher, dass die nächste Injektion nicht an der gleichen Stelle erfolgt, die Sie bereits verwendet haben.

Entsorgung von Spritze(n) und Durchstechflasche(n)



Entsorgen Sie Arzneimittel **nicht** im Abwasser oder Haushaltsabfall.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

Wenn das Behältnis voll ist, stellen Sie sicher, dass Sie es gemäß den Anweisungen Ihres Arztes, des medizinischen Fachpersonals oder Ihres Apothekers entsorgen.