

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Piasky 340 mg solución inyectable y para perfusión

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 2 ml contiene 340 mg de crovalimab.

Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 170 mg de crovalimab.

Crovalimab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión (inyección/perfusión).

Solución de transparente a muy opalescente y de casi incolora a amarillo parduzco. La solución tiene un pH de aproximadamente 5,8 y una osmolalidad de aproximadamente 297 mOsm/kg.

4 DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Piasky en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 12 años con un peso igual o superior a 40 kg con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN):

- en pacientes con hemólisis con síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad.
- en pacientes clínicamente estables tras haber sido tratados con un inhibidor del componente 5 (C5) del complemento durante al menos los últimos 6 meses.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos hematológicos.

Posología

La pauta posológica recomendada consiste en una dosis de carga administrada mediante perfusión intravenosa (el día 1), seguida de otras cuatro dosis de carga semanales administradas mediante inyección subcutánea (los días 2, 8, 15 y 22). La dosis de mantenimiento comienza el día 29 y se administra cada 4 semanas mediante inyección subcutánea. Las dosis administradas se basan en el peso corporal del paciente, tal como se muestra en la Tabla 1.

En los pacientes que cambian de recibir un tratamiento con otro inhibidor del complemento a recibir este tratamiento, la primera dosis de carga intravenosa de Piasky se debe administrar en el momento de

la siguiente administración programada del inhibidor del complemento (ver sección 4.4 para información adicional relacionada con el cambio del tratamiento con un inhibidor del componente 5 del complemento [C5] a otro). La administración de las dosis siguientes de carga y de mantenimiento de Piasky se realizarán por vía subcutánea siguiendo la pauta que se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Pauta posológica de Piasky en función del peso corporal

Peso corporal	≥40 kg a <100 kg	≥100 kg
Dosis de carga		
Día 1	1 000 mg (vía intravenosa)	1 500 mg (vía intravenosa)
Días 2, 8, 15 y 22	340 mg (vía subcutánea)	340 mg (vía subcutánea)
Dosis de mantenimiento		
Día 29 y Q4W ^a a partir de entonces	680 mg (vía subcutánea)	1 020 mg (vía subcutánea)

^a Q4W= cada 4 semanas

La pauta posológica puede variar ocasionalmente con un margen de 2 días con respecto al día de administración programado (a excepción de los días 1 y 2). Si esto ocurre, la dosis posterior se debe administrar de acuerdo con el calendario habitual.

Duración del tratamiento

Piasky está destinado para el tratamiento a largo plazo a menos que la retirada del tratamiento con este medicamento esté clínicamente indicada (ver sección 4.4).

Dosis omitidas o retrasos de dosis

Si se omite parte de una dosis o una dosis programada completa de Piasky, se administrará la dosis omitida o el resto de la dosis programada lo antes posible antes del día de la siguiente dosis programada. La dosis siguiente se debe administrar el día de administración programado habitual. No se deben administrar dos dosis ni una dosis superior a la prescrita el mismo día para compensar la dosis omitida.

Ajustes de dosis

Se debe modificar la dosis de mantenimiento si se produce un cambio del 10 % o más en el peso corporal del paciente y éste llega a ser sistemáticamente superior o inferior a 100 kg durante el tratamiento (ver la Tabla 1 para la dosis recomendada). En consecuencia, el peso corporal del paciente se debe controlar periódicamente y de forma continuada, según proceda.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años de edad, aunque la experiencia en estudios clínicos con crovalimab en pacientes de edad avanzada es limitada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Crovalimab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, y no se pueden realizar recomendaciones de posología (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se requiere un ajuste de dosis de crovalimab en pacientes pediátricos a partir de 12 años con un peso corporal ≥ 40 kg. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de crovalimab en niños menores de 12 años de edad ni en niños con un peso corporal < 40 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

Piasky se administra en forma de perfusión intravenosa (primera dosis) e inyección subcutánea (dosis posteriores).

Administración intravenosa

Piasky se debe preparar para administración intravenosa utilizando una técnica aséptica adecuada. Un profesional sanitario debe diluir y administrar Piasky mediante perfusión intravenosa durante 60 ± 10 minutos (1 000 mg) o durante 90 ± 10 minutos (1 500 mg). Piasky no se debe administrar mediante perfusión rápida o bolo intravenoso.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión, se puede reducir la velocidad de administración o interrumpir la perfusión de crovalimab. Se debe interrumpir inmediatamente la perfusión si el paciente experimenta una reacción de hipersensibilidad grave (ver sección 4.4).

Administración subcutánea

Piasky se debe utilizar sin diluir y se debe preparar utilizando una técnica aséptica adecuada. Se recomienda inyectar Piasky en el abdomen. Se debe alternar el lugar de inyección en el abdomen para cada inyección. Nunca se deben administrar las inyecciones en lunares, cicatrices ni zonas en las que la piel esté sensible, amoratada, enrojecida, dura o dañada.

Administración por el paciente y/o el cuidador

Tras haber recibido una formación adecuada en la técnica de inyección subcutánea, el paciente puede autoadministrarse Piasky o el cuidador puede administrar Piasky sin supervisión por parte de un profesional sanitario si el médico responsable del tratamiento lo considera adecuado.

Al final del prospecto se facilitan instrucciones detalladas para la administración de Piasky.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con infección no resuelta por *Neisseria meningitidis*.
- Pacientes que actualmente no están vacunados contra *Neisseria meningitidis*, a menos que reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infección meningocócica grave

Debido a su mecanismo de acción, el uso de crovalimab puede incrementar la susceptibilidad del paciente a contraer infecciones meningocócicas (septicemia y/o meningitis). Se han notificado casos graves o mortales de infecciones meningocócicas/sepsis en pacientes tratados con inhibidores del complemento terminal, siendo éste un efecto de clase conocido.

La infección meningocócica puede volverse rápidamente potencialmente mortal o mortal si no se detecta y se trata a tiempo. Para reducir el riesgo de infección, todos los pacientes deben ser vacunados con una vacuna meningocócica tetravalente al menos 2 semanas antes de recibir la primera dosis de crovalimab. Si está indicado el tratamiento inmediato con crovalimab en un paciente no vacunado, se debe administrar la vacuna necesaria lo antes posible, y los pacientes deben recibir antibióticos profilácticos desde el momento en que inician el tratamiento con crovalimab hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda administrar vacunas contra los serogrupos A, C, Y, W y B, siempre que estén disponibles, para prevenir infecciones por los serogrupos meningocócicos patógenos habituales. Las vacunas de los pacientes deben mantenerse al día en conformidad con las directrices locales vigentes de vacunación. Si el paciente está cambiando de recibir tratamiento con otro inhibidor del complemento terminal a recibir este tratamiento, los médicos deben verificar que su vacunación meningocócica está al día de acuerdo con las directrices locales de vacunación. La vacunación puede activar aún más el sistema del complemento. En consecuencia, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluida la HPN, pueden experimentar un empeoramiento transitorio de los signos y síntomas de la enfermedad subyacente, como hemólisis. Por lo tanto, es preciso vigilar cuidadosamente a los pacientes por si presentan síntomas de la enfermedad tras la vacunación recomendada.

La vacunación puede no ser suficiente para prevenir una infección meningocócica. Se debe considerar la posibilidad de instaurar una profilaxis antibacteriana en conformidad con las directrices locales. Es preciso hacer un seguimiento de todos los pacientes para detectar signos tempranos de infección meningocócica, evaluarlos inmediatamente si se sospecha una infección y tratarlos con antibióticos adecuados en caso necesario. Se debe informar a los pacientes sobre estos signos y síntomas, así como los pasos a seguir para solicitar atención médica de inmediato. Los médicos deben comentar los beneficios y riesgos del tratamiento con Piasky con los pacientes y proporcionarles una guía para el paciente y/o el cuidador y una tarjeta del paciente (ver abajo, “Materiales informativos”). Tal y como se instruye en los recordatorios anuales, los profesionales sanitarios deben asegurar que las vacunaciones del paciente están al día.

Otras infecciones sistémicas

Debido a su mecanismo de acción, crovalimab se debe administrar con precaución a pacientes con infecciones sistémicas activas. Los pacientes pueden ser más propensos a contraer infecciones, especialmente por *Neisseria* spp. y otras bacterias encapsuladas. Se deben administrar las vacunas para la prevención de infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) en conformidad con las directrices locales.

Si las directrices locales requieren la vacunación para la prevención de infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib), el paciente debe ser vacunado al menos 2 semanas antes de recibir la primera dosis de crovalimab. Si está indicado el tratamiento inmediato con crovalimab en un paciente no vacunado, se debe administrar la vacuna necesaria lo antes posible y los pacientes deben recibir antibióticos profilácticos desde el momento en que inician el tratamiento

con crovalimab hasta 2 semanas después de la vacunación o de acuerdo con la práctica clínica habitual local, lo que suponga más tiempo.

Si se administra Piasky a pacientes con infecciones sistémicas activas, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de empeoramiento de la infección. Se excluyó a los pacientes de los estudios clínicos con crovalimab si habían tenido cualquier infección sistémica activa bacteriana, vírica o por hongos en los 14 días previos al inicio del tratamiento.

Se debe facilitar a los pacientes la información del prospecto para que conozcan mejor los signos y síntomas de posibles infecciones graves.

Reacciones de tipo III mediadas por inmunocomplejos

En los pacientes que cambian de recibir un inhibidor del complemento a otro se produce una formación de complejos inmunes que se unen a diferentes epítomos (ver sección 4.5). En algunos pacientes, la formación de estos complejos puede dar lugar a hipersensibilidad de tipo III mediada por inmunocomplejos, también denominadas reacciones de tipo III mediadas por inmunocomplejos. Los pacientes que nunca antes han recibido tratamiento con un inhibidor de C5 o los pacientes en los que se ha eliminado del organismo el tratamiento previo con un inhibidor de C5 (es decir, han transcurrido al menos 5,5 semividas del tratamiento anterior desde la última dosis) no corren el riesgo de reacciones de tipo III mediadas por inmunocomplejos. En los estudios clínicos con crovalimab se notificaron acontecimientos adversos de reacciones de tipo III mediadas por inmunocomplejos (ver sección 4.8).

Los signos y síntomas de las reacciones de tipo III mediadas por inmunocomplejos observadas en los estudios clínicos fueron artralgia y otros trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, erupción y otros trastornos de la piel y tejido subcutáneo, pirexia, astenia/fatiga, malestar gastrointestinal, cefalea y neuropatía axonal. Las reacciones de tipo III mediadas por inmunocomplejos también pueden manifestarse como anomalías renales, sin embargo, no se observaron durante los estudios clínicos con crovalimab.

En base al tiempo transcurrido hasta la aparición de reacciones de tipo III mediadas por inmunocomplejos observadas en los estudios clínicos, se recomienda vigilar a los pacientes durante los primeros 30 días tras el cambio de eculizumab o ravulizumab a crovalimab (o viceversa) para detectar la aparición de síntomas de reacciones de tipo III mediadas por inmunocomplejos. En caso de reacciones de tipo III mediadas por inmunocomplejos leves o moderadas, se puede considerar un tratamiento sintomático (por ejemplo, corticoesteroides tópicos, antihistamínicos, antipiréticos y/o analgésicos). En caso de reacciones graves, se puede iniciar un tratamiento con corticoesteroides por vía oral o parenteral y reducirlo de forma gradual según esté indicado desde el punto de vista clínico.

Reacciones relacionadas con la perfusión y la inyección

La administración de crovalimab puede provocar reacciones relacionadas con la perfusión o reacciones sistémicas relacionadas con la inyección, dependiendo del método de administración. Estas pueden incluir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia), pero también otros síntomas como cefalea o dolor muscular.

Si se produce una reacción grave relacionada con la perfusión tras la administración intravenosa de Piasky, se debe interrumpir el tratamiento y administrar un tratamiento médico adecuado. En caso de reacción grave relacionada con la inyección tras la administración subcutánea o de cualquier incidencia de reacción alérgica grave tras la administración intravenosa o subcutánea, los pacientes y/o los cuidadores deben buscar atención médica inmediata y se debe administrar un tratamiento médico adecuado. Los pacientes deben confirmar con su profesional sanitario si pueden continuar el tratamiento con Piasky.

Hemólisis grave tras la interrupción del tratamiento en pacientes con HPN

En caso de que se interrumpa el tratamiento con Piasky, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes que no cambian a recibir otro tratamiento para la HPN para detectar signos y síntomas de hemólisis intravascular grave, que se identifica por el desarrollo de concentraciones elevadas de lactato deshidrogenasa (LDH), junto con una disminución repentina del tamaño del clon de HPN o de la hemoglobina, o la reaparición de síntomas como fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, sensación de falta de aire (disnea), acontecimientos adversos vasculares mayores (incluida trombosis), disfagia o disfunción eréctil. Si se producen signos y síntomas de hemólisis tras la interrupción, lo que incluye concentraciones elevadas de LDH, se debe considerar la reanudación de un tratamiento adecuado.

Inmunogenicidad que conlleva a la pérdida de exposición y de eficacia

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos antifármaco (AAF) que pueden interferir con la exposición a crovalimab. La aparición de AAF puede dar lugar a la pérdida de exposición a crovalimab, lo que a su vez puede dar lugar a la pérdida de eficacia de crovalimab. Se ha observado una pérdida de eficacia y de exposición como consecuencia del desarrollo de AAF en pacientes tratados con crovalimab en estudios clínicos. Se debe vigilar de forma rutinaria a los pacientes para detectar signos clínicos de pérdida de exposición y de eficacia, incluida la hemólisis intravascular grave. En caso de hemólisis intravascular grave que persiste a pesar de cumplir con el tratamiento con crovalimab, se debe evaluar de inmediato a los pacientes para determinar la etiología, y se debe considerar la posibilidad del desarrollo de AAF que conlleva a la pérdida de exposición y de eficacia. Se debe realizar una evaluación de los beneficios frente a los riesgos del tratamiento continuado con crovalimab y considerar el cambio a un tratamiento alternativo. Se aconsejará a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata si el paciente presenta signos de empeoramiento de la HPN. Ver las secciones 4.8 y 5.1.

Materiales informativos

Todos los profesionales sanitarios que puedan prescribir, utilizar o supervisar la administración de Piasky se deben asegurar de que han recibido y están familiarizados con la guía para profesionales sanitarios. Los profesionales sanitarios recibirán un recordatorio anual para garantizar que las vacunas de los pacientes se mantengan actualizadas. Los médicos prescriptores deben explicar y comentar los beneficios y riesgos del tratamiento con Piasky con el paciente y/o sus cuidadores, y asegurarse de que se proporcionan la guía para el paciente/cuidador y la tarjeta del paciente.

Los profesionales sanitarios deben indicar a los pacientes y/o a sus cuidadores que lleven siempre consigo la tarjeta del paciente con información sobre los signos y síntomas clave de las infecciones meningocócicas y las reacciones alérgicas graves, y que busquen atención médica urgente si experimentan síntomas de infecciones meningocócicas y/o reacciones alérgicas graves.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Crovalimab y otros inhibidores de C5 se unen a epítomos diferentes de C5 de modo que, cuando ambos están presentes en la circulación, se pueden formar inmunocomplejos integrados por los anticuerpos unidos por C5. Estos inmunocomplejos, también denominados complejos fármaco-diana-fármaco (CFDF), pueden estar integrados por una o más unidades de C5 unidas tanto a crovalimab como a otro inhibidor de C5, y se espera que se eliminen en aproximadamente 8 semanas (en el caso de eculizumab). Los inmunocomplejos se pueden eliminar tras un periodo de tiempo más prolongado en el caso de los pacientes que previamente recibían un inhibidor de C5 con una semivida prolongada, como ravulizumab. En algunos pacientes, la formación de estos complejos da lugar a reacciones de tipo III mediadas por inmunocomplejos (ver las secciones 4.4 y 4.8). En los pacientes que cambian de recibir tratamiento con otro inhibidor de C5, se observa un aumento transitorio del aclaramiento debido a la formación de inmunocomplejos, lo que resulta en una eliminación más rápida de crovalimab. Sin embargo, este aumento transitorio del aclaramiento no tiene trascendencia clínica y no requiere un ajuste de la dosis en pacientes que cambian de recibir un inhibidor de C5 a otro.

No se han realizado estudios de interacciones específicos.

No se espera que crovalimab muestre interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos que interfieren con las enzimas metabolizadoras del citocromo P450 (CYP), ya que las vías de aclaramiento de las inmunoglobulinas G (IgG) son distintas de las vías de aclaramiento de los de moléculas pequeñas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de crovalimab en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Es sabido que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria después del primer trimestre del embarazo. Basado en su mecanismo de acción, crovalimab puede causar potencialmente la inhibición del complemento terminal en la circulación fetal.

Por tanto, se puede considerar el uso de Piasky en mujeres embarazadas si el estado clínico de la mujer requiere tratamiento con crovalimab.

Lactancia

Se desconoce si crovalimab se excreta en la leche materna humana. Es sabido que la IgG1 humana se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo para el niño lactante.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento con Piasky tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre el efecto de crovalimab en la fertilidad humana. Los datos en animales procedentes de estudios de toxicidad a dosis repetidas no mostraron ningún efecto en los órganos reproductores de machos o hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Piasky sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron hipersensibilidad de tipo III mediada por inmunocomplejos (18,9 % de los pacientes que cambiaron de recibir tratamiento con otro inhibidor de C5 a recibir tratamiento con crovalimab), infección del tracto respiratorio alto (18,6 %), pirexia (13,5 %), cefalea (10,9 %) y reacciones relacionadas con la perfusión (10,2 %). Las reacciones adversas graves observadas con más frecuencia fueron hipersensibilidad de tipo III mediada por inmunocomplejos (4,0 % de los pacientes que cambiaron de recibir tratamiento con otro inhibidor de C5 a recibir tratamiento con crovalimab) y neumonía (1,5 %).

Los resultados de seguridad derivados de los 44 pacientes en el estudio COMPOSER, en el que la mediana de la duración del tratamiento fue de 4,69 años (intervalo: 0,4-6,3 años), no revelaron ningún problema de seguridad adicional asociado al uso de crovalimab a largo plazo.

Tabla de reacciones adversas

Se evaluó la seguridad de crovalimab en pacientes con HPN en tres estudios de fase III, COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311) y COMMODORE 1 (BO42161), y en un estudio de fase I/II (COMPOSER, BP39144).

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas que se han notificado en relación con el uso de crovalimab en un análisis conjunto de 393 pacientes incluidos en los estudios fase III, a menos que se indique lo contrario. La mediana de duración del tratamiento con crovalimab según el análisis conjunto de 393 pacientes fue de 64 semanas (intervalo: 0,1-136,4 semanas).

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. La correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas observadas en pacientes tratados con Piasky

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas (MedDRA)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio alto	Muy frecuentes
	Neumonía	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio	
	Infección del tracto urinario	
	Nasofaringitis	
	Sepsis	Poco frecuentes
	Shock séptico	
	Bacteriemia	
	Pielonefritis	
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad de tipo III mediada por inmunocomplejos *	Muy frecuentes
	Hipersensibilidad	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuentes
	Diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Muy frecuentes
	Astenia	Frecuentes
	Fatiga	
	Reacción en la zona de inyección	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la inyección	Frecuentes

* La hipersensibilidad de tipo III mediada por inmunocomplejos (también denominada reacción de tipo III mediada por inmunocomplejos) se limita a los pacientes que cambian de recibir otro inhibidor

de C5 a recibir crovalimab, o de crovalimab a otro inhibidor de C5. Se ha notificado la frecuencia de reacciones de tipo III mediadas por inmunocomplejos en un subgrupo de N = 201 pacientes que cambiaron de recibir tratamiento con otro inhibidor de C5 a recibir crovalimab, y se calcularon las tasas de incidencia utilizando estos N = 201 pacientes como denominador. Véase a continuación.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de tipo III mediadas por inmunocomplejos (ver las secciones 4.4 y 4.5)

En los estudios de fase III, el 19,4 % (39 de 201) de los pacientes que cambiaron de recibir tratamiento con eculizumab o ravulizumab a recibir crovalimab experimentaron una reacción de tipo III mediada por inmunocomplejos (notificada como hipersensibilidad de tipo III mediada por inmunocomplejos). De estos 39 pacientes, 2 experimentaron una segunda reacción de tipo III mediada por inmunocomplejos después de suspender el tratamiento con crovalimab y cambiar a recibir ravulizumab. Los signos y síntomas notificados con más frecuencia fueron artralgia y erupción, y otros síntomas notificados incluyeron pirexia, cefalea, mialgia, dolor abdominal, astenia/fatiga y neuropatía axonal. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de una reacción de tipo III mediada por inmunocomplejos en los pacientes que cambiaron de recibir tratamiento con eculizumab o ravulizumab a recibir tratamiento con crovalimab fue de 1,6 semanas (intervalo: 0,7-4,4 semanas); un 5,1 % de los pacientes (2 de 39) experimentaron una reacción de tipo III mediada por inmunocomplejos con un tiempo de aparición superior a 4 semanas. La mayoría de las reacciones por inmunocomplejos de tipo III fueron transitorias, con una mediana de duración de 1,7 semanas (intervalo: 0,4-34,1 semanas). La mayoría de los pacientes experimentaron un acontecimiento de grado 1 o 2 (23 de 39 pacientes), y un 8 % (16 de 39) de los pacientes tratados con crovalimab que previamente habían recibido eculizumab o ravulizumab experimentaron acontecimientos de grado 3. La mayoría de los acontecimientos se resolvieron sin necesidad de modificar el tratamiento del estudio con crovalimab.

En el estudio COMPOSER, de los 26 pacientes que cambiaron de recibir tratamiento con eculizumab a recibir crovalimab, 2 pacientes notificaron 1 acontecimiento adverso de reacción de tipo III mediada por inmunocomplejo cada uno. Estos acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada y no graves. Otro paciente desarrolló una reacción de tipo III mediada por inmunocomplejos leve después de interrumpir el tratamiento con crovalimab y cambiar a recibir un inhibidor de C5 diferente.

Inmunogenicidad

Se evaluó el estado de AAF en 392 pacientes en dos estudios aleatorizados de fase III (COMMODORE 1 y COMMODORE 2) y un estudio de fase III de un solo grupo (COMMODORE 3). De estos 392 pacientes, 118 (30,1 %) dieron positivo para AAF. No se observaron diferencias en las tasas de reacciones adversas típicamente asociadas con inmunogenicidad (como reacciones relacionadas con la perfusión, reacciones en el lugar de la inyección, o hipersensibilidad) entre los pacientes positivos y negativos para AAF (ver sección 5.1).

Inmunogenicidad que conlleva a la pérdida de exposición y de eficacia

Los pacientes pueden desarrollar AAF que pueden interferir en la exposición a crovalimab. De los 392 pacientes evaluados para presencia o ausencia de AAF, se observó una pérdida parcial o completa de exposición asociada a la aparición de AAF en 23 pacientes (5,9 %); de estos, 17 (4,3 %) presentaron una pérdida de actividad farmacológica que coincidió con una pérdida de exposición y con una pérdida de eficacia, que se manifestó como una pérdida duradera del control de hemólisis en 7 pacientes (1,8 %).

En caso de signos clínicos de pérdida de eficacia, se requiere una evaluación inmediata por parte de un profesional sanitario (ver sección 4.4).

Reacciones relacionadas con la perfusión y la inyección

En los estudios de fase III, un 10,2 % de los pacientes tratados con crovalimab experimentaron reacciones relacionadas con la perfusión. Los signos y síntomas notificados con más frecuencia fueron cefalea (7,1 %), erupción (0,8 %), mareo (0,8 %), dolor abdominal (0,5 %), eritema (0,5 %), náuseas (0,5 %), pirexia (0,5 %) y parestesia (0,3 %). Todos los acontecimientos notificados fueron de grado 1-2.

En los estudios de fase III, un 8,4 % de los pacientes tratados con crovalimab experimentaron reacciones relacionadas con la inyección. Los signos y síntomas notificados con más frecuencia fueron cefalea (2,5 %), eritema en la zona de inyección (1,0 %), dolor en la zona de inyección (1,0 %) y erupción en la zona de inyección (1,0 %). La mayoría de los acontecimientos fueron de grado 1-2.

Infecciones por bacterias encapsuladas

Basado en su mecanismo de acción, el uso de crovalimab puede incrementar el riesgo de padecer infecciones, en particular infecciones por bacterias encapsuladas, incluidas *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipos A, C, W, Y y B, y *Haemophilus influenzae* (ver sección 4.4).

En los estudios de fase III, las infecciones por bacterias encapsuladas notificadas fueron infección por *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (sin especificar), *Haemophilus influenzae* y *Neisseria subflava*. Esta última provocó un acontecimiento adverso de bacteriemia en un paciente.

Población pediátrica

El perfil de seguridad en 12 pacientes pediátricos (de 13 a 17 años de edad) con HPN y un peso corporal ≥ 40 kg incluidos en los estudios COMMODORE 1, COMMODORE 2 y COMMODORE 3 fue similar al observado en pacientes adultos con HPN. Las reacciones adversas asociadas con crovalimab notificadas en pacientes pediátricos con HPN fueron infección del tracto respiratorio alto (16,7 %), infección del tracto urinario (16,7 %), fatiga (16,7 %), pirexia (16,7 %), cefalea (8,3 %), reacción relacionada con la perfusión (8,3 %) y reacción relacionada con la inyección (8,3 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas, y se debe instaurar un tratamiento sintomático adecuado.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores del complemento, código ATC: L04AJ07

Mecanismo de acción

Crovalimab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante inmunoglobulina G1(IgG1) que se une de forma específica y con gran afinidad al componente 5 (C5) del sistema del complemento, de modo que inhibe su escisión en C5a y C5b, lo que impide la formación del complejo de ataque a la

membrana (MAC). Crovalimab inhibe la actividad del complemento terminal. En pacientes con HPN, crovalimab inhibe la hemólisis intravascular mediada por el complemento terminal.

Efectos farmacodinámicos

En estudios clínicos en pacientes con HPN, se observó inhibición de la actividad del complemento terminal dependiente de la concentración tras el tratamiento con crovalimab. Se logró inhibir la actividad del complemento terminal (CH50 determinada mediante inmunoensayo basado en liposomas [LIA]) inmediatamente al final de la perfusión inicial de crovalimab y, en general, se mantuvo durante todo el tratamiento con crovalimab. De igual modo, las concentraciones medias de C5 libre disminuyeron hasta niveles bajos ($< 0,0001$ g/l) en comparación con el valor inicial y se mantuvieron bajas durante todo el periodo de tratamiento.

Las concentraciones de C5 libre y CH50 fueron similares en los pacientes pediátricos y los pacientes adultos tratados con crovalimab.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la seguridad y la eficacia de crovalimab en pacientes con HPN en un estudio de fase III de no inferioridad (COMMODORE 2, BO42162), y fue soportada por la evidencia clínica de dos estudios de fase III adicionales (COMMODORE 3, YO42311 y COMMODORE 1, BO42161).

En todos los estudios de fase III, los pacientes debían haber sido vacunados contra *Neisseria meningitidis* bien en los 3 años previos al inicio del tratamiento o en los 7 días después del inicio del tratamiento con crovalimab. Los pacientes vacunados en las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con crovalimab o después del inicio del tratamiento del estudio recibieron antibióticos profilácticos adecuados desde el momento en que comenzaron el tratamiento con Piasky hasta al menos 2 semanas después de la vacunación (ver sección 4.4 para las advertencias y precauciones relacionadas con infecciones meningocócicas graves). Se excluyó a los pacientes con antecedentes de infección por *Neisseria meningitidis* en los 6 meses previos a la selección y hasta el momento de la primera administración del fármaco del estudio.

También se excluyó a los pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de médula ósea.

En los estudios de fase III se administró crovalimab de acuerdo con la dosis recomendada que se describe en la sección 4.2. Se permitieron dosis de rescate de 340 mg de crovalimab administradas por vía intravenosa, según el criterio de los investigadores, si el paciente experimentaba signos y síntomas de HPN; sin embargo, estos estudios no se diseñaron para evaluar el efecto de la administración de dosis de rescate sobre la eficacia de crovalimab. Se administró eculizumab de acuerdo con la ficha técnica local, o si se trataba de un país sin acceso a eculizumab comercial (COMMODORE 2), se administró eculizumab en dosis de 600 mg por vía intravenosa una vez a la semana durante las primeras 4 semanas, seguido de 900 mg cada 2 semanas. No se permitieron dosis de rescate de eculizumab durante el estudio.

Los estudios de fase III consistieron en un periodo de tratamiento principal de 24 semanas, después del cual los pacientes tuvieron la opción de continuar/cambiar a recibir crovalimab en un periodo de extensión.

Estudio en pacientes con HPN no tratados previamente con inhibidores del complemento

COMMODORE 2 (Estudio BO42162)

El estudio COMMODORE 2 fue un estudio clínico multicéntrico de fase III, aleatorizado, abierto y comparativo con tratamiento activo, diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de crovalimab frente a eculizumab en pacientes con HPN no tratados previamente con inhibidores del complemento. Se aleatorizó a 204 pacientes (peso corporal ≥ 40 kg) en una proporción 2:1 para recibir crovalimab (n=135) o eculizumab (n=69). En el estudio se incluyó además a 6 pacientes pediátricos

(edad <18 años y peso corporal ≥ 40 kg) en un grupo descriptivo para recibir crovalimab (ver sección 5.1). Los pacientes elegibles tenían actividad elevada de la enfermedad en el momento de la selección, demostrada por una concentración de LDH ≥ 2 x el límite superior de la normalidad (LSN) y por la presencia de uno o más signos o síntomas relacionados con HPN en los últimos 3 meses: fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, falta de aire (disnea), anemia (hemoglobina <10 g/dl), antecedentes de acontecimiento adverso vascular mayor (incluida trombosis), disfagia o disfunción eréctil; o antecedentes de transfusión de concentrado de hematíes (CH) debido a HPN.

La aleatorización se estratificó en función de la concentración más reciente de LDH (de ≥ 2 a ≤ 4 x LSN o >4 x LSN) y de los antecedentes de transfusiones (0, de >0 a ≤ 6 , o >6 unidades de CH administradas en los 6 meses previos a la aleatorización); las respectivas categorías de estratificación estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento.

Las características demográficas e iniciales de la población aleatorizada del estudio estaban equilibradas, por lo general, en los dos grupos de tratamiento, y se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Características demográficas e iniciales del estudio COMMODORE 2 (población aleatorizada)

Parámetros	Crovalimab (N = 135)	Ecuzumab (N = 69)
Edad (años) en el momento del diagnóstico de HPN		
Media (DE)	35,8 (15,5)	37,4 (16,4)
Mediana (intervalo)	31,0 (11,5 - 74,7)	32,1 (11,2 - 76,8)
Edad (años) en el momento de la primera administración del tratamiento del estudio *		
Media (DE)	40,5 (15,2)	41,9 (16,0)
Mediana (intervalo)	36,0 (18 - 76)	38,0 (17 - 78)
< 18 años (n, %)	0	2 (2,9 %)
18 – 64 años (n, %)	122 (90,4 %)	58 (84,1 %)
≥ 65 años (n, %)	13 (9,6 %)	9 (13,0 %)
Peso		
40 – < 100 kg (n, %)	131 (97,0 %)	66 (95,7 %)
≥ 100 kg (n, %)	4 (3,0 %)	3 (4,3 %)
Sexo		
Masculino (n, %)	77 (57,0 %)	35 (50,7 %)
Femenino (n, %)	58 (43,0 %)	34 (49,3 %)
Concentración de LDH al inicio (x LSN)		
Mediana (intervalo)	7,0 (2,0 - 16,3)	7,7 (2,0 - 20,3)
Antecedentes de transfusión de concentrado de hematíes en los 12 meses previos a la selección		
Sí (n, %)	103 (77,4 %)	50 (73,5 %)
Unidades de concentrado de hematíes transfundidas en los 12 meses previos a la selección		
Mediana (intervalo)	3,8 (0 - 43,5)	3,0 (0 - 41,0)
Tamaño total del clon de granulocitos HPN (%)		
Mediana (intervalo)	91,4 (5,8 - 100)	93,6 (6,8 - 99,9)
Tamaño total del clon de monocitos HPN (%)		
Mediana (intervalo)	90,9 (42,5 - 99,9)	95,1 (41,5 - 99,9)
Tamaño total del clon de eritrocitos HPN (%)		
Mediana (intervalo)	25,3 (3,5 - 96,0)	44,6 (0,1 - 88,9)
Concentración de hemoglobina al inicio (g/l)		
Mediana (RIC)	85,0 (77,0 - 93,0)	87,0 (81,0 - 97,0)
Antecedentes de anemia aplásica		
Sí (n, %)	53 (39,3 %)	26 (37,7 %)
Antecedentes de síndrome mielodisplásico		
Sí (n, %)	6 (4,4 %)	6 (8,7 %)

Parámetros	Crovalimab (N = 135)	Eculizumab (N = 69)
Antecedentes de acontecimientos adversos vasculares mayores (AAVM) Sí (n, %)	21 (15,6 %)	10 (14,5 %)
Medicamentos al inicio **		
Anticoagulantes (n, %)	35 (25,9 %)	17 (24,6 %)
Corticoesteroides (n, %)	46 (34,1 %)	25 (36,2 %)
Tratamiento inmunosupresor (n, %)	23 (17,0 %)	13 (18,8 %)
Signos o síntomas relacionados con HPN en los 3 meses previos a la selección		
Dolor abdominal	21 (15,6 %)	11 (15,9 %)
Anemia	109 (80,7 %)	57 (82,6 %)
Disfagia	8 (5,9 %)	2 (2,9 %)
Disfunción eréctil	13 (9,6 %)	4 (5,8 %)
Fatiga	113 (83,7 %)	63 (91,3 %)
Hemoglobinuria	79 (58,5 %)	45 (65,2 %)
AAVM (incluida trombosis)	9 (6,7 %)	5 (7,2 %)
Falta de aire (disnea)	29 (21,5 %)	14 (20,3 %)

Nota: RIC = rango intercuartílico.

* Dos pacientes adolescentes (ambos de 17 años de edad) fueron asignados aleatoriamente al grupo con eculizumab antes de que se abriera el grupo pediátrico descriptivo independiente. Ambos pacientes cambiaron a recibir crovalimab en el periodo de extensión tras completar el periodo de tratamiento principal; un paciente era aún < 18 años de edad, mientras que el otro había cumplido ya los 18 años de edad en el momento de recibir la primera dosis de crovalimab. Ver «Población pediátrica» a continuación.

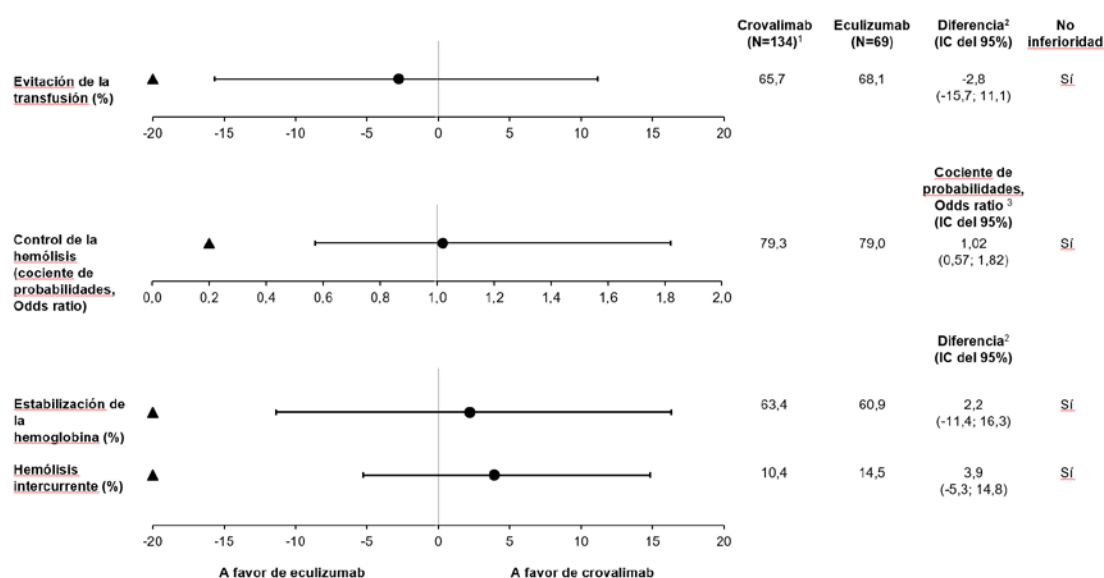
** Incluye todos los medicamentos instaurados antes de comenzar el tratamiento del estudio, con independencia de que se hubieran suspendido antes o continuaran aún en el momento de iniciar el tratamiento en estudio.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de crovalimab en comparación con eculizumab, basándose en la evaluación de no inferioridad (NI) para las siguientes variables coprimarias: control de la hemólisis, determinado por la proporción media de pacientes con $LDH \leq 1,5 \times LSN$ desde la semana 5 hasta la semana 25; y la proporción de pacientes que lograron evitar la transfusión, definida como pacientes sin transfusiones de concentrado de hematíes, desde el inicio hasta la semana 25. Las variables secundarias de la eficacia incluyeron la proporción de pacientes con hemólisis intercurrente, la proporción de pacientes con hemoglobina estabilizada y la variación de la fatiga (medida mediante la escala de fatiga Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT -por sus siglas en inglés) desde el inicio hasta la semana 25.

Crovalimab fue no inferior a eculizumab en relación con las dos variables coprimarias, el control de la hemólisis y la capacidad de evitar la transfusión, y en lo que respecta a las dos variables secundarias de estabilización de la hemoglobina y de hemólisis intercurrente (Figura 1).

En la Figura 2 se muestra la proporción de pacientes con $LDH \leq 1,5 \times LSN$ desde el inicio hasta la semana 25.

Figura 1: Resultados de las variables coprimarias y secundarias en el estudio (COMMODORE 2, población de análisis principal)



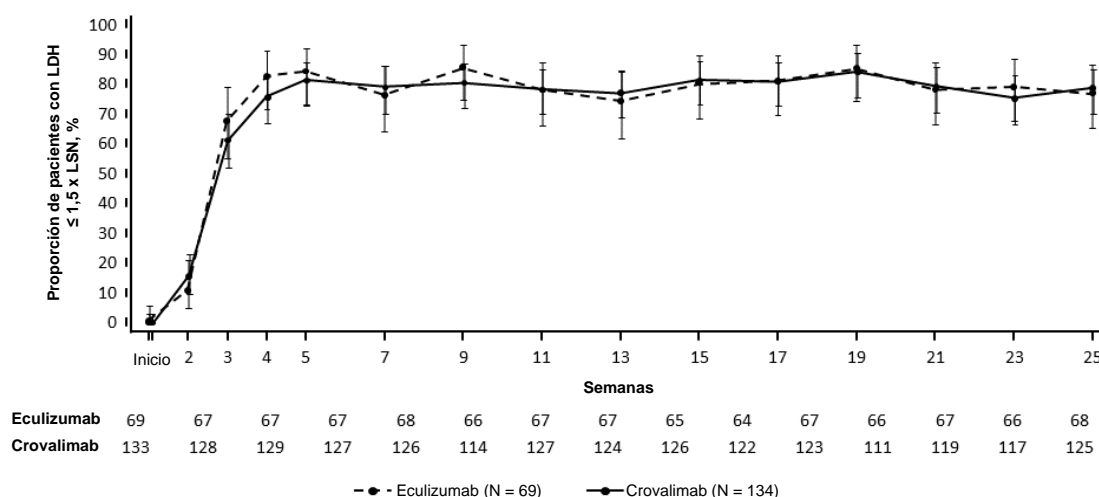
Nota: Los triángulos indican los márgenes de no inferioridad, y los círculos indican estimaciones puntuales. IC = Intervalo de confianza.

¹ Un paciente aleatorizado a crovalimab no disponía de la concentración de LDH posterior al inicio y no fue incluido en el análisis principal de la eficacia.

² Para la estabilización de la hemoglobina y la evitación de la transfusión, la diferencia se calcula como una diferencia ponderada de crovalimab menos eculizumab. Para la hemólisis intercurrente, la diferencia se calcula como una diferencia ponderada de eculizumab menos crovalimab.

³ El cociente de probabilidades se calculó como las probabilidades para crovalimab divididas entre las probabilidades para eculizumab.

Figura 2: Proporción de pacientes con LDH $\leq 1,5 \times$ LSN desde el inicio hasta la semana 25, con los IC del 95 % (COMMODORE 2, población del análisis principal)



Estudios en pacientes con HPN que anteriormente recibieron tratamiento con un inhibidor del complemento C5

COMMODORE 1 (Estudio BO42161) – pacientes aleatorizados tras cambio de tratamiento con eculizumab

El estudio COMMODORE 1 fue un estudio clínico multicéntrico de fase III, aleatorizado, abierto y comparativo con tratamiento activo para evaluar la seguridad, la farmacodinámica, la farmacocinética y la eficacia exploratoria de crovalimab en pacientes que cambiaron de recibir un tratamiento con otro inhibidor del complemento C5 a recibir crovalimab. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la seguridad (ver sección 4.8). Se aleatorizó a ochenta y nueve pacientes en una proporción 1:1 para recibir crovalimab (n = 45) o eculizumab (n = 44). Los pacientes eran elegibles para incorporarse a los grupos aleatorizados si cambiaban de recibir un tratamiento con dosis aprobadas de eculizumab a recibir tratamiento con crovalimab y presentaban control de la hemólisis en el cribado, definido por una concentración de LDH $\leq 1,5$ x LSN. Se excluyó a los pacientes que habían experimentado un acontecimiento vascular adverso grave (MAVE, por sus siglas en inglés) en los 6 meses previos a la primera administración del fármaco del estudio. La aleatorización se estratificó en función de los antecedentes de transfusión del paciente (si el paciente había recibido o no una transfusión de concentrado de hematíes en los 12 meses previos a la aleatorización).

Las características demográficas e iniciales de la población aleatorizada del estudio estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mediana de la concentración de LDH al inicio fue de 1,01 x LSN (intervalo: 0,6-1,7) para crovalimab y de 0,96 x LSN (intervalo: 0,7-1,9) para eculizumab. La proporción de pacientes con antecedentes de transfusiones en los 12 meses previos a la selección fue del 22,7 % en el grupo de crovalimab y del 25 % en el grupo de eculizumab, con una media (DE) de unidades de concentrados de hematíes perfundidas de 1,6 (3,7) y 2,3 (5,4) en los grupos de crovalimab y eculizumab, respectivamente. La mediana al inicio (intervalo) del tamaño de los clones HPN en eritrocitos, monocitos y granulocitos totales para el grupo de crovalimab en comparación con el grupo de eculizumab fue la siguiente: 44,6 % (2,6 - 100) frente a 54,2 % (1,3 - 100), 88,6 % (13,8 - 100) frente a 96,4 % (7,6 - 99,9), y 88,1 % (5,2 - 100) frente a 95,7 % (7,9 - 99,9), respectivamente.

De los 89 pacientes aleatorizados, se evaluó la eficacia de forma exploratoria en 76 pacientes (n = 39 para crovalimab y n = 37 para eculizumab) que fueron incluidos al menos 24 semanas antes de la fecha de corte para el análisis principal. En general, los resultados de las variables exploratorias de la eficacia mostraron que los pacientes que cambiaron de recibir eculizumab a recibir crovalimab mantuvieron el control de la enfermedad. La proporción media de pacientes que mantuvieron el control de la hemólisis desde el inicio hasta la semana 25 fue del 92,9 % [IC del 95 %: 86,6; 96,4] en los pacientes aleatorizados a crovalimab y del 93,7 % [IC del 95 %: 87,3; 97,0] en los pacientes aleatorizados a eculizumab. El 79,5 % [IC del 95 %: 63,1; 90,1] de los pacientes aleatorizados a crovalimab y el 78,4 % [IC del 95 %: 61,3; 89,6] de los pacientes aleatorizados a eculizumab evitaron la transfusión.

COMMODORE 1 (Estudio BO42161) y COMMODORE 2 (Estudio BO42162) –pacientes clínicamente estables con cambio de tratamiento

Se notificaron datos de soporte procedentes de pacientes clínicamente estables que cambiaron de tratamiento con eculizumab en COMMODORE 1 (25 pacientes evaluables para la eficacia) y en COMMODORE 2 (29 pacientes evaluables para la eficacia) que recibieron tratamiento con eculizumab durante al menos 24 semanas en el periodo de tratamiento principal y con LDH $\leq 1,5$ x LSN en el momento del inicio del cambio a crovalimab.

Se evaluó la eficacia en pacientes con al menos 24 semanas de exposición a crovalimab (o que interrumpieron el tratamiento antes de completar las 24 semanas). La proporción media de pacientes clínicamente estables que cambiaron el tratamiento y mantuvieron un control de la hemólisis desde el inicio del cambio del tratamiento hasta la semana 25 en COMMODORE 1 y COMMODORE 2 fue del 98,7 % [IC del 95 %: 96,2; 99,5] y 95,3 % [IC del 95 %: 89,5; 97,9], respectivamente. El 80,0 % [IC

del 95 %: 58,70; 92,39] y el 86,2% [95 % CI: 67,43, 95,49], respectivamente, de los pacientes clínicamente estables que cambiaron el tratamiento lograron evitar la transfusión. Estos resultados en pacientes clínicamente estables que cambiaron el tratamiento estaban en consonancia con los resultados obtenidos en pacientes aleatorizados al cambio del tratamiento con eculizumab durante el periodo de tratamiento principal de COMMODORE 1.

Asimismo, en el grupo no aleatorizado de COMMODORE 1, de los 19 pacientes clínicamente estables que cambiaron de tratamiento con ravulizumab, el 95,8% [95%CI: 89,11, 98,43] mantuvieron el control de la hemólisis, y el 57,9 % [95 % CI: 33,97, 78,88] de los pacientes evitaron la transfusión desde el inicio hasta la semana 25.

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, cabe la posibilidad de que se produzca una respuesta inmunitaria a crovalimab.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen en gran medida de varios factores, como la sensibilidad y especificidad del análisis, la metodología de análisis, el tratamiento de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos anti-crovalimab con la incidencia de anticuerpos contra otros medicamentos puede inducir a error.

En el estudio de fase III COMMODORE 2 se observaron anticuerpos antifármaco (AAF) surgidos durante el tratamiento en el 35,0 % (49/140) de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron crovalimab y en el 38,2 % (26/68) de los pacientes que cambiaron de recibir tratamiento con otro inhibidor de C5 a recibir tratamiento con crovalimab. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de los primeros AAF después del inicio fue de 16,1 semanas (intervalo: 1,1-72,3) en los pacientes sin tratamiento previo y de 16,6 semanas (intervalo: 2,1-36,3) en los pacientes que habían recibido tratamiento previo con otro inhibidor de C5. En los estudios de fase III, la incidencia de AAF durante el tratamiento fue del 35,1 % (67 pacientes de 191) y del 25,4 % (51 pacientes de 201) en los pacientes sin tratamiento previo y en los pacientes que cambiaron de recibir tratamiento con otro inhibidor de C5 al tratamiento con crovalimab, respectivamente.

En los estudios de fase III, la mediana de la concentración a lo largo del tiempo en los pacientes positivos para AAF fue ligeramente menor que en los pacientes negativos para AAF. A pesar de este efecto, las concentraciones permanecieron por encima de los 100 µg/ml (umbral para la inhibición completa del complemento terminal) en más del 80 % de los pacientes positivos para AAF. La presencia de AAF no estuvo asociada a un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética, en la farmacodinámica ni en la eficacia en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, de los 392 pacientes en los que se evaluó la presencia o ausencia de AAF, se observó una pérdida parcial o completa de exposición asociada al desarrollo de AAF en 23 pacientes (5,9 %); de estos, 17 (4,3 %) pacientes positivos para AAF experimentaron una pérdida de actividad farmacológica (basada en CH50 o C5 libre) que coincidió con una pérdida de exposición, y pérdida de eficacia que se manifestó como una pérdida duradera del control de la hemólisis en 7 pacientes (1,8 %). No se evidenció un efecto clínico por la presencia o ausencia de AAF en el perfil de seguridad de Piasmy (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Población pediátrica

Se evaluó la eficacia en diez pacientes pediátricos (con un peso corporal ≥ 40 kg) en tratamiento con crovalimab en los estudios COMMODORE 2 (n = 7; de 13 a 17 años de edad) y COMMODORE 3 (n = 3; de 15 a 17 años de edad).

Nueve pacientes no habían recibido tratamiento previo y 1 paciente cambió de recibir eculizumab a recibir crovalimab en el periodo de extensión. Todos los pacientes pediátricos recibieron la misma dosis que los pacientes adultos, en función del peso corporal. Los 9 pacientes sin tratamiento previo lograron un control de la hemólisis (definido como LDH $\leq 1,5 \times$ LSN) en la semana 4, y esto se

mantuvo en 7 pacientes en cada visita desde el inicio hasta la semana 25; el paciente que pasó de recibir eculizumab a recibir crovalimab mantuvo el control de la hemólisis durante las 24 semanas de tratamiento en el periodo de extensión. Siete de los 10 pacientes pediátricos lograron evitar la transfusión y estabilizar la hemoglobina, y ningún paciente experimentó un acontecimiento de hemólisis intercurrente durante el periodo de tratamiento de 24 semanas.

En general, el efecto del tratamiento con crovalimab en los pacientes pediátricos con HPN fue similar al efecto observado en pacientes adultos con HPN.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con Piasky en uno o más grupos de la población pediátrica con HPN (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado la farmacocinética de crovalimab tanto en voluntarios sanos como en pacientes con HPN. Se estudió la farmacocinética utilizando métodos de análisis farmacocinético no lineales de efectos mixtos, basados en una base de datos agrupados compuesta por 9 voluntarios sanos y 210 y 211 pacientes sin tratamiento previo y pacientes que cambiaron de recibir un tratamiento previo con otro inhibidor de C5 a recibir crovalimab, respectivamente.

La concentración de crovalimab a lo largo del tiempo se describe mejor utilizando un modelo bicompartimental abierto con eliminación de primer orden y una constante de absorción subcutánea de primer orden. Para describir el aumento transitorio del aclaramiento debido a la formación de inmunocomplejos observada en pacientes que cambiaron de recibir tratamiento con otro inhibidor de C5 a recibir crovalimab, se añadió un parámetro adicional de aclaramiento variable en el tiempo, que disminuye exponencialmente con el tiempo. En estado estacionario, se espera que la exposición sea similar en los pacientes sin tratamiento previo y en los pacientes que cambiaron de tratamiento.

Absorción

La constante de absorción estimada fue de $0,126 \text{ días}^{-1}$ [%CV: 38,3]. Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad estimada fue del 83,0 % [%CV: 116].

Distribución

El volumen de distribución en el compartimento central se estimó en 3,23 l [%CV: 22,4] y el volumen de distribución en el compartimento periférico se estimó en 2,32 l [%CV: 70,6].

El pequeño volumen de distribución indica que es probable que crovalimab se distribuya principalmente en el suero y en tejidos con abundante vascularización.

Biotransformación

No se ha estudiado directamente el metabolismo de crovalimab. Los anticuerpos IgG se catabolizan principalmente mediante proteólisis lisosómica y posteriormente se eliminan del organismo o se reutilizan.

Eliminación

El aclaramiento estimado fue de $0,0791 \text{ l/día}$ [%CV: 20,6]. La semivida terminal de crovalimab se estimó en 53,1 días [%CV: 39,9], siendo esta mayor que la de otros anticuerpos IgG humanizados. Esta semivida larga está en consonancia con las propiedades de reciclado de crovalimab.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios de farmacocinética con crovalimab en poblaciones especiales. El peso corporal demostró ser una covariable significativa, con aumentos del aclaramiento y del volumen de distribución y una disminución de la exposición a crovalimab a medida que aumentaba el peso corporal. Por lo tanto, la posología de crovalimab se basa en el peso corporal del paciente (ver sección 4.2).

Tras la inclusión del peso corporal en el modelo, los análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con HPN demostraron que la edad (de 13 a 85 años) y el sexo no influían significativamente en la farmacocinética de crovalimab. No se requieren ajustes adicionales de dosis.

Asimismo, se demostró que la raza/el origen étnico no influía en la farmacocinética de crovalimab; sin embargo, los datos son limitados en los pacientes de raza negra y, por lo tanto, no se consideran concluyentes en esta población.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos para investigar la farmacocinética de crovalimab en pacientes ≥ 65 años de edad; sin embargo, 46 (10,9 %) pacientes de edad avanzada con HPN fueron incluidos en estudios clínicos, entre ellos 35 pacientes de entre 65 y 74 años de edad, 10 pacientes de entre 75 y 84 años de edad y 1 paciente ≥ 85 años de edad. Los datos obtenidos en los estudios clínicos de HPN indican que la exposición en los pacientes ≥ 65 años de edad es comparable a la de los pacientes más jóvenes de otros grupos de edad; sin embargo, debido a los datos limitados en pacientes ≥ 85 años de edad, se desconoce la farmacocinética de crovalimab en estos sujetos.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos para investigar la farmacocinética de crovalimab en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, los datos obtenidos en estudios clínicos de HPN (62 [14,7 %] pacientes con insuficiencia renal leve, 38 [9 %] pacientes con insuficiencia renal moderada y 4 [1 %] pacientes con insuficiencia renal grave) indican que la exposición en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave es comparable a la de los pacientes sin insuficiencia renal. No obstante, los datos obtenidos en los estudios clínicos de HPN en pacientes con insuficiencia renal grave fueron limitados.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática; sin embargo, los datos obtenidos en estudios clínicos de HPN indican que la exposición en pacientes con insuficiencia hepática leve (46 [11 %], clasificada conforme a los niveles de alanina aminotransferasa) es comparable a la de los pacientes sin insuficiencia hepática. Los datos farmacocinéticos en pacientes con HPN con insuficiencia hepática moderada (0 [0 %]) o grave (1 [0,23 %]) eran limitados, por lo que se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática moderada o grave en la farmacocinética de crovalimab, y no se pueden realizar recomendaciones de posología (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Los datos obtenidos en 12 pacientes pediátricos (de 13 a 17 años de edad) en los estudios clínicos sobre HPN indican que la exposición en pacientes pediátricos a partir de 12 años con un peso de 40 kg o más resultó ser comparable a la de los pacientes adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales relacionados con el tratamiento con crovalimab para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis

repetidas (incluidas variables de farmacología de seguridad), y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Genotoxicidad

No se han realizado estudios específicos para determinar el potencial genotóxico de crovalimab. No se espera que los anticuerpos monoclonales interactúen directamente con el ADN u otro material cromosómico.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios para determinar el potencial carcinogénico de crovalimab. La evaluación de los datos disponibles relacionados con los efectos farmacodinámicos y los datos de toxicología en animales no ponen de manifiesto un potencial carcinogénico de crovalimab.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

La administración repetida de crovalimab a monos cynomolgus hembra gestantes durante el periodo de gestación no indujo toxicidad materna y no afectó al desenlace del embarazo. No se observaron efectos en la viabilidad, el crecimiento y el desarrollo de los lactantes durante el periodo posnatal de 6 meses.

Fertilidad

No se observaron efectos en los órganos reproductores de hembras ni machos en monos cynomolgus tras la administración repetida de crovalimab durante un máximo de 6 meses. No se han realizado estudios independientes de la fertilidad en animales con el uso de crovalimab.

6 DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina
Ácido aspártico
Clorhidrato de arginina
Poloxámero 188
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial cerrado

3 años.

Antes de la administración, los viales de Piasky sin abrir se pueden conservar fuera de la nevera a temperatura ambiente si es necesario y después se pueden volver a meter en la nevera. En el caso de desviaciones de la temperatura fuera de 2 °C – 8 °C, el vial sin abrir se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) en el embalaje exterior durante un periodo acumulado no superior a 7 días. Deseche el vial si se conserva fuera de la nevera a temperatura ambiente durante más de 7 días.

Solución diluida para perfusión intravenosa

Desde un punto de vista microbiológico, a no ser que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiológica, la solución diluida para perfusión intravenosa se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación son responsabilidad del usuario.

Si la solución diluida se prepara en condiciones asépticas controladas y validadas, el medicamento se puede conservar en nevera a entre 2 °C y 8 °C y a temperatura ambiente (hasta 30 °C). En la Tabla 4 se proporciona una descripción detallada de las condiciones de conservación de la solución para perfusión ya preparada en función del tipo de bolsa para perfusión utilizada.

Tabla 4: Condiciones de conservación de la solución para perfusión preparada en condiciones asépticas

Bolsas para perfusión	Condiciones de conservación
PO/PE/PP	Hasta 30 días a entre 2 °C y 8 °C protegidas de la luz, y hasta 24 horas a temperatura ambiente (hasta 30 °C) en condiciones de luz ambiental. Proteger de la luz solar directa.
PVC	Hasta 12 horas a entre 2 °C y 8 °C protegidas de la luz, y hasta 12 horas a temperatura ambiente (hasta 30 °C) en condiciones de luz ambiental. Proteger de la luz solar directa.

poliolefinas (PO), polietileno (PE), polipropileno (PP), cloruro de polivinilo (PVC)

Solución para inyección subcutánea sin diluir

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario, y no deberían ser más de 24 horas a 2-8 °C, a no ser que la preparación haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Si Piasky se transfiere del vial a la jeringa en condiciones asépticas controladas y validadas, el medicamento en la jeringa con tapa se puede conservar en nevera a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 14 días, protegido de la luz; y a temperatura ambiente (hasta 30 °C), durante un máximo de 24 horas en condiciones de luz ambiental.

La solución de Piasky se debe proteger de la luz solar directa.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial cerrado

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución de la solución diluida para perfusión intravenosa y de la solución sin diluir para inyección subcutánea, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución inyectable y para perfusión en un vial para un solo uso de 2 ml (vidrio tipo I) con un tapón (goma) y un precinto (aluminio).

Cada envase contiene un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial de Piasky es para un solo uso.

Piasky se utiliza diluido para perfusión intravenosa o sin diluir para inyección subcutánea.

Se debe examinar visualmente Piasky para comprobar que no contiene partículas o decoloración antes de la administración. Piasky es una solución de transparente a muy opalescente, y de casi incolora a amarillo parduzco. Se debe desechar Piasky si el medicamento está turbio, decolorado o contiene partículas.

Administración intravenosa

Piasky se debe preparar mediante técnicas asépticas por un profesional sanitario. La solución de Piasky se debe diluir en una solución para perfusión de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9 %) antes de la administración. Se debe utilizar un filtro en línea de 0,2 µm con el equipo de perfusión durante la administración.

Se debe utilizar una vía de perfusión específica durante la administración intravenosa.

Dilución

1. Extraiga con una jeringa estéril el volumen necesario de Piasky del vial (ver Tabla 5) y dilúyalo en la bolsa para perfusión. Es necesario utilizar varios viales para conseguir el volumen necesario de Piasky que se añadirá a la bolsa para perfusión. Deseche el medicamento no utilizado que pueda quedar en el vial.

El intervalo de concentración de la dilución de Piasky en bolsas para perfusión con solución de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9 %) para perfusión debe ser de 4-15 mg/ml (concentración final tras la dilución).

Se pueden utilizar bolsas para perfusión intravenosa de 100 o 250 ml.

Tabla 5: Ejemplo de determinación del volumen en función de la dosis

Dosis (mg)	Concentración en la bolsa (mg/ml)	Volumen de Piasky en solución de cloruro de sodio a 0,9 %* (ml)	Tamaño de las bolsas para perfusión (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

* Cada vial de 340 mg contiene un volumen de llenado nominal de 2,0 ml.

2. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa invirtiendo la bolsa lentamente. No agitar.
3. Examine la bolsa para perfusión y deséchela si contiene partículas.
4. Se debe purgar la vía de perfusión para garantizar la administración completa de la dosis entera.

No se han observado incompatibilidades entre Piasky y las bolsas para perfusión intravenosa cuyos materiales que entran en contacto con el medicamento están fabricados de cloruro de polivinilo (PVC) o de poliolefinas (PO) como polietileno (PE) y polipropileno (PP). Además, no se han observado incompatibilidades con equipos o aparatos de perfusión cuyos materiales que entran en contacto con el medicamento están fabricados de PVC, PE, poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS), policarbonato (PC) o politetrafluoroetileno (PTFE).

Para las condiciones de conservación de las bolsas para perfusión, ver sección 6.3.

Administración subcutánea

Piasky se debe usar sin diluir y se debe preparar usando una técnica aséptica. Para extraer la solución de Piasky del vial e inyectarla por vía subcutánea, se necesita una jeringa, una aguja de transferencia y una aguja para inyección.

Cada inyección contiene un volumen de 2 ml, correspondiente a 340 mg. Para cada inyección se debe utilizar una jeringa de 2 o 3 ml. La dosis de 680 mg se consigue con dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 340 mg. La dosis de 1 020 mg se consigue con tres inyecciones subcutáneas consecutivas de 340 mg.

Jeringa de 2 o 3 ml

Criterios: jeringa transparente de polipropileno o policarbonato con punta de tipo Luer-Lock (si no está disponible a nivel local, se puede usar una jeringa con punta de tipo Luer Slip), estéril, de un solo uso, sin látex y apirógena.

Aguja de transferencia

Criterios: aguja de acero inoxidable, estéril, preferiblemente de calibre 18 G de un solo bisel de aproximadamente 45 ° para reducir el riesgo de trauma por pinchazo con la aguja o, como alternativa, de calibre 21 G con aguja estándar, de un solo uso, sin látex y apirógena. Se recomienda una aguja de transferencia sin filtro.

Aguja para inyección

Criterios: aguja hipodérmica, de acero inoxidable, estéril, de calibre 25 G, 26 G o 27 G, con una longitud de entre 9 y 13 mm, de un solo uso, sin látex y apirógena, preferiblemente con protector de aguja de seguridad.

Ver sección 4.2 para más información sobre la administración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

En lo que respecta al uso y la eliminación de las jeringas y demás objetos cortopunzantes de uso médico, se deben observar estrictamente los siguientes puntos:

- Las agujas y jeringas nunca se deben reutilizar ni compartir con otras personas.
- Todas las agujas y jeringas usadas se deben depositar en un recipiente para objetos cortopunzantes (un recipiente imperforable y desechable).

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8 NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1848/001

9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22 de Agosto de 2024

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Alemania

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medidas adicionales de minimización de riesgos

Antes del lanzamiento de Piasky en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con la autoridad nacional competente el contenido y el formato de los materiales informativos, y el recordatorio de vacunación/revacunación.

Los materiales de prevención de riesgos tienen por objeto informar a los profesionales sanitarios sobre los riesgos de Piasky y sobre cómo minimizar y gestionar los problemas de seguridad mediante una vacunación adecuada, e informar a los pacientes y/o los cuidadores sobre los signos y síntomas de los riesgos, el mejor modo de proceder si se presentan dichos riesgos, y cuándo deben buscar atención médica urgente.

El TAC se asegurará de que en cada Estado Miembro en el que se comercialice Piasky todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que se espera que prescriban/dispensen y usen Piasky tengan acceso/se les proporcione el siguiente paquete educacional:

- Guía para profesionales sanitarios
- Guía para el paciente y/o el cuidador
- Tarjeta de información para el paciente
- Recordatorios de vacunación y re-vacunación destinados a los profesionales sanitarios

La guía para profesionales sanitarios contendrá información sobre infecciones graves, infección meningocócica y hemólisis grave tras la interrupción de crovalimab en pacientes con HPN, y debe incluir lo siguiente:

- Información sobre cómo minimizar los problemas de seguridad mediante la vacunación, la vigilancia y el tratamiento adecuados
- Los mensajes principales que se deben transmitir cuando se asesore al paciente
- Instrucciones sobre cómo tratar los posibles acontecimientos adversos
- Observaciones sobre la importancia de notificar las reacciones adversas

El TAC enviará anualmente un recordatorio a los médicos y/o profesionales sanitarios que prescriban o dispensen crovalimab para que comprueben que los pacientes que reciben crovalimab han sido vacunados (con la vacuna tetravalente) contra infecciones por *Neisseria meningitidis*.

La guía para el paciente y/o el cuidador contendrá información sobre infecciones graves, reacciones relacionadas con la perfusión y la inyección, infección meningocócica, y hemólisis grave tras la interrupción del tratamiento con crovalimab en pacientes con HPN, y debe incluir lo siguiente:

- Una descripción de los signos y síntomas de los riesgos
- Una descripción del mejor modo de proceder si se presentan signos y síntomas de dichos riesgos
- Una descripción de cuándo deben buscar atención médica urgente del profesional sanitario en caso de que se presenten signos y síntomas de estos riesgos
- Observaciones sobre la importancia de notificar las reacciones adversas

Se entregará a los pacientes una tarjeta que deben llevar siempre consigo que contiene información sobre los signos y síntomas clave de infecciones meningocócicas y de reacciones alérgicas graves, así como instrucciones para buscar atención médica urgente si experimentan síntomas de infecciones meningocócicas o de reacciones alérgicas graves.

La tarjeta de información para el paciente también incluye una advertencia para los profesionales sanitarios que traten al paciente de que el paciente está recibiendo crovalimab.

Los elementos clave de la tarjeta de información para el paciente proporcionan:

- Una descripción de los signos y síntomas clave de infecciones meningocócicas y de reacciones alérgicas graves

- Una frase que indique que la tarjeta de información del paciente se debe conservar durante 11 meses después de la última dosis de crovalimab.
- Una descripción de cuándo deben buscar atención médica urgente en caso de que se presenten signos y síntomas de estos riesgos
- Datos de contacto del médico responsable del tratamiento

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Piasky 340 mg solución inyectable y para perfusión
crovalimab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 2 ml contiene 340 mg de crovalimab.
Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 170 mg de crovalimab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Histidina, ácido aspártico, clorhidrato de arginina, poloxámero 188, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable y para perfusión.
340 mg/2 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No agitar.
Para administración intravenosa tras la dilución o por vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

Consultar el prospecto para obtener información sobre las desviaciones de la temperatura

Marque una casilla para cada día fuera de la nevera; no exceder los 7 días

No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1848/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

piasky 340 mg/2 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Piasky 340 mg inyectable/para perfusión
crovalimab
Vía IV después de la dilución/Vía SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

340 mg/2 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Piasky 340 mg solución inyectable y para perfusión crovalimab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Además de este prospecto, su médico le entregará una «**Tarjeta de información para el paciente**» en la que se mencionan los signos de infección meningocócica y sepsis:

- llévela consigo en todo momento a lo largo del tratamiento y
- durante 11 meses después de la última dosis de Piasky

Contenido del prospecto

1. Qué es Piasky y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Piasky
3. Cómo usar Piasky
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Piasky
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es Piasky y para qué se utiliza

Qué es Piasky

Piasky contiene el principio activo crovalimab. Pertenece a una clase de medicamentos llamados «anticuerpos monoclonales», que son proteínas diseñadas para unirse a una diana específica en el organismo. Piasky también se conoce como inhibidor del componente C5 (C5) del complemento.

Para qué se utiliza Piasky

Piasky se utiliza para el tratamiento de una enfermedad llamada hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Se utiliza en adultos y adolescentes a partir de 12 años que pesan 40 kg o más, incluidos pacientes con hemólisis (destrucción de los glóbulos rojos) y síntomas clínicos indicativos de alta actividad de la enfermedad, y en pacientes con enfermedad estable tras haber recibido tratamiento con un inhibidor del C5 durante al menos los 6 meses previos.

La HPN puede provocar que el sistema inmunitario ataque a los glóbulos rojos del organismo, lo que puede causar hemólisis y dar lugar a:

- Síntomas de anemia (niveles bajos de glóbulos rojos), como cansancio o falta de energía y orina oscura
- Dolor de tripa

- Dificultad para tragar
- Dificultad para tener o mantener una erección (disfunción eréctil)
- Mal funcionamiento de los riñones
- Formación de coágulos en la sangre con síntomas como hinchazón progresiva de una pierna o dificultad al respirar sin haber realizado actividades extenuantes

Los pacientes con HPN pueden necesitar transfusiones de sangre periódicas.

Cómo funciona Piasky

El principio activo de Piasky, crovalimab, se une a la proteína del complemento 5 (C5), que forma parte del sistema de defensa del organismo denominado «sistema del complemento». De este modo, bloquea la activación del C5, lo que impide que el sistema inmunitario ataque y dañe los glóbulos rojos, reduciendo así la degradación de los glóbulos rojos. Esto ayuda a reducir los síntomas de la HPN y el número de transfusiones de sangre necesarias.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Piasky

No use Piasky

- si es alérgico al crovalimab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene una infección meningocócica (una infección grave causada por la bacteria *Neisseria meningitidis* que puede afectar a las membranas que recubren el cerebro y la médula espinal y extenderse a través de la sangre).
- si no ha sido vacunado contra la infección meningocócica, a menos que vaya a recibir tratamiento preventivo con antibióticos hasta 2 semanas después de haber recibido esta vacuna.

No use Piasky si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar Piasky.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Piasky. A usted y/o a su cuidador también se le proporcionará una guía del paciente o cuidador que contiene información adicional sobre Piasky.

Infecciones meningocócicas graves

Piasky puede aumentar el riesgo de infecciones meningocócicas causadas por una bacteria llamada *Neisseria meningitidis*, puesto que bloquea una parte del sistema inmunitario. Esto incluye infecciones graves como septicemia (intoxicación de la sangre) y meningitis (inflamación de las membranas que recubren el cerebro y la médula espinal).

- Informe a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas, que pueden ser signos de infección meningocócica:
 - Fiebre
 - Sensación de enfermedad (náuseas)
 - Vómitos
 - Cefalea
 - Confusión o irritabilidad
 - Espalda o cuello rígidos
 - Dolores musculares, con signos o síntomas pseudogripales
 - Sensibilidad ocular a la luz
 - Erupciones o manchas en la piel

Consulte a su médico antes de empezar a usar Piasky para asegurarse de que su vacuna contra infecciones meningocócicas está al día; es necesario haber recibido la vacunación completa al menos 2 semanas antes de empezar a usar Piasky. Su médico puede decidir que necesita volver a vacunarse, incluso si ya le vacunaron en la infancia.

Si no ha recibido la vacunación completa, pero necesita recibir Piasky de inmediato, debe vacunarse lo antes posible. Para reducir el riesgo de infección, su médico le recetará antibióticos desde el momento en que empiece el tratamiento con Piasky hasta 2 semanas después de la vacunación.

La vacunación no siempre puede prevenir este tipo de infección. Su médico puede decidir que necesita medidas adicionales para prevenir la infección.

Tarjeta de información para el paciente

Su médico le entregará una «**Tarjeta de información para el paciente**» en la que se mencionan los signos de infección meningocócica y sepsis:

- llévela consigo en todo momento a lo largo del tratamiento con Piasky, y
- durante 11 meses después de la última dosis de Piasky.

Otras infecciones graves

Piasky también puede aumentar el riesgo de otras infecciones graves, tales como infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

- Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si presenta alguno de los siguientes síntomas, que pueden ser signos de infección:
 - Fiebre
 - Tos
 - Dolor torácico
 - Cansancio
 - Sensación de falta de aire
 - Erupción dolorosa
 - Dolor de garganta
 - Dolor con escozor al orinar
 - Sensación de debilidad o malestar general

Consulte a su médico antes de empezar a usar Piasky para asegurarse de que sus vacunas contra infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* están al día; es necesario haber recibido la vacunación completa al menos 2 semanas antes de empezar a usar Piasky. Su médico puede decidir que necesita volver a vacunarse, incluso si ya le vacunaron en la infancia.

Si no ha recibido la vacunación completa, pero necesita recibir Piasky de inmediato, debe vacunarse lo antes posible. Para reducir el riesgo de infección, su médico le recetará antibióticos desde el momento en que empiece el tratamiento con Piasky hasta 2 semanas después de la vacunación.

Es posible que su médico le recomiende recibir otras vacunas antes del tratamiento. Consulte a su médico antes de empezar el tratamiento.

Reacción debida al cambio desde otro inhibidor del C5

Antes de usar Piasky, informe a su médico si alguna vez ha recibido tratamiento con cualquier otro inhibidor de C5. Esto se debe a que puede tener un tipo de reacción temporal, conocida como reacción de tipo III mediada por inmunocomplejos, durante los primeros 30 días después de cambiar de recibir otro inhibidor de C5 a recibir Piasky. Esto también puede suceder si deja de usar Piasky y cambia a recibir un inhibidor de C5 diferente.

- Informe a su médico si tiene cualquier signo de este tipo de reacción, como:
 - dolor articular u otros problemas relacionados con los músculos, los huesos o los tejidos
 - entumecimiento u hormigueo o sensación de alfileres o agujas, especialmente en las manos y los pies
 - erupción u otros problemas de piel
 - fiebre

Reacciones a la perfusión y a la inyección

Cuando Piasky se administra en perfusión intravenosa (goteo en vena) o inyección subcutánea (inyección bajo la piel), puede tener reacciones a la perfusión o a la inyección. Informe a su médico o enfermero inmediatamente si presenta alguno de los siguientes, que pueden ser signos de una reacción a la perfusión o a la inyección:

- Cefalea
- Lumbalgia
- Dolor en el lugar de la perfusión y en otros lugares
- Hinchazón
- Cardenales o sangrado
- Piel enrojecida
- Picor y erupción

También puede tener una reacción alérgica a la perfusión o a la inyección. Informe a su médico o enfermero inmediatamente si presenta alguno de los siguientes signos de reacciones alérgicas graves:

- Pecho oprimido o sibilancias
- Sensación de falta de aire
- Fiebre o escalofríos
- Mareo intenso, o vahído leve
- Hinchazón de los labios, la lengua o el rostro
- Picor de piel, urticaria o erupción

Si ha tenido una reacción a la perfusión o a la inyección, incluida una reacción alérgica, debe confirmar con su médico o enfermero si el tratamiento con Piasky debe continuar o no.

Interrupción del tratamiento con Piasky

Si interrumpe el tratamiento con Piasky y no cambia a otro tratamiento para la HPN, informe a su médico inmediatamente si desarrolla síntomas que son signos de hemólisis intravascular (destrucción de los glóbulos rojos en los vasos sanguíneos), incluidos los siguientes:

- Síntomas de anemia (niveles bajos de glóbulos rojos), como cansancio o falta de energía y orina oscura
- Dolor de tripa
- Dificultad para tragar
- Dificultad para tener o mantener una erección (disfunción eréctil)
- Mal funcionamiento de los riñones
- Formación de coágulos en la sangre con síntomas como hinchazón progresiva de una pierna o dificultad al respirar sin haber realizado actividades extenuantes

Formación de anticuerpos (inmunogenicidad)

El sistema inmunitario puede producir anticuerpos (proteínas que produce el organismo para luchar contra una sustancia indeseada) contra crovalimab, lo que puede dar lugar a una respuesta reducida o a la pérdida de respuesta a Piasky. Debe informar a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- Síntomas de anemia (niveles bajos de glóbulos rojos), como cansancio o falta de energía y orina oscura
- Dolor de tripa

- Dificultad para tragar
- Dificultad para tener o mantener una erección (disfunción eréctil)
- Mal funcionamiento de los riñones
- Formación de coágulos en la sangre con síntomas como hinchazón progresiva de una pierna o dificultad al respirar sin haber realizado actividades extenuantes

Niños y adolescentes

No administre Piasky a niños menores de 12 años de edad o que pesen menos de 40 kg. Esto se debe a que aún no se ha estudiado en este grupo.

Otros medicamentos y Piasky

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En particular, debe informar a su médico si actualmente está recibiendo tratamiento o si alguna vez ha sido tratado con cualquier otro inhibidor de C5. Esto se debe a que puede tener un tipo de reacción temporal, conocida como reacción de tipo III mediada por inmunocomplejo (ver «Advertencias y precauciones»).

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No existe información sobre el uso de Piasky en mujeres embarazadas y se desconocen los efectos en el feto. Su médico le informará de los posibles riesgos del uso de Piasky durante el embarazo.

Si está en periodo de lactancia, se desconoce si Piasky pasa a la leche materna, pero teniendo en cuenta sus características, se prevé que pase a la leche. Su médico le informará de los posibles riesgos del uso de Piasky durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Piasky sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

3. Cómo usar Piasky

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Vacunas administradas antes de usar Piasky

Al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con Piasky, su médico le administrará una vacuna contra las infecciones por meningococo si no se ha vacunado antes o si no está al día con la vacunación.

Si comienza el tratamiento con Piasky menos de 2 semanas después de recibir esta vacuna, su médico le recetará antibióticos durante al menos 2 semanas después de haber sido vacunado para reducir el riesgo de infección.

Cómo usar Piasky

Piasky se administra mediante perfusión intravenosa (goteo en vena) o mediante inyección bajo la piel (inyección subcutánea).

Solo la primera dosis se administrará mediante perfusión intravenosa por un profesional sanitario. Las dosis posteriores se administran mediante inyección subcutánea. Una vez que le hayan enseñado cómo hacerlo, usted puede autoinyectarse, o su cuidador puede administrarle la inyección subcutánea de Piasky, sin supervisión médica.

Su médico o enfermero le enseñará a usted o a su cuidador cómo preparar este medicamento y cómo administrar las inyecciones subcutáneas. Lea atentamente y siga las instrucciones que se facilitan en las «**Instrucciones de uso**» al final de este prospecto.

Cuándo usar Piasky

Un profesional sanitario le administrará su primera dosis el día 1. Esta es la primera dosis de carga y es más alta que las dosis que se administrarán posteriormente durante el tratamiento. Se administrarán dosis de carga adicionales los días 2, 8, 15 y 22.

A partir de ese momento, se administrará Piasky el día 29 y luego cada 4 semanas mediante inyección subcutánea. Estas son las dosis de mantenimiento.

Si anteriormente estaba recibiendo otro medicamento para la HPN llamado «inhibidor del complemento», la primera dosis de carga de Piasky se debe administrar en el momento en el que estaba programado administrarle la siguiente dosis de ese medicamento.

Cuánto Piasky debe usar

Su médico le prescribirá una dosis y un plan de tratamiento en función de su peso.

Si pesa 40 kg o más, pero menos de 100 kg:

- La primera dosis de carga del día 1 será de 1 000 mg, administrada mediante perfusión intravenosa durante 60 minutos.
- Las dosis de carga posteriores en los días 2, 8, 15 y 22 serán de 340 mg, administradas mediante 1 única inyección subcutánea.
- Recibirá una dosis de mantenimiento de 680 mg, administrada mediante dos inyecciones subcutáneas el día 29 y posteriormente cada 4 semanas.

Si pesa 100 kg o más:

- La primera dosis de carga del día 1 será de 1 500 mg, administrada mediante perfusión intravenosa durante 90 minutos.
- Las dosis de carga posteriores en los días 2, 8, 15 y 22 serán de 340 mg, administradas mediante 1 única inyección subcutánea.
- Recibirá una dosis de mantenimiento de 1 020 mg, administrada mediante tres inyecciones subcutáneas el día 29 y posteriormente cada 4 semanas.

La dosis de mantenimiento puede cambiar si su peso corporal cambia durante el tratamiento con Piasky. Consulte a su médico si su peso supera o disminuye por debajo de 100 kg. Su médico o enfermero debe controlar su peso de forma continuada.

Si usa más Piasky del que debe

Si cree que ha usado más Piasky de lo prescrito, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si olvidó usar Piasky

Para que el tratamiento sea completamente eficaz, es muy importante usar Piasky según lo prescrito.

- Si no acude a una cita con su médico o enfermero para recibir las inyecciones debe concertar otra inmediatamente.

- Si usted, o su cuidador, olvida administrar parte de la dosis o la dosis completa de Piasky en casa, se debe administrar la dosis omitida o el resto de la dosis omitida lo antes posible y posteriormente se administrará la siguiente dosis a la hora habitual prevista. No se administre una dosis doble para compensar la dosis olvidada. En caso de duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Piasky

No interrumpa el tratamiento con Piasky a menos que lo haya comentado antes con su médico. Esto se debe a que la interrupción del tratamiento detendrá el efecto del medicamento, lo que puede hacer que los síntomas de HPN reaparezcan o empeoren.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Su médico le comentará los posibles efectos adversos y le explicará los riesgos y beneficios de Piasky antes del tratamiento.

Piasky puede causar algunos efectos adversos que usted debe comunicar inmediatamente a su médico. Los efectos adversos más graves son **infección meningocócica y reacción alérgica grave**.

- Si tiene alguno de los siguientes signos de **infección meningocócica**, debe informar inmediatamente a su médico:
 - Fiebre
 - Malestar (náuseas o vómitos)
 - Dolor de cabeza
 - Confusión o irritabilidad
 - Espalda o cuello rígidos
 - Dolores musculares, con signos o síntomas pseudogripales
 - Sensibilidad ocular a la luz
 - Erupciones o manchas en la piel
- Si presenta alguno de los siguientes signos de **reacción alérgica grave**, debe informar inmediatamente a su médico:
 - Pecho oprimido o sibilancias
 - Sensación de falta de aire
 - Fiebre o escalofríos
 - Mareo intenso
 - Vahído leve
 - Hinchazón de los labios, la lengua o el rostro
 - Picor de piel, urticaria o erupción

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Fiebre
- Una reacción debida al cambio desde otro inhibidor de C5 (hipersensibilidad de tipo III mediada por inmunocomplejos; los síntomas pueden incluir enrojecimiento, picor o dolor de piel)
- Infección nasal y de garganta (tracto respiratorio superior). Los síntomas pueden incluir moqueo, estornudos, garganta irritada y tos
- Reacciones a la perfusión
- Cefalea

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)

- Infección del tracto urinario
- Infección pulmonar (neumonía)
- Reacción a la inyección
- Garganta irritada y moqueo (nasofaringitis)
- Dolor articular (artralgia)
- Dolor abdominal
- Diarrea
- Cansancio/debilidad extremos (astenia)
- Fatiga
- Erupción
- Infección del tracto respiratorio

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Infección bacteriana (bacteriemia)
- Infección del riñón (pielonefritis)
- Reacción grave a una infección (sepsis), que puede ir acompañada de presión arterial baja grave (shock séptico)
- Reacción local en el lugar de la inyección

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si presenta alguno de los efectos adversos mencionados anteriormente. Si no está seguro de qué son los efectos secundarios antes mencionados, pídale a su médico que se los explique.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Piasky

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta del vial después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Antes de la administración, los viales de Piasky sin abrir se pueden conservar fuera de la nevera a temperatura ambiente si es necesario y después se pueden volver a meter en la nevera. En el caso de desviaciones de la temperatura fuera de 2 °C – 8 °C, los viales sin abrir en el embalaje original se pueden conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo de tiempo total acumulado no superior a 7 días. Puede marcar una casilla en el interior del embalaje del vial para cada día que Piasky se conserve fuera de la nevera. Deseche el vial si se conserva fuera de la nevera a temperatura ambiente durante más de 7 días.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No conserve jeringas cargadas de este medicamento. Las jeringas cargadas con Piasky se deben utilizar inmediatamente.

No utilice este medicamento si observa que está turbio, decolorado o contiene partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Se facilitan más detalles en las «Instrucciones de uso». Léalas atentamente antes de usar el vial de Piasky.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Piasky

- El principio activo es crovalimab. Cada vial de vidrio contiene 340 mg de crovalimab en 2 ml de solución. Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 170 mg de crovalimab.
- Los demás componentes son histidina, ácido aspártico, clorhidrato de arginina, poloxámero 188 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Piasky es una solución inyectable y para perfusión de transparente a muy opalescente y de casi incolora a amarillo parduzco (inyectable/para perfusión).
Cada envase de Piasky contiene 1 vial de vidrio de 2 ml.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

Danmark

Roche Pharma 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

Ísland

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

Italia

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Instrucciones de uso

Antes de usar el vial

Lea todas estas instrucciones de uso antes de que usted o su cuidador empiecen a usar el vial de Piasky y cada vez que se lo vuelvan a prescribir. Es posible que contengan información nueva. Esta información no sustituye a la consulta con su médico sobre su enfermedad o tratamiento.

Su médico puede decidir que usted o su cuidador pueden administrar las inyecciones de Piasky.

- En tal caso, su médico o enfermero le enseñará a usted o a su cuidador cómo inyectar la dosis de Piasky de forma correcta.
- **No** utilice el vial de Piasky hasta que su médico o enfermero le haya enseñado a usted o a su cuidador cómo inyectarlo de forma correcta.
- **No** inyecte el medicamento en una vena (inyección intravenosa).

Conservación y manipulación

- Conserve el vial de Piasky en su embalaje original en la nevera entre 2 °C y 8 °C hasta que esté listo para su uso.
- Una vez fuera de la nevera, los viales sin abrir en el embalaje original se pueden conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo de tiempo total acumulado no superior a 7 días.
- En el caso de desviación de la temperatura fuera de 2 °C – 8 °C, a temperatura ambiente, puede marcar una casilla en el interior del embalaje del vial para cada día que Piasky se conserve fuera de la nevera. Deseche el vial si se conserva fuera de la nevera a temperatura ambiente durante más de 7 días.
- Conserve el vial de Piasky en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- **Una vez fuera del embalaje, mantenga el vial de Piasky alejado de la luz solar directa.**
- Mantenga los viales de Piasky, las jeringas y las agujas fuera del alcance de los niños.
- Cada vial de Piasky, jeringa y aguja se pueden utilizar una sola vez.
- Mantenga las manos alejadas de la punta de la aguja durante su uso y eliminación.
- **No** congele el vial. **No** utilice el vial si se ha congelado. Deseche de forma segura el vial en un recipiente para objetos cortopunzantes (ver paso 43) y póngase en contacto con su médico o farmacéutico.
- **No** utilice el vial si ha permanecido a temperatura ambiente, hasta 30 °C, durante más de 7 días. Deseche de forma segura el vial en un recipiente para objetos cortopunzantes (ver paso 43) y póngase en contacto con su médico o farmacéutico.
- **No** conserve jeringas cargadas de Piasky. Toda jeringa cargada con el medicamento se debe utilizar inmediatamente.
- **No** agite el vial.
- **No** reutilice el vial, la jeringa ni las agujas para otra inyección.
- **No** comparta la jeringa ni las agujas con otras personas.

Dosis completa y número de inyecciones

Su dosis de Piasky puede **requerir hasta 3 inyecciones consecutivas. Puede necesitar hasta 3 viales de Piasky para recibir su dosis completa.**

- Su médico o farmacéutico le dirá a usted o a su cuidador cuántas inyecciones necesita y con qué frecuencia debe inyectarse el medicamento.
- **Si la dosis prescrita de Piasky es de 680 mg, adminístrese 2 inyecciones separadas consecutivas.**
- **Si la dosis prescrita de Piasky es de 1 020 mg, adminístrese 3 inyecciones separadas consecutivas.**
- Utilice siempre un vial nuevo de Piasky para cada inyección.
- Si no está seguro de la dosis, pregunte a su médico o farmacéutico.

- **No** divida su dosis completa si no tiene todos los viales de Piasky que necesita. Póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

Materiales necesarios para 1 inyección

Este listado es para una sola inyección. Ajuste el número de materiales en función del número de inyecciones necesarias (ver la sección «Dosis completa y número de inyecciones» más arriba).

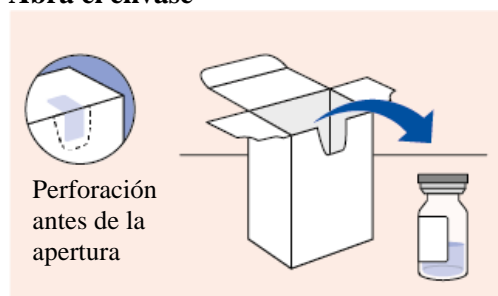
Incluido en el envase:

- 1 vial de Piasky

No incluido en el envase:

- Aguja de transferencia de 18G de un solo bisel o aguja estándar de 21G.
- Aguja de inyección de 25G, 26G o 27G con protector de seguridad. La longitud de la aguja debe ser de entre 9 mm ($\frac{3}{8}$) y 13 mm ($\frac{1}{2}$).
- Jeringa de 2 o 3 ml
- 2 toallitas impregnadas en alcohol (una para la piel y otra para el vial)
- 1 torunda de algodón o gasa estériles
- 1 tirita pequeña
- 1 recipiente para objetos cortopunzantes imperforable (véase el paso 43)

Abra el envase



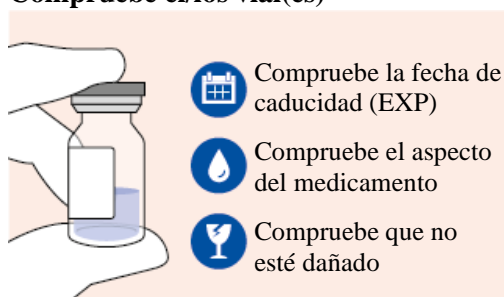
- 1 Saque de la nevera el número de envases con los viales de Piasky que necesite. Abra el/los envase(s) y extraiga el/los vial(es).

Compruebe la dosis prescrita por su médico. La dosis completa puede requerir hasta 3 inyecciones consecutivas. Puede necesitar hasta 3 viales para recibir una dosis completa. Reúna todos los viales que necesite.

- 2 Coloque el/los vial(es) sobre una superficie limpia y plana.

- **No** utilice el vial si el envase está dañado o si la perforación para la apertura está rota. Deseche de forma segura el vial en un recipiente para objetos cortopunzantes (ver paso 43) y póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

Compruebe el/los vial(es)



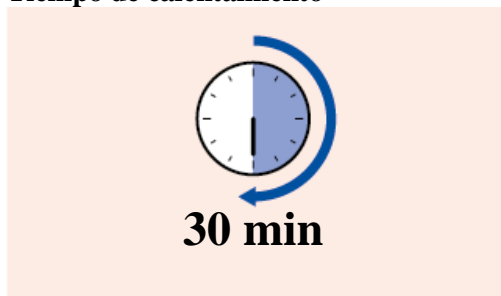
- 3 Compruebe la fecha de caducidad (EXP) en el/los vial(es).

- 4 Compruebe el aspecto del medicamento.
El medicamento debe ser transparente a muy opalescente y de casi incoloro a amarillo parduzco.

- 5 Compruebe si el/los vial(es) presenta(n) algún daño, como grietas o arañazos.

- **No** los utilice si la fecha de caducidad (EXP) ha vencido.
- **No lo** utilice si el medicamento está turbio, decolorado o contiene partículas.
- **No** utilice el vial si está agrietado o roto.
Si observa algo de lo anterior, deseche de forma segura el vial en un recipiente para objetos cortopunzantes (véase el paso 43) y póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

Tiempo de calentamiento



- 6 Coloque el/los vial(es) sobre una superficie limpia y plana durante 30 minutos, **protegido(s) de la luz solar directa**. Esto permite que el medicamento alcance la temperatura ambiente. Si el vial no está a temperatura ambiente, el medicamento frío podría dificultar su extracción del vial y posterior inyección. También podría causar molestias.

- **No** acelere el proceso de calentamiento de ninguna manera; p. ej., en un microondas, con agua caliente o exponiéndolo a la luz solar directa.
- **No** retire la tapa del vial mientras este alcanza la temperatura ambiente.

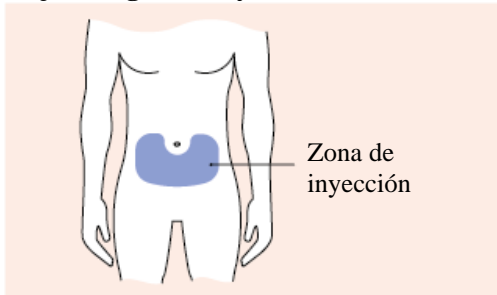
Reúna los demás materiales



- 7 Reúna los demás materiales mientras el vial alcanza la temperatura ambiente. **Este listado es para una sola inyección.** Ajuste la cantidad de materiales en función del número de inyecciones necesarias.
Nota: El color de los materiales puede no ser el mismo que en las imágenes.

- 1 aguja de transferencia
- 1 aguja de inyección con protector de seguridad
- 1 jeringa
- 2 toallitas impregnadas en alcohol: una para la piel y otra para el vial
- 1 torunda de algodón o gasa estériles
- 1 tirita pequeña
- 1 recipiente para objetos punzocortantes

Elija el lugar de inyección

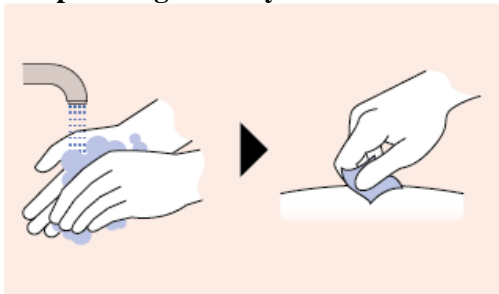


8 Piasky solo se debe inyectar en la zona del estómago (abdomen).

Asegúrese de no administrar la inyección en el mismo lugar varias veces seguidas. Cada inyección debe realizarse a una distancia mínima de 5 cm de la zona utilizada para la inyección anterior.

- **No** se debe inyectar en el brazo ni en el muslo.
- **No** se inyecte en los 5 cm alrededor del ombligo.
- **No** se administre la inyección en lunares, cicatrices o zonas en las que la piel esté sensible, amoratada, enrojecida, dura o dañada.

Limpie el lugar de inyección

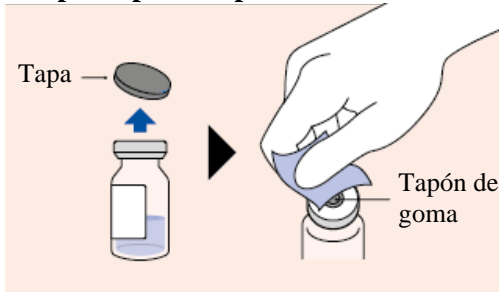


9 Lávese las manos con agua y jabón.

10 Limpie el lugar de inyección con una toallita impregnada en alcohol y deje que se seque al aire.

- **No** toque, abanique ni sople la zona que ha limpiado.

Limpie la parte superior del vial

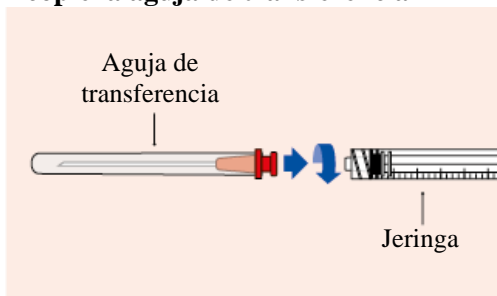


11 Retire la tapa de color del vial. Deseche la tapa de color en el recipiente para objetos cortopunzantes (véase el paso 43).

12 Limpie el tapón de goma con la otra toallita impregnada en alcohol.

- **No** toque el tapón de goma después de limpiarlo.

Acople la aguja de transferencia

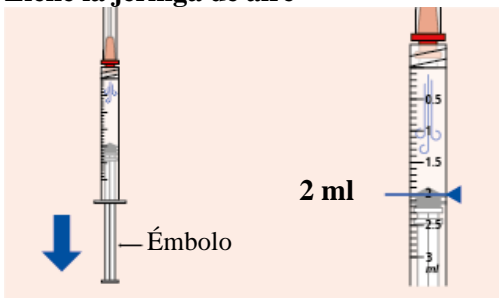


13 Saque la jeringa y la aguja de transferencia de sus envases.

14 Empuje y gire la aguja de transferencia hasta que esté completamente acoplada a la jeringa.
No retire la tapa de la aguja.

- **No** utilice la aguja de inyección (con el protector de seguridad) para extraer el medicamento.

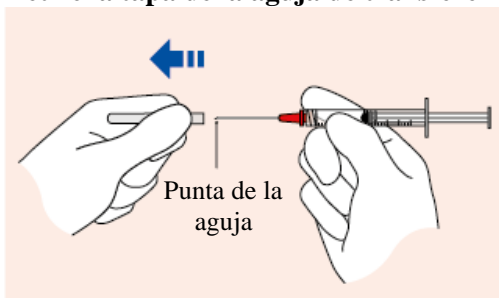
Llene la jeringa de aire



15 Con la tapa todavía puesta en la aguja, tire lentamente del émbolo hacia atrás e introduzca aire en la jeringa **hasta la línea de 2 ml**.

Nota: El vial no contiene aire. El aire inyectado en el vial facilitará la extracción del medicamento e impedirá que el émbolo se mueva.

Retire la tapa de la aguja de transferencia

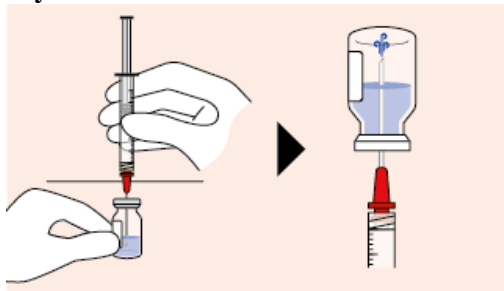


16 Sujete la jeringa por el centro y retire con cuidado la tapa de la aguja de la jeringa.

17 Deje la tapa sobre una superficie plana.
Tendrá que volver a colocar la tapa en la aguja después de transferir el medicamento.

- **No** deseche la tapa.
- **No** toque la aguja ni deje que la aguja toque ninguna superficie después de haber retirado la tapa.

inyecte aire en el vial



18 Sujete el vial sobre la superficie plana e inserte la totalidad de la aguja directamente en el centro del tapón de goma.

19 Mantenga la aguja en el vial y dé la vuelta al vial.

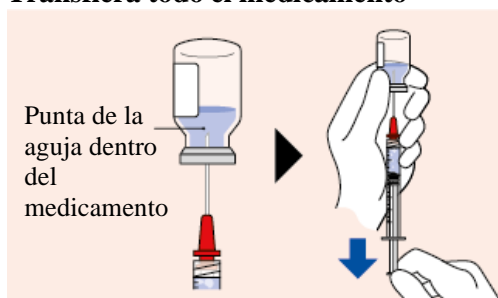
20 Asegúrese de que la punta de la aguja esté por encima del medicamento.

21 Con el vial colocado en la parte superior, empuje el émbolo para inyectar aire en el vial.

22 Continúe presionando hacia abajo con los dedos el émbolo para impedir que se mueva.

- **No** inyecte aire en el medicamento, ya que se podrían formar burbujas en este.

Transfiera todo el medicamento



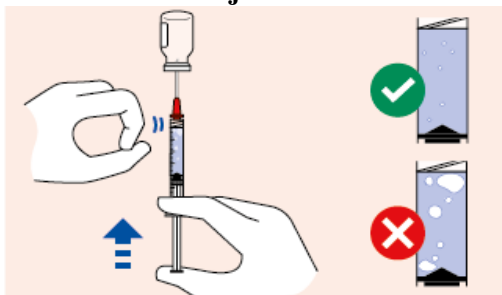
23 Deslice la punta de la aguja hacia abajo para que quede dentro del medicamento.

24 Tire lentamente del émbolo hacia atrás para **transferir todo el medicamento** a la jeringa.

Asegúrese de **mantener la punta de la aguja dentro del medicamento** en todo momento mientras transfiere el medicamento a la jeringa. **Es posible que en algún momento tenga que deslizar la aguja hacia abajo**, de lo contrario puede transferir algo de aire a la jeringa.

- **No** extraiga por completo la aguja del vial.
- **No** extraiga por completo el émbolo de la jeringa.

Elimine las burbujas

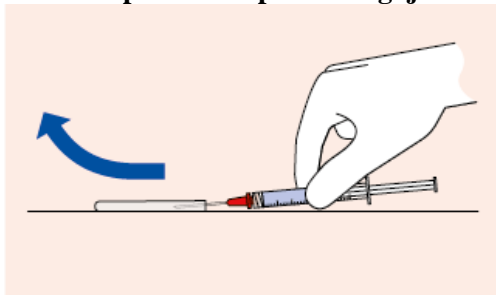


25 Si observa burbujas de aire o un espacio lleno de aire en la jeringa, golpee suavemente un lado de la jeringa con el dedo hasta que las burbujas suban a la parte superior de la jeringa.

26 Empuje lentamente el émbolo hacia arriba para introducir de nuevo las burbujas de aire en el vial.

Si al hacerlo introduce algo de medicamento en el vial, tire lentamente del émbolo hacia atrás (más despacio esta vez) para transferir la totalidad del medicamento del vial (pasos 23 y 24).

Vuelva a poner la tapa en la aguja de transferencia



27 Retire la jeringa del vial.

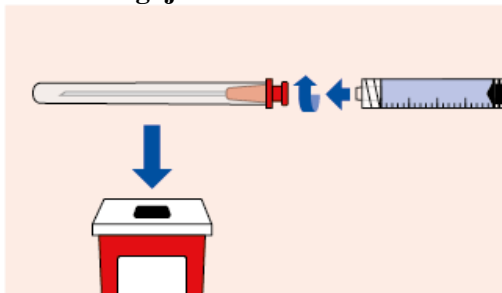
28 Con una sola mano, introduzca la aguja con la tapa colocada sobre la superficie plana.

29 Una vez que la aguja esté cubierta, levante la jeringa y presione la tapa para que quede completamente acoplado a la aguja.

- No sujete la tapa con los dedos mientras desliza la aguja en su interior.

Advertencia: No use la aguja de transferencia para inyectar el medicamento. La aguja de transferencia es demasiado grande para inyectar el medicamento.

Retire la aguja de transferencia

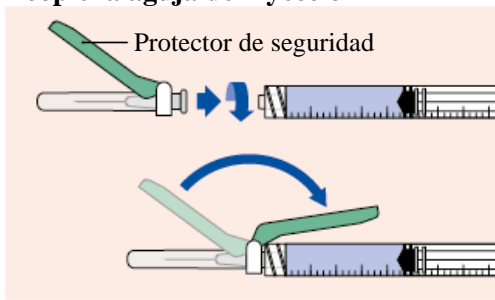


30 Sujete la jeringa y gire la aguja de transferencia para retirarla.

31 Deseche la aguja de transferencia en un recipiente para objetos cortopunzantes (ver paso 43).

- **No** toque la punta de la jeringa después de haber retirado la aguja de transferencia.

Acople la aguja de inyección

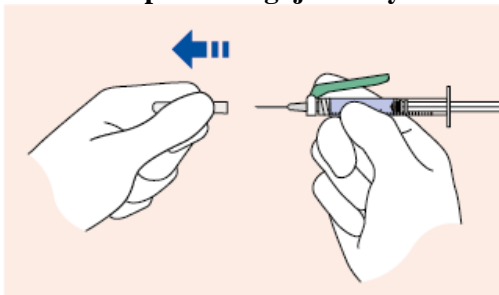


32 Extraiga la aguja de inyección de su envase.

33 Empuje y gire la aguja de inyección hasta que esté completamente acoplada a la jeringa.

34 Deslice el protector de seguridad en dirección de la jeringa como se muestra en la figura anterior.

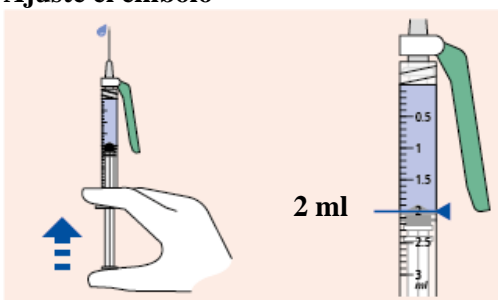
Retire la tapa de la aguja de inyección



35 Sujete la jeringa por el centro y retire con cuidado la tapa de la aguja de la jeringa.

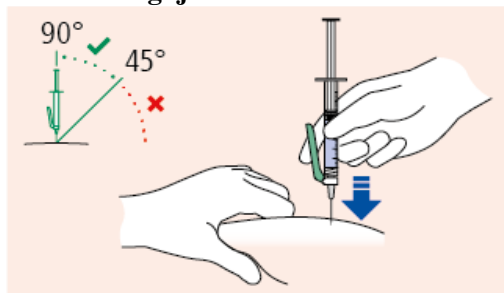
- **No** gire ni doble la tapa al tirar de ella.
- **No** toque la aguja ni deje que ésta toque ninguna superficie después de haber retirado la tapa.
- **No** vuelva a colocar la tapa después de haberla retirado, ya que podría dañar la aguja.
- **No** utilice la jeringa si se ha caído o está dañada.

Ajuste el émbolo



36 Empuje lentamente el émbolo **hasta la línea de 2 ml**.

Inserte la aguja



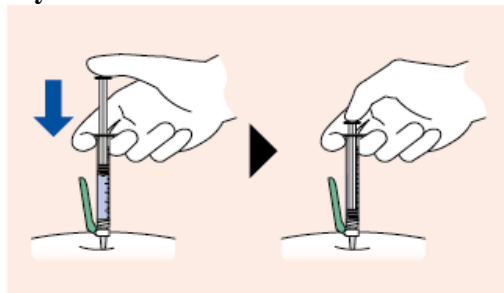
37 Con una mano, pellizque la zona de piel que ha limpiado.

38 Con la otra mano, sujete la jeringa por el centro y colóquela a un ángulo de entre 45 ° y 90 ° relativo a la piel.

39 Con un movimiento rápido, inserte la totalidad de la aguja en el pellizco de piel.

- No sujete ni empuje el émbolo mientras inserta la aguja.

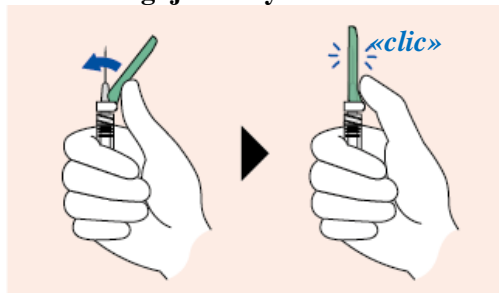
Injecte el medicamento



40 Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo para inyectar todo el medicamento.

41 Suelte el pliegue de piel y retire la aguja.

Cubra la aguja de inyección



42 Tras la inyección, empuje con el pulgar el protector de seguridad sobre la aguja **hasta que escuche o sienta un «clic»**. Si no escucha un «clic», compruebe que la aguja está totalmente cubierta por el protector de seguridad.

- No vuelva a cubrir la aguja con la tapa original.
- No use las dos manos para cubrir la aguja con el protector de seguridad.
- No retire la aguja de la jeringa.

Deseche la jeringa y el vial



43 Deposite el vial de Piasky, la jeringa, agujas y demás materiales usados en un recipiente para objetos punzocortantes inmediatamente después de su uso.

- **No** tire las agujas sueltas, la jeringa ni el vial a la basura.
- **No** intente separar las piezas de la jeringa.

Examine el lugar de inyección



44 Puede haber una pequeña cantidad de sangre o medicamento en el lugar de inyección.

Puede presionar con una torunda de algodón o una gasa hasta que deje de sangrar. Si es necesario, cubra el lugar de inyección con una tirita. Si el sangrado no se detiene, póngase en contacto con su médico.

La inyección ha terminado.

- **No** frote ni masajee la zona donde se ha inyectado.

Segunda o tercera inyección

Si la dosis prescrita consiste en 2 o 3 inyecciones consecutivas, comience de nuevo desde el paso 8 con otro vial de Piasky y materiales nuevos. Es posible que necesite hasta 3 viales para recibir la dosis completa. Asegúrese de que la siguiente inyección no se administra en el mismo lugar ya utilizado para la inyección anterior.

Eliminación de jeringas y viales



Los medicamentos **no** se deben tirar por los desagües ni a la basura.

Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Cuando el recipiente esté lleno, asegúrese de desecharlo como le haya indicado su médico, enfermero o farmacéutico.