

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piasky 340 mg soluzione iniettabile o per infusione

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 2 mL contiene 340 mg di crovalimab.

Ogni mL di soluzione iniettabile o per infusione contiene 170 mg di crovalimab.

Crovalimab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese (CHO) per mezzo della tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione (iniettabile/infusione).

Soluzione di aspetto da limpido a fortemente opalescente, da quasi incolore a giallo-brunastro. La soluzione ha un pH di circa 5,8 e un'osmolalità di circa 297 mOsm/kg.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Piasky, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 12 anni con peso pari o superiore a 40 kg, affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN):

- in pazienti con emolisi con sintomi clinici indicativi di elevata attività della malattia;
- in pazienti clinicamente stabili dopo essere stati trattati con un inibitore del componente 5 (C5) del sistema del complemento per almeno gli ultimi 6 mesi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi ematologici.

Posologia

Il regime posologico raccomandato consiste in una dose di carico somministrata attraverso infusione endovenosa (Giorno 1), seguita da quattro dosi di carico settimanali aggiuntive somministrate attraverso iniezione sottocutanea (nei Giorni 2, 8, 15 e 22). La dose di mantenimento inizia il Giorno 29 e viene quindi somministrata ogni 4 settimane attraverso iniezione sottocutanea. Le dosi da somministrare sono basate sul peso corporeo del paziente, come indicato nella Tabella 1.

Per i pazienti che passano da un trattamento con un altro inibitore del complemento, la prima dose di carico di Piasky per via endovenosa deve essere somministrata al momento della successiva somministrazione programmata dell'inibitore del complemento (vedere paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni relative al passaggio dal trattamento con un inibitore del componente 5 [C5] del sistema del complemento). A ciò seguirà la somministrazione delle dosi di carico sottocutanee aggiuntive e delle dosi di mantenimento di Piasky, secondo lo schema riportato in Tabella 1.

Tabella 1: Regime posologico di Piasky sulla base del peso corporeo

Peso corporeo	da ≥ 40 kg a < 100 kg	≥ 100 kg
Dose di carico		
Giorno 1	1.000 mg (per via endovenosa)	1.500 mg (per via endovenosa)
Giorno 2, 8, 15, 22	340 mg (per via sottocutanea)	340 mg (per via sottocutanea)
Dose di mantenimento		
Giorno 29 e successivamente Q4W ^a	680 mg (per via sottocutanea)	1.020 mg (per via sottocutanea)

^a Q4W = ogni 4 settimane

Lo schema posologico può occasionalmente variare entro 2 giorni dal giorno di somministrazione programmato (eccetto il Giorno 1 e il Giorno 2). Se ciò si verifica, la dose successiva deve essere somministrata secondo il regolare schema posologico.

Durata del trattamento

Piasky deve essere usato per il trattamento a lungo termine, salvo che la sospensione del medicinale sia clinicamente indicata (vedere paragrafo 4.4).

Dosi assunte in ritardo o saltate

Se si salta una parte o l'intera dose programmata di Piasky, la dose saltata o la parte rimanente della dose programmata deve essere somministrata il prima possibile, prima del giorno della successiva dose programmata. La dose successiva deve quindi essere somministrata nel giorno stabilito per la somministrazione. Non assumere due dosi, né somministrare una quantità maggiore rispetto alla dose prescritta nello stesso giorno per compensare la dose saltata.

Modifiche della dose

Se durante il corso del trattamento il peso corporeo del paziente cambia del 10% o più, fino a diventare costantemente superiore o inferiore a 100 kg, è necessaria la modifica della dose di mantenimento (vedere Tabella 1 per la dose raccomandata). Di conseguenza, il peso corporeo del paziente deve essere periodicamente monitorato e su base continuativa, a seconda dei casi.

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti di età ≥ 65 anni non è necessario alcun adeguamento della dose, sebbene, negli studi clinici, nei pazienti anziani l'esperienza con crovalimab sia limitata (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave non si raccomanda alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve non si raccomanda alcun adeguamento della dose. Crovalimab non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave e non può essere fornita alcuna raccomandazione sulla posologia (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni, con peso corporeo ≥ 40 kg, non è necessario alcun adeguamento della dose di crovalimab. Nei bambini di età inferiore a 12 anni e nei bambini con peso corporeo < 40 kg, la sicurezza e l'efficacia di crovalimab non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Piasky viene somministrato attraverso infusione endovenosa (prima dose) e attraverso iniezione sottocutanea (dosi successive).

Somministrazione endovenosa

Piasky, per la somministrazione endovenosa, deve essere preparato con tecniche aseptiche appropriate. Piasky deve essere diluito e somministrato da un operatore sanitario come infusione endovenosa, nell'arco di 60 minuti \pm 10 minuti (1.000 mg) o 90 minuti \pm 10 minuti (1.500 mg). Piasky non deve essere somministrato attraverso infusione rapida endovenosa o bolo endovenoso.

Per istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Se il paziente sviluppa una reazione correlata a infusione, è possibile rallentare l'infusione di crovalimab o sospendere la somministrazione. Se il paziente manifesta una grave reazione da ipersensibilità, l'infusione deve essere immediatamente interrotta (vedere paragrafo 4.4).

Somministrazione sottocutanea

Piasky deve essere usato non diluito e deve essere preparato utilizzando un'adeguata tecnica asettica. Si raccomanda di iniettare Piasky a livello dell'addome, e di alternare le sedi di iniezione ad ogni somministrazione. Le iniezioni non devono mai essere somministrate su nei, cicatrici o aree in cui la cute si presenta dolente, livida, arrossata, indurita o non integra.

Somministrazione da parte del paziente e/o della persona che se ne prende cura

Qualora il medico lo ritenga opportuno, dopo aver ricevuto adeguata formazione per la tecnica di iniezione sottocutanea, il paziente può autosomministrarsi Piasky oppure la persona che se ne prende cura può somministrare Piasky senza la supervisione di un operatore sanitario.

Le istruzioni complete per la somministrazione di Piasky sono riportate alla fine del foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con infezione da *Neisseria meningitidis* non risolta.
- Pazienti attualmente non vaccinati contro la *Neisseria meningitidis* a meno che non ricevano un trattamento profilattico con antibiotici appropriati fino a 2 settimane dopo la vaccinazione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezione meningococcica grave

A causa del suo meccanismo d'azione, l'uso di crovalimab può aumentare la sensibilità del paziente alle infezioni meningococciche (setticemia e/o meningite). In pazienti trattati con inibitori del complemento terminale sono stati osservati casi di infezioni/sepsi meningococciche gravi o fatali, che sono un effetto di classe noto.

L'infezione meningococcica, se non riconosciuta e trattata precocemente, può diventare rapidamente rischiosa per la vita o fatale. Per ridurre il rischio di infezione, tutti i pazienti devono essere vaccinati con un vaccino anti-meningococco tetravalente, almeno 2 settimane prima di ricevere la prima dose di crovalimab. Se il trattamento immediato con crovalimab è indicato in un paziente non vaccinato, il vaccino richiesto deve essere somministrato il prima possibile e i pazienti devono ricevere la profilassi antibiotica dal momento in cui iniziano crovalimab fino a 2 settimane dopo la vaccinazione. I vaccini contro i sierogruppi A, C, Y, W e B, dove disponibili, sono raccomandati per prevenire le infezioni con i sierogruppi meningococcici comunemente patogeni. I pazienti devono mantenere le vaccinazioni aggiornate in accordo con le linee guida locali per l'uso delle vaccinazioni. Se il paziente proviene da un altro trattamento con inibitore del complemento terminale, i medici devono verificare che la vaccinazione anti-meningococco sia in corso secondo le linee guida locali per l'uso della vaccinazione. Tenendo conto che la vaccinazione può ulteriormente attivare il sistema del complemento, i pazienti con malattie complemento-mediate, inclusa la EPN, possono manifestare un peggioramento transitorio dei segni e dei sintomi della malattia di base, come l'emolisi. Pertanto, i pazienti, dopo la vaccinazione raccomandata, devono essere strettamente monitorati per i sintomi della malattia.

La vaccinazione potrebbe non essere sufficiente a prevenire l'infezione meningococcica. Si dovrebbe prendere in considerazione l'uso profilattico di agenti antibatterici, sulla base delle linee guida locali. Tutti i pazienti devono essere monitorati per rilevare segni precoci di infezione meningococcica, valutati immediatamente se si sospetta un'infezione e, se necessario, trattati con antibiotici appropriati. I pazienti devono essere informati di questi segni e sintomi e delle misure necessarie per richiedere immediatamente assistenza medica. I medici devono discutere con i pazienti circa i benefici e i rischi del trattamento con Piasmy e fornire loro una guida per il paziente/caregiver e una scheda per il paziente (vedere sotto, "Materiale educativo"). Come indicato nei promemoria annuali, gli operatori sanitari devono assicurarsi che le vaccinazioni dei pazienti siano mantenute aggiornate.

Altre infezioni sistemiche

A causa del suo meccanismo d'azione, crovalimab deve essere somministrato con cautela a pazienti con infezioni sistemiche attive. I pazienti possono manifestare una maggiore sensibilità alle infezioni, specialmente verso *Neisseria* spp. e altri batteri capsulati. Le vaccinazioni per la prevenzione delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae* e da *Haemophilus influenzae* di tipo B (Hib) devono essere somministrate secondo le linee guida locali.

Se le linee guida locali impongono le vaccinazioni per la prevenzione delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae* e da *Haemophilus influenzae* di tipo B (Hib), tale operazione deve essere eseguita almeno 2 settimane prima di ricevere la prima dose di crovalimab. Se il trattamento immediato con crovalimab è indicato in un paziente non vaccinato, il vaccino richiesto deve essere somministrato il prima possibile e i pazienti devono ricevere la profilassi antibiotica dal momento in cui iniziano crovalimab fino a 2 settimane dopo la vaccinazione o in conformità agli standard di assistenza locali, a seconda di quale sia il periodo più lungo.

Se Piasky viene somministrato a pazienti con infezioni sistemiche attive, i pazienti devono essere strettamente monitorati per segni e sintomi di peggioramento dell'infezione. I pazienti con infezione batterica sistemica attiva, virale o micotica, nei 14 giorni precedenti l'inizio del trattamento, sono stati esclusi dagli studi clinici con crovalimab.

Ai pazienti devono essere fornite le informazioni presenti nel foglio illustrativo per aumentare la consapevolezza dei segni e dei sintomi di potenziali infezioni gravi.

Reazioni mediate da immunocomplessi di tipo III

La formazione di immunocomplessi si manifesta in pazienti che passano da un inibitore del complemento ad un altro il quale si lega ad epitopi diversi (vedere paragrafo 4.5). In alcuni pazienti, la formazione di tali complessi può causare reazioni mediate da immunocomplessi di tipo III, chiamate anche reazioni di tipo III da immunocomplessi. I pazienti che non sono mai stati trattati in precedenza con un inibitore del C5 o i pazienti in cui un precedente trattamento con un inibitore del C5 è stato eliminato dall'organismo (cioè, sono trascorse almeno 5,5 emivite dall'ultima dose del trattamento precedente) non sono a rischio di reazioni mediate da immunocomplessi di tipo III. Studi clinici con crovalimab hanno segnalato eventi avversi di reazioni mediate da immunocomplessi di tipo III (vedere paragrafo 4.8).

Segni e sintomi di reazioni mediate da immunocomplessi di tipo III osservati negli studi clinici sono stati artralgia e altre patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo, eruzione cutanea e altre patologie cutanee e sottocutanee, piressia, astenia/stanchezza, sofferenza gastrointestinale, cefalea e neuropatia assonale. Reazioni mediate da immunocomplessi di tipo III possono manifestarsi anche come anomalie renali; tuttavia, ciò non è stato osservato durante gli studi clinici con crovalimab.

Sulla base del tempo di insorgenza delle reazioni mediate da immunocomplessi di tipo III osservate negli studi clinici, si raccomanda di monitorare i pazienti per i primi 30 giorni dopo il passaggio da eculizumab o ravulizumab a crovalimab (o viceversa), per rilevare l'insorgenza dei sintomi delle reazioni mediate da immunocomplessi di tipo III. Per reazioni mediate da immunocomplessi di tipo III, lievi o moderate, può essere presa in considerazione la somministrazione di un trattamento sintomatico (ad es., corticosteroidi topici, antistaminici, antipiretici e/o analgesici). Per le reazioni severe, può essere iniziata la terapia con corticosteroidi per via orale o parenterale, e ridotta poi gradualmente come clinicamente indicato.

Reazioni correlate a infusione e a iniezione

A seconda della via di somministrazione, la somministrazione di crovalimab può causare reazioni correlate a infusione o reazioni sistemiche correlate a iniezione. Queste possono includere reazioni allergiche o da ipersensibilità (inclusa l'anafilassi), ma anche una serie di altri sintomi quali cefalea o dolore muscolare.

Dopo la somministrazione endovenosa di Piasky, in caso di una severa reazione correlata a infusione, il trattamento deve essere interrotto e deve essere somministrata una terapia medica appropriata. Dopo somministrazione sottocutanea o qualsiasi incidenza di reazione allergica grave a seguito di somministrazione endovenosa o sottocutanea, in caso di severa reazione correlata a iniezione, i pazienti/le persone che se ne prendono cura, devono immediatamente rivolgersi al medico e deve essere somministrata un'appropriata terapia medica. I pazienti devono verificare con il proprio medico curante se il trattamento con Piasky può essere continuato.

In pazienti con EPN, emolisi grave dopo interruzione del trattamento

In caso di interruzione di Piasky, i pazienti che non passano a un altro trattamento per la EPN devono essere strettamente monitorati per segni e sintomi di grave emolisi intravascolare, identificati da aumentati livelli di lattato deidrogenasi (LDH), unitamente ad improvvisa diminuzione delle dimensioni del clone EPN o dell'emoglobina, o ricomparsa di sintomi quali stanchezza,

emoglobinuria, dolore addominale, respiro affannoso (dispnea), eventi avversi vascolari maggiori (inclusa trombosi), disfagia o disfunzione erettile. Se dopo l'interruzione compaiono segni e sintomi di emolisi, incluso LDH elevato, considerare la ripresa del trattamento appropriato.

Immunogenicità con conseguente perdita di esposizione ed efficacia

I pazienti possono sviluppare anticorpi antifarmaco (ADA) che possono interferire con l'esposizione a crovalimab. Lo sviluppo di ADA può portare alla perdita dell'esposizione a crovalimab che può causarne una perdita di efficacia. Negli studi clinici, nei pazienti trattati con crovalimab sono state osservate perdita di efficacia e perdita di esposizione dovute allo sviluppo di ADA. I pazienti devono essere regolarmente monitorati per i segni clinici di perdita di esposizione ed efficacia, inclusa una grave emolisi intravascolare. In caso di grave e persistente emolisi intravascolare, nonostante il trattamento conforme con crovalimab, i pazienti devono essere esaminati tempestivamente per valutare l'eziologia e deve essere presa in considerazione la possibilità che si sviluppino ADA che portino ad una perdita di esposizione ed efficacia. Deve essere effettuata una valutazione dei benefici rispetto ai rischi di una continuazione della terapia con crovalimab e deve essere preso in considerazione il passaggio a una terapia alternativa. Se il paziente sviluppa segni di peggioramento della EPN, i pazienti/le persone che se ne prendono cura devono essere avvisati di rivolgersi immediatamente al medico. Vedere paragrafi 4.8 e 5.1.

Materiale educativo

Tutti gli operatori sanitari che si prevede prescrivano, usino, o supervisionino la somministrazione di Piasky devono assicurarsi di aver ricevuto e di conoscere bene la guida per gli operatori sanitari. Gli operatori sanitari riceveranno un promemoria annuale per garantire che le vaccinazioni dei pazienti siano mantenute aggiornate. I medici prescrittori devono spiegare e discutere i benefici e i rischi della terapia con Piasky con il paziente e/o con le persone che lo assistono e assicurarsi che vengano forniti la guida per il paziente/caregiver e la scheda del paziente.

Gli operatori sanitari devono istruire i pazienti e/o chi li assiste a portare sempre con sé la scheda del paziente con le informazioni sui segni e sintomi chiave delle infezioni meningococciche e delle reazioni allergiche severe, e a ricorrere alle cure mediche di emergenza se manifestano sintomi di infezioni meningococciche e/o reazioni allergiche severe.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Crovalimab e altri inibitori del C5 si legano a diversi epitopi sul C5 cosicché gli immunocomplessi costituiti dagli anticorpi legati al C5 possono formarsi quando entrambi sono presenti in circolo. Questi immunocomplessi, noti anche come complessi farmaco-bersaglio-farmaco (DTDC), possono comprendere una o più unità del C5 legate sia a crovalimab sia a un altro inibitore del C5 e si prevede che vengano eliminati entro circa 8 settimane (nel caso di eculizumab). In caso di passaggio da inibitori del C5 con un'emivita prolungata come ravulizumab, gli immunocomplessi possono essere eliminati dopo un periodo di tempo più lungo. In alcuni pazienti, la formazione di questi complessi determina reazioni mediate da immunocomplessi di tipo III (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Nei pazienti che provengono da un'altra terapia con inibitori del C5, si osserva un aumento transitorio della *clearance* a causa della formazione di immunocomplessi, che porta a una più rapida eliminazione di crovalimab. Tuttavia, nei pazienti che provengono da un altro inibitore del C5, questo aumento transitorio della *clearance* non è clinicamente rilevante e non richiede un adeguamento della dose.

Non sono stati effettuati studi d'interazione specifici.

Non si prevede che crovalimab mostri interazioni farmacocinetiche con altri medicinali che interferiscono con gli enzimi metabolizzanti del citocromo P450 (CYP), poiché le vie di *clearance* delle immunoglobuline G (IgG) sono diverse da quelle delle piccole molecole.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di crovalimab nelle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali non evidenziano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). È noto che le IgG umane attraversano la placenta dopo il primo trimestre di gravidanza. Sulla base del suo meccanismo d'azione, crovalimab può potenzialmente causare un'inibizione del complemento terminale nella circolazione fetale. Pertanto, nelle donne in gravidanza, l'uso di Piasky può essere preso in considerazione se le condizioni cliniche della donna rendono necessario il trattamento con crovalimab.

Allattamento

Non è noto se crovalimab sia escreto nel latte materno. È noto che le IgG1 umane vengono escrete nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Piasky tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il lattante e il beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Sull'effetto di crovalimab sulla fertilità umana, non sono disponibili dati clinici. I dati sugli animali, ottenuti da studi di tossicità a dosi ripetute, non hanno mostrato effetti sugli organi riproduttivi maschili o femminili (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Piasky non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni osservate sono state reazioni di tipo III mediate da immunocomplessi (18,9% nei pazienti che provenivano da un trattamento con un altro inibitore del C5 a crovalimab), infezione delle vie respiratorie superiori (18,6%), piressia (13,5%), cefalea (10,9%) e reazione correlata a infusione (10,2%). Le reazioni avverse gravi osservate con maggiore frequenza sono state la reazione mediata da immunocomplessi di tipo III (4,0% nei pazienti che provenivano dal trattamento con un altro inibitore del C5 a crovalimab) e infezione polmonare (1,5%).

Nei 44 pazienti dello studio COMPOSER, in cui la durata mediana del trattamento era di 4,69 anni (intervallo: 0,4 - 6,3 anni), i risultati di sicurezza ottenuti non hanno evidenziato alcun ulteriore problema di sicurezza associato all'uso a lungo termine di crovalimab.

Tabella delle reazioni avverse

Nei pazienti con EPN, la sicurezza di crovalimab è stata valutata in tre studi di Fase III, COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311) e COMMODORE 1 (BO42161), nonché in uno studio di Fase I/II (COMPOSER, BP39144).

La Tabella 2 elenca le reazioni avverse che sono state osservate in associazione all'uso di crovalimab, in un'analisi aggregata dei 393 pazienti arruolati negli studi di Fase III, se non diversamente indicato. Sulla base dell'analisi dei dati aggregati di 393 pazienti, la durata mediana del trattamento per crovalimab è stata di 64 settimane (intervallo: 0,1-136,4 settimane).

Le reazioni avverse sono elencate sulla base della classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. La categoria di frequenza corrispondente di ogni reazione avversa si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$). All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2: Sommario delle reazioni avverse manifestatesi in pazienti trattati con Piasmy

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse (MedDRA)	Categoria di frequenza
Infezioni e infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori	Molto comune
	Infezione polmonare	Comune
	Infezione delle vie respiratorie	
	Infezione delle vie urinarie	
	Nasofaringite	Non comune
	Sepsi	
	Shock settico	
	Batteriemia	
	Pielonefrite	
Disturbi del sistema immunitario	Reazione mediata da immunocomplessi di tipo III*	Molto comune
	Ipersensibilità	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
	Diarrea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Molto comune
	Astenia	Comune
	Stanchezza	
	Reazione in sede di iniezione	Non comune
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Reazione correlata a infusione	Molto comune
	Reazione correlata a iniezione	Comune

* La reazione mediata da immunocomplessi di tipo III (nota anche come reazione di tipo III da immunocomplessi) è limitata ai pazienti che provengono da un altro inibitore del C5 a crovalimab o da crovalimab a un altro inibitore del C5. La frequenza di reazioni mediate da immunocomplessi di tipo III è riportata per un sottogruppo di N = 201 pazienti che sono transitati dal trattamento con un altro inibitore del C5 a crovalimab, con tassi di incidenza calcolati utilizzando questi N = 201 pazienti come denominatore. Vedere di seguito.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni mediate da immunocomplessi di tipo III (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

Negli studi di Fase III, il 19,4% (39 su 201) dei pazienti che sono transitati dal trattamento con eculizumab o ravulizumab a crovalimab, ha manifestato una reazione di tipo III da immunocomplessi (riportata come reazione mediata da immunocomplessi di tipo III). Di questi 39 pazienti, 2 hanno manifestato una seconda reazione mediata da immunocomplessi di tipo III dopo aver interrotto l'assunzione di crovalimab ed essere passati a ravulizumab. I segni e sintomi più comuni che sono stati osservati sono stati artralgia ed eruzione cutanea; altri sintomi osservati includono piressia, cefalea, mialgia, dolore addominale, astenia/stanchezza e neuropatia assonale. Nei pazienti che provenivano dal trattamento con eculizumab o ravulizumab a crovalimab, il tempo mediano all'insorgenza di una reazione mediata da immunocomplessi di tipo III, è stato di 1,6 settimane (intervallo: 0,7-4,4 settimane), con il 5,1% dei pazienti (2 su 39) che ha manifestato una reazione mediata da immunocomplessi di tipo III, con un tempo all'insorgenza superiore a 4 settimane. La maggior parte dei casi di reazione mediata da immunocomplessi di tipo III, è stata transitoria, con una durata mediana di 1,7 settimane (intervallo 0,4-34,1 settimane). La maggior parte dei pazienti ha manifestato un evento di grado 1 o 2 (23 pazienti su 39), mentre eventi di grado 3 si sono manifestati nel 8% (16 su 39) dei pazienti trattati con crovalimab transitati da eculizumab o ravulizumab. La maggior parte degli eventi si è risolta senza alcuna modifica del trattamento sperimentale con crovalimab.

Nello studio COMPOSER, tra i 26 pazienti che sono transitati da eculizumab a crovalimab, 2 pazienti hanno manifestato ognuno 1 evento avverso di reazione mediata da immunocomplessi di tipo III. Questi eventi sono stati lievi/moderati e non gravi. Un altro paziente ha sviluppato una lieve reazione mediata da immunocomplessi di tipo III dopo aver interrotto l'assunzione di crovalimab ed essere passato a un diverso inibitore del C5.

Immunogenicità

Nei due studi randomizzati di Fase III (COMMODORE 1 e COMMODORE 2) e in uno studio a braccio singolo di Fase III (COMMODORE 3), lo stato degli ADA è stato valutato in 392 pazienti. Di questi 392 pazienti, 118 (30,1%) erano positivi agli ADA. Tra i pazienti ADA-positivi e quelli ADA-negativi, non sono state osservate differenze nei tassi delle reazioni avverse tipicamente associate all'immunogenicità (come reazioni correlate a infusione, reazioni in sede di iniezione o ipersensibilità) (vedere paragrafo 5.1).

Immunogenicità con conseguente perdita di esposizione ed efficacia

I pazienti possono sviluppare ADA che possono interferire con l'esposizione a crovalimab. Dei 392 pazienti valutati per lo stato degli ADA, in 23 pazienti (5,9%) è stata osservata una perdita parziale o completa dell'esposizione, associata all'insorgenza di ADA; tra questi, 17 pazienti (4,3%) hanno manifestato una perdita dell'attività farmacologica che ha coinciso con una perdita dell'esposizione e con una perdita dell'efficacia, manifestatasi come perdita sostenuta del controllo dell'emolisi in 7 pazienti (1,8%).

In caso di segni clinici di perdita di efficacia, deve essere richiesta una tempestiva valutazione da parte di un medico (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni correlate a infusione e a iniezione

Negli studi di Fase III, il 10,2% dei pazienti trattati con crovalimab ha manifestato una reazione correlata a infusione. I segni e i sintomi più comunemente osservati sono stati cefalea (7,1%), eruzione cutanea (0,8%), capogiri (0,8%), dolore addominale (0,5%), eritema (0,5%), nausea (0,5%), piressia (0,5%) e parestesia (0,3%). Tutti gli eventi segnalati sono stati di Grado 1-2.

Nei diversi studi di Fase III, l'8,4% dei pazienti trattati con crovalimab ha manifestato una reazione correlata a iniezione. I segni e i sintomi più comuni segnalati sono stati

cefalea (2,5%), eritema in sede di iniezione (1,0%), dolore in sede di iniezione (1,0%) ed eruzione cutanea in sede di iniezione (1,0%). La maggior parte degli eventi è stata di Grado 1-2.

Infezioni da batteri capsulati

Sulla base del suo meccanismo d'azione, l'uso di crovalimab può potenzialmente aumentare il rischio di infezioni, in particolare quelle causate da batteri capsulati, inclusi *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipi A, C, W, Y e B, e *Haemophilus influenzae* (vedere paragrafo 4.4).

In tutti gli studi di Fase III, le infezioni con batteri capsulati osservate sono state quelle da *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (non altrimenti specificato), *Haemophilus influenzae* e *Neisseria subflava*, quest'ultima ha causato, in un paziente, un evento avverso di batteriemia.

Popolazione pediatrica

In 12 pazienti pediatrici con EPN di peso corporeo ≥ 40 kg (di età compresa tra 13 e 17 anni), inclusi negli studi COMMODORE 1, COMMODORE 2 e COMMODORE 3, il profilo di sicurezza è risultato simile a quello osservato nei pazienti adulti con EPN. Nei pazienti pediatrici affetti da EPN, le reazioni avverse associate a crovalimab che sono state segnalate sono infezione delle vie respiratorie superiori (16,7%), infezione delle vie urinarie (16,7%), stanchezza (16,7%), piressia (16,7%), cefalea (8,3%), reazione correlata a infusione (8,3%) e reazione correlata a iniezione (8,3%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere strettamente monitorati per rilevare l'insorgenza di segni o sintomi di reazioni avverse e occorre avviare un trattamento sintomatico adeguato.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del complemento, codice ATC: L04AJ07

Meccanismo d'azione

Crovalimab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato basato sull'immunoglobulina G1 (IgG1) che si lega specificamente con alta affinità al componente 5 (C5) del sistema del complemento, inibendone il clivaggio in C5a e C5b e prevenendo così la formazione del complesso di attacco alla membrana (MAC). Crovalimab causa l'inibizione dell'attività del complemento terminale. Nei pazienti con EPN, crovalimab inibisce l'emolisi intravascolare mediata dal complemento terminale.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici su pazienti affetti da EPN, a seguito del trattamento con crovalimab, è stata osservata un'inibizione concentrazione-dipendente dell'attività del complemento terminale. L'inibizione dell'attività del complemento terminale (CH50, come misurata attraverso immunodosaggio liposomico [LIA]) è stata immediatamente raggiunta entro la fine dell'infusione iniziale di crovalimab ed è stata generalmente mantenuta per tutta la durata del trattamento con

crovalimab. Analogamente, le concentrazioni medie di C5 libero sono diminuite a livelli bassi ($< 0,0001$ g/L), rispetto al basale, e sono rimaste basse per tutto il periodo di trattamento.

I livelli di C5 libero e CH50 sono risultati simili tra i pazienti pediatrici e adulti trattati con crovalimab.

Efficacia e sicurezza clinica

Nei pazienti con EPN, la sicurezza e l'efficacia di crovalimab sono state valutate in uno studio di Fase III di non inferiorità (COMMODORE 2, BO42162) e supportate da evidenze cliniche ottenute da altri due studi di Fase III (COMMODORE 3, YO42311 e COMMODORE 1, BO42161).

In tutti gli studi di Fase III era richiesto che i pazienti fossero vaccinati contro *Neisseria meningitidis* entro 3 anni precedenti l'inizio del trattamento o entro 7 giorni dopo l'inizio del trattamento con crovalimab. I pazienti vaccinati nelle 2 settimane precedenti l'inizio di crovalimab o dopo l'inizio del trattamento sperimentale hanno ricevuto una profilassi antibiotica appropriata dal momento in cui hanno iniziato Piaskey fino ad almeno 2 settimane dopo la vaccinazione (vedere paragrafo 4.4 per avvertenze e precauzioni relative a un'infezione meningococcica grave). Sono stati esclusi i pazienti con anamnesi di infezione da *Neisseria meningitidis* nei 6 mesi precedenti lo screening e fino alla prima somministrazione del farmaco sperimentale.

Sono stati esclusi anche i pazienti con anamnesi positiva per trapianto allogenico di midollo osseo.

Negli studi di Fase III, Crovalimab è stato somministrato secondo la dose raccomandata descritta nel paragrafo 4.2. Qualora un paziente manifestasse segni e sintomi di EPN, sulla base del giudizio degli sperimentatori, erano consentite dosi di salvataggio di 340 mg di crovalimab, somministrate per via endovenosa; tuttavia, il disegno di questi studi non era volto a valutare l'impatto delle dosi di salvataggio sull'efficacia di crovalimab. Eculizumab è stato somministrato sulla base delle informazioni prescrittive locali, o in un Paese senza accesso a eculizumab commerciale (COMMODORE 2), successivamente eculizumab 600 mg è stato somministrato per via endovenosa, una volta alla settimana, per le prime 4 settimane, seguito da 900 mg ogni 2 settimane. Durante lo studio non erano consentite dosi di salvataggio di eculizumab.

Gli studi di Fase III comprendevano un periodo di trattamento primario di 24 settimane, dopo il quale i pazienti avevano la possibilità di continuare/passare a crovalimab, in un periodo di estensione.

Studio in pazienti con EPN naïve agli inibitori del complemento

COMMODORE 2 (studio BO42162)

COMMODORE 2 era uno studio clinico multicentrico di Fase III, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, disegnato per valutare, in pazienti con EPN non precedentemente trattati con un inibitore del complemento, l'efficacia e la sicurezza di crovalimab rispetto a eculizumab. Duecentoquattro (204) pazienti (peso corporeo ≥ 40 kg) sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 per ricevere crovalimab ($n = 135$) o eculizumab ($n = 69$). Inoltre, lo studio ha arruolato 6 pazienti pediatrici (di età < 18 anni e con peso corporeo ≥ 40 kg) in un braccio descrittivo per ricevere crovalimab (vedere paragrafo 5.1). I pazienti idonei presentavano, allo screening, un'elevata attività della malattia, dimostrata da un livello di LDH $\geq 2 \times$ limite superiore della norma (ULN) e dalla presenza di uno o più segni o sintomi correlati all'EPN negli ultimi 3 mesi: stanchezza, emoglobinuria, dolore addominale, respiro affannoso (dispnea), anemia (emoglobina < 10 g/dL), anamnesi di un evento avverso vascolare maggiore (inclusa trombosi), disfagia, disfunzione erettile o anamnesi di trasfusione di emazie concentrate (pRBC) a causa di EPN.

La randomizzazione è stata stratificata sulla base del valore di LDH più recente (da ≥ 2 a $\leq 4 \times$ ULN, o $> 4 \times$ ULN) e dell'anamnesi trasfusionale (0, da > 0 a ≤ 6 , o > 6 unità di pRBC somministrate entro i 6 mesi precedenti la randomizzazione); le rispettive categorie di stratificazione erano bilanciate tra i bracci di trattamento.

Le caratteristiche demografiche e basali della popolazione randomizzata in studio erano generalmente bilanciate tra i bracci di trattamento e sono riportate nella Tabella 3.

Tabella 3: Caratteristiche demografiche e basali per lo studio COMMODORE 2 (popolazione randomizzata)

Parametri	Crovalimab (N = 135)	Eculizumab (N = 69)
Età (anni) alla diagnosi di EPN Media (DS) Mediana (intervallo)	35,8 (15,5) 31,0 (11,5 - 74,7)	37,4 (16,4) 32,1 (11,2 - 76,8)
Età (anni) alla prima somministrazione del trattamento sperimentale* Media (DS) Mediana (intervallo) < 18 anni (n, %) 18-64 anni (n, %) ≥ 65 anni (n, %)	40,5 (15,2) 36,0 (18 - 76) 0 122 (90,4%) 13 (9,6%)	41,9 (16,0) 38,0 (17 - 78) 2 (2,9%) 58 (84,1%) 9 (13,0%)
Peso 40 – < 100 kg (n, %) ≥ 100 kg (n, %)	131 (97,0%) 4 (3,0%)	66 (95,7%) 3 (4,3%)
Sesso Uomini (n, %) Donne, n (%)	77 (57,0%) 58 (43,0%)	35 (50,7%) 34 (49,3%)
Livelli di LDH al basale (x ULN) Mediana (intervallo)	7,0 (2,0 - 16,3)	7,7 (2,0 - 20,3)
Anamnesi di trasfusioni di pRBC nei 12 mesi precedenti lo screening Sì (n, %)	103 (77,4%)	50 (73,5%)
Unità pRBC trasfuse nei 12 mesi precedenti lo screening Mediana (intervallo)	3,8 (0 - 43,5)	3,0 (0 - 41,0)
Dimensione totale del clone granulocitario EPN (%) Mediana (intervallo)	91,4 (5,8 - 100)	93,6 (6,8 - 99,9)
Dimensione totale del clone monocitario EPN (%) Mediana (intervallo)	90,9 (42,5 - 99,9)	95,1 (41,5 - 99,9)
Dimensione totale del clone eritrocitario EPN (%) Mediana (intervallo)	25,3 (3,5 - 96,0)	44,6 (0,1 - 88,9)
Livelli di emoglobina al basale (g/L) Mediana (IQR)	85,0 (77,0 - 93,0)	87,0 (81,0 - 97,0)
Anamnesi di anemia aplastica Sì (n, %)	53 (39,3%)	26 (37,7%)
Anamnesi di sindrome mielodisplastica Sì (n, %)	6 (4,4%)	6 (8,7%)
Anamnesi di evento avverso vascolare maggiore (MAVE) Sì (n, %)	21 (15,6%)	10 (14,5%)
Medicinali al basale** Anticoagulanti (n, %) Steroidi (n, %) Terapia immunosoppressiva (n, %)	35 (25,9%) 46 (34,1%) 23 (17,0%)	17 (24,6%) 25 (36,2%) 13 (18,8%)
Segni o sintomi correlati all'EPN nei 3 mesi precedenti lo screening Dolore addominale Anemia Disfagia	21 (15,6%) 109 (80,7%) 8 (5,9%)	11 (15,9%) 57 (82,6%) 2 (2,9%)

Parametri	Crovalimab (N = 135)	Ecuzumab (N = 69)
Disfunzione erettile	13 (9,6%)	4 (5,8%)
Stanchezza	113 (83,7%)	63 (91,3%)
Emoglobinuria	79 (58,5%)	45 (65,2%)
MAVE (inclusa trombosi)	9 (6,7%)	5 (7,2%)
Respiro affannoso (dispnea)	29 (21,5%)	14 (20,3%)

Nota: IQR = intervallo interquartile.

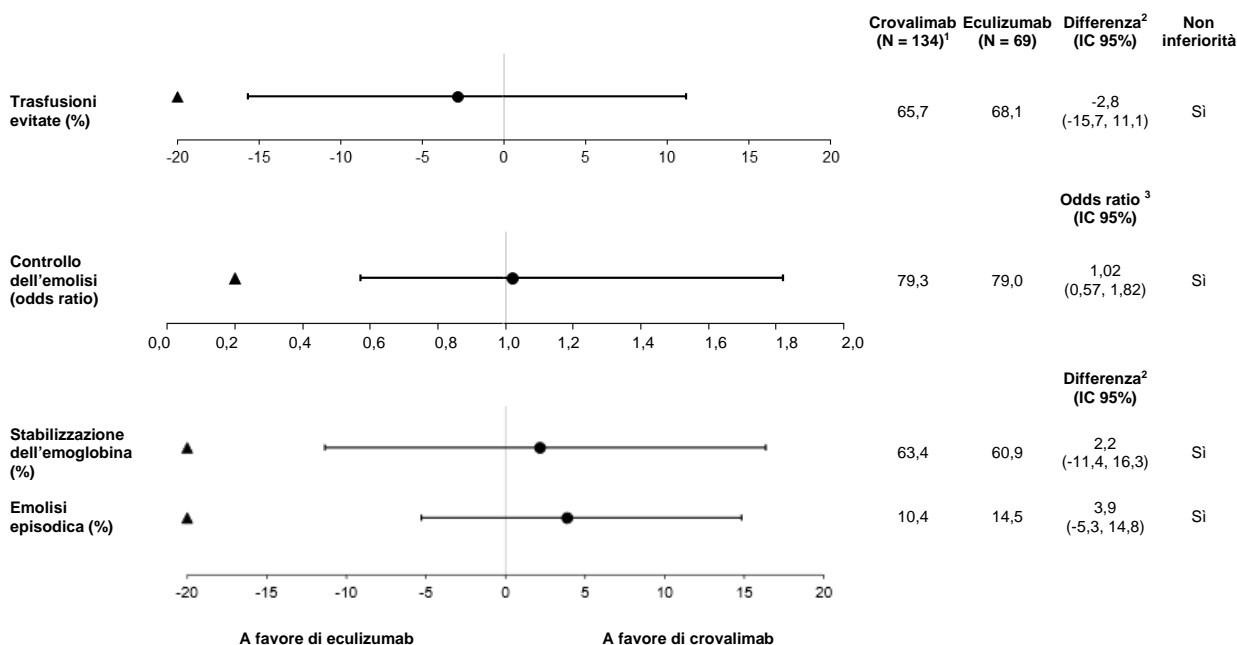
* Due pazienti adolescenti (entrambi di 17 anni) sono stati randomizzati nel braccio ecuzumab prima dell'apertura del braccio pediatrico descrittivo separato. Entrambi i pazienti sono passati a crovalimab nel periodo di estensione dopo aver completato il periodo di trattamento primario; un paziente aveva ancora < 18 anni, mentre l'altro aveva compiuto 18 anni al momento del primo trattamento con crovalimab. Vedere sotto "Popolazione pediatrica"

**Include i medicinali che erano stati iniziati prima dell'inizio del trattamento sperimentale e che erano stati interrotti prima dell'inizio del trattamento sperimentale o erano ancora in corso al momento dell'inizio del trattamento in studio.

L'obiettivo primario dello studio era di valutare l'efficacia di crovalimab rispetto a ecuzumab, sulla base della valutazione di non inferiorità (NI) dei seguenti obiettivi co-primari (*co-primary endpoints*): controllo dell'emolisi, misurata dalla percentuale media di pazienti con LDH $\leq 1,5$ volte l'ULN dalla 5^a settimana alla 25^a settimana; e la percentuale di pazienti che hanno evitato le trasfusioni, definiti come pazienti liberi da trasfusioni di pRBC, dal basale fino alla 25^a settimana. Gli obiettivi secondari (*secondary endpoints*) di efficacia comprendevano la percentuale di pazienti con emolisi episodica, la percentuale di pazienti con emoglobina stabilizzata e la variazione della stanchezza (misurata dalla scala FACIT [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy]-Fatigue) dal basale alla 25^a settimana.

Crovalimab è risultato non inferiore rispetto a ecuzumab sia per gli obiettivi co-primari (*co-primary endpoints*) di controllo dell'emolisi e di prevenzione delle trasfusioni sia per gli obiettivi secondari (*secondary endpoints*) di stabilizzazione dell'emoglobina ed emolisi episodica (Figura 1). La Figura 2 mostra la percentuale di pazienti con LDH $\leq 1,5$ volte ULN dal basale fino alla 25^a Settimana.

Figura 1: Risultati degli obiettivi co-primari e secondari (co-primary and secondary endpoints), nello studio (COMMODORE 2, popolazione dell'analisi primaria)



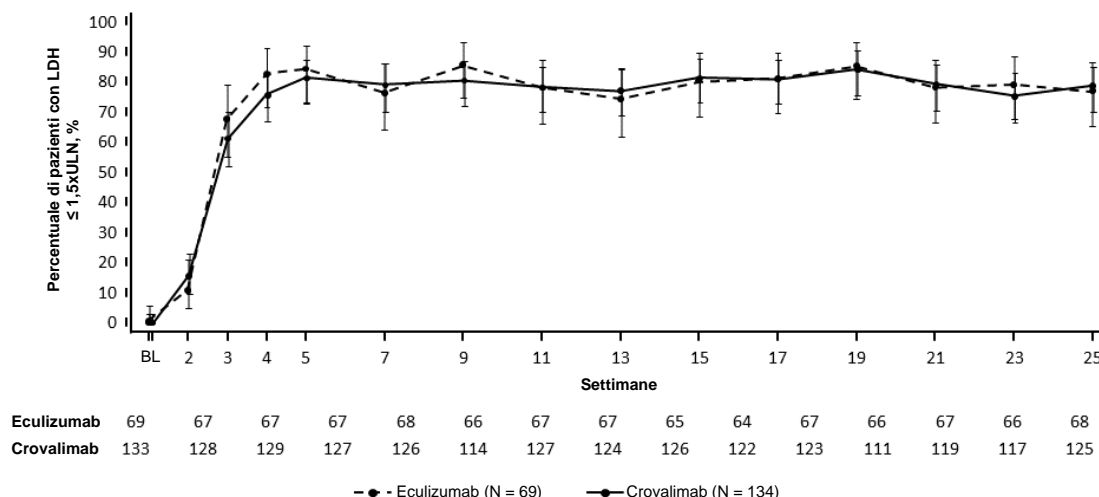
Nota: i triangoli indicano i margini di non inferiorità, mentre i cerchi indicano le stime puntuali. IC = intervallo di confidenza.

¹ Un paziente randomizzato a crovalimab non aveva livelli di LDH post-basali e non è stato incluso nell'analisi primaria di efficacia.

² Per la prevenzione delle trasfusioni e la stabilizzazione dell'emoglobina, la differenza viene calcolata come differenza ponderata di crovalimab meno eculizumab. Per l'emolisi episodica, la differenza viene calcolata come differenza ponderata di eculizumab meno crovalimab.

³ Odds ratio calcolato come probabilità per crovalimab diviso probabilità per eculizumab

Figura 2: Percentuale di pazienti con LDH $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ dal basale fino alla 25ª Settimana, con IC al 95% (COMMODORE 2, popolazione dell'analisi primaria)



Studi in pazienti con EPN precedentemente trattati con una terapia con un inibitore del complemento C5

COMMODORE 1 (studio BO42161) – Pazienti randomizzati che hanno effettuato il passaggio da eculizumab

COMMODORE 1 era uno studio clinico multicentrico di Fase III, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, volto a valutare sicurezza, farmacodinamica, farmacocinetica ed efficacia esplorativa di crovalimab in pazienti che passavano da un'altra terapia con un inibitore del complemento C5. L'obiettivo primario dello studio era la valutazione della sicurezza (vedere paragrafo 4.8). Ottantanove pazienti sono stati randomizzati nel rapporto 1:1 per ricevere crovalimab (n= 45) o eculizumab (n = 44). I pazienti erano considerati eleggibili all'arruolamento nei bracci randomizzati se stavano passando da dosi approvate di eculizumab e, allo screening, avevano il controllo dell'emolisi, definito da un livello di LDH $\leq 1,5 \times \text{ULN}$. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che avevano manifestato un evento avverso vascolare maggiore (MAVE) nei 6 mesi precedenti la prima somministrazione del farmaco sperimentale. La randomizzazione è stata stratificata sulla base all'anamnesi trasfusionale del paziente (se un paziente aveva ricevuto una trasfusione di pRBC nei 12 mesi precedenti la randomizzazione).

Le caratteristiche demografiche e basali della popolazione randomizzata in studio erano bilanciate tra i bracci di trattamento. Il valore mediano di LDH al basale era $1,01 \times \text{ULN}$ (intervallo: 0,6-1,7) per crovalimab e $0,96 \times \text{ULN}$ (intervallo: 0,7-1,9) per eculizumab. La percentuale di pazienti con anamnesi trasfusionale nei 12 mesi precedenti lo screening era del 22,7% nel braccio crovalimab e del 25% nel braccio eculizumab, con una media (DS) di 1,6 (3,7) e 2,3 (5,4) unità di pRBC trasfuse, rispettivamente, nei bracci crovalimab ed eculizumab. Al basale, le dimensioni mediane (intervallo) del clone EPN degli eritrociti totali, dei monociti e dei granulociti nel braccio crovalimab rispetto ai bracci eculizumab erano le seguenti: 44,6% (2,6 - 100) rispetto a 54,2% (1,3 - 100), 88,6% (13,8 - 100) rispetto a 96,4% (7,6 - 99,9) e 88,1% (5,2 - 100) rispetto a 95,7% (7,9 - 99,9).

Su 89 pazienti randomizzati, l'efficacia è stata valutata in modo esplorativo in 76 (n = 39 per crovalimab e n = 37 per eculizumab), arruolati almeno 24 settimane prima della data limite per l'analisi primaria. Nel complesso, i risultati degli obiettivi di efficacia esplorativi (*exploratory efficacy endpoints*) hanno mostrato che i pazienti che passavano alla terapia con crovalimab provenendo da

quella con eculizumab, mantenevano il controllo della malattia. La percentuale media di pazienti che hanno mantenuto il controllo dell'emolisi, dal basale alla 25^a Settimana, è stata del 92,9% [IC al 95%: 86,6; 96,4] per i pazienti randomizzati a crovalimab e del 93,7% [IC al 95%: 87,3; 97,0] per i pazienti randomizzati a eculizumab. Le trasfusioni evitate sono state osservate nel 79,5% [IC al 95%: 63,1; 90,1] dei pazienti randomizzati a crovalimab e nel 78,4% [IC al 95%: 61,3; 89,6] dei pazienti randomizzati a eculizumab.

COMMODORE 1 (studio BO42161) e COMMODORE 2 (studio BO42162) – Pazienti che hanno effettuato il passaggio clinicamente stabili

Dati supportivi di pazienti clinicamente stabili che hanno effettuato il passaggio da eculizumab sono stati riportati nei pazienti degli studi COMMODORE 1 (25 pazienti valutabili per l'efficacia) e COMMODORE 2 (29 pazienti valutabili per l'efficacia) che erano stati trattati con eculizumab per almeno 24 settimane nel periodo di trattamento primario e che avevano al basale un LDH $\leq 1,5$ volte l'ULN al momento del passaggio a crovalimab.

L'efficacia è stata valutata nei pazienti che erano stati esposti a crovalimab per almeno 24 settimane (o che avevano interrotto il trattamento prima di aver raggiunto 24 settimane di trattamento). Negli studi COMMODORE 1 e COMMODORE 2, la percentuale media di pazienti clinicamente stabili che hanno effettuato il passaggio e che hanno mantenuto il controllo dell'emolisi, dal basale del passaggio fino alla 25^a Settimana del passaggio è stata, rispettivamente, del 98,7% [IC al 95%: 96,2; 99,5] e del 95,3% [IC al 95%: 89,5; 97,9]. Rispettivamente l'80,0% [IC al 95%: 58,70; 92,39] e l'86,2% [IC al 95: 67,43; 95,49] dei pazienti clinicamente stabili che hanno effettuato il passaggio, ha evitato la trasfusione. Nello studio COMMODORE 1, durante il periodo di trattamento primario, i risultati dei pazienti clinicamente stabili che hanno effettuato il passaggio da eculizumab erano in linea con i risultati dei pazienti randomizzati al passaggio a eculizumab.

Inoltre, nel braccio non randomizzato dello studio COMMODORE 1, dei 19 pazienti clinicamente stabili che provenivano da ravulizumab 95,8% [95% CI: 89,11; 98,43], hanno mantenuto il controllo dell'emolisi e 57,9% [95% CI: 33,97; 78,88] pazienti hanno evitato la trasfusione dal basale alla 25^a Settimana.

Immunogenicità

Come con tutte le proteine utilizzate a scopo terapeutico, esiste la possibilità di una risposta immunitaria a crovalimab.

I risultati del saggio di immunogenicità dipendono in larga misura da diversi fattori, tra cui sensibilità e specificità, metodologia, trattamento del campione, momento di prelievo del campione, medicinali concomitanti e malattia sottostante. Per questi motivi, il confronto tra l'incidenza di anticorpi anti-crovalimab e l'incidenza di anticorpi contro altri prodotti può essere fuorviante.

Nello studio di Fase III COMMODORE 2, lo sviluppo di anticorpi antifarmaco (ADA) originati dal trattamento è stato osservato nel 35,0% (49/140) dei pazienti *naïve* al trattamento che hanno ricevuto crovalimab e nel 38,2% (26/68) dei pazienti che sono transitati dal trattamento con un altro inibitore di C5 a crovalimab. Nei pazienti *naïve* al trattamento, il tempo mediano allo sviluppo del primo ADA post-basale è stato di 16,1 settimane (intervallo: da 1,1 a 72,3 settimane) mentre nei pazienti precedentemente trattati con un altro inibitore del C5 è stato di 16,6 settimane (intervallo: da 2,1 a 36,3 settimane). In tutti gli studi di Fase III, l'incidenza di ADA originati dal trattamento è stata del 35,1% (67 pazienti su 191) e del 25,4% (51 pazienti su 201), rispettivamente, nei pazienti *naïve* al trattamento e nei pazienti che sono transitati dal trattamento con un altro inibitore di C5 a crovalimab.

Nei diversi studi di Fase III, nei pazienti ADA-positivi, gli andamenti mediani concentrazione-tempo sono stati leggermente inferiori rispetto ai pazienti ADA-negativi. Nonostante questo effetto, in più dell'80% dei pazienti ADA-positivi le concentrazioni si sono mantenute al di sopra di 100 µg/mL (soglia per l'inibizione completa del complemento terminale). Nella maggior parte dei pazienti la presenza di ADA non era associata a un impatto clinicamente significativo su farmacocinetica,

farmacodinamica ed efficacia. Tuttavia, su 392 pazienti sottoposti all'esame per lo stato degli ADA, in 23 pazienti (5,9%) è stata osservata una perdita parziale o completa dell'esposizione associata all'insorgenza degli ADA; tra questi, 17 pazienti (4,3%) ADA-positivi hanno manifestato una perdita dell'attività farmacologica (sulla base di CH50 o C5 libero) coincidente con una perdita di esposizione, e una perdita di efficacia che si è manifestata come perdita sostenuta del controllo dell'emolisi in 7 pazienti (1,8%). Non c'è stata evidenza di un impatto clinico dello stato degli ADA sul profilo di sicurezza di Piasky (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Popolazione pediatrica

Dieci pazienti pediatrici (con peso corporeo ≥ 40 kg) trattati con crovalimab nello studio COMMODORE 2 (n = 7; 13 - 17 anni) e nello studio COMMODORE 3 (n = 3; 15 - 17 anni) erano valutabili per l'efficacia.

Nove pazienti erano *naïve* al trattamento e 1 paziente è transitato da eculizumab a crovalimab nel periodo di estensione. Tutti i pazienti pediatrici, sulla base del peso corporeo, hanno ricevuto la stessa dose dei pazienti adulti. Tutti i 9 pazienti *naïve* al trattamento hanno raggiunto il controllo dell'emolisi (definito come $LDH \leq 1,5 \times ULN$) entro la 4^a Settimana e questo è stato mantenuto in 7 pazienti, a ogni visita, dal basale alla 25^a Settimana; nel periodo di estensione, il paziente che è passato da eculizumab a crovalimab ha mantenuto il controllo dell'emolisi per tutte le 24 settimane di trattamento. Dei 10 pazienti pediatrici, sette hanno evitato le trasfusioni e stabilizzato l'emoglobina, mentre nessun paziente ha manifestato l'insorgenza di emolisi episodica durante il periodo di trattamento di 24 settimane.

Nel complesso, nei pazienti pediatrici affetti da EPN, l'effetto del trattamento con crovalimab è stato simile a quello osservato nei pazienti adulti affetti da EPN.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Piasky in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica con EPN (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di crovalimab è stata definita sia in volontari sani che in pazienti con EPN. La farmacocinetica è stata definita con metodi di analisi farmacocinetica non lineari ad effetti misti, basati su un database aggregato composto rispettivamente da 9 volontari sani, 210 pazienti *naïve* al trattamento e 211 pazienti che sono transitati da un precedente trattamento con un altro inibitore del C5 a crovalimab.

L'andamento concentrazione-tempo di crovalimab è meglio descritto utilizzando un modello aperto a due compartimenti, con eliminazione di primo ordine e una costante di assorbimento sottocutaneo di primo ordine. In pazienti che sono transitati dal trattamento con un altro inibitore del C5 a crovalimab, per descrivere l'aumento transitorio della *clearance* dovuto alla formazione di immunocomplessi osservati, è stato aggiunto un ulteriore parametro della *clearance* che varia in funzione del tempo e che è diminuito in modo esponenziale con il tempo. Allo stato stazionario (*steady state*), ci si aspetta un'esposizione simile tra i pazienti *naïve* al trattamento e quelli che cambiano terapia.

Assorbimento

La costante del tasso di assorbimento è stata stimata pari a $0,126 \text{ giorni}^{-1}$ [CV%: 38,3]. Dopo la somministrazione sottocutanea, la biodisponibilità è stata stimata pari all'83,0% [CV%: 116].

Distribuzione

Il volume centrale di distribuzione è stato stimato essere di 3,23 L [CV%: 22,4] e il volume periferico di distribuzione è stato stimato essere di 2,32 L [CV%: 70,6].

Il piccolo volume di distribuzione indica che crovalimab è probabilmente distribuito principalmente nel siero e/o nei tessuti riccamente vascolarizzati.

Biotrasformazione

Il metabolismo di crovalimab non è stato studiato direttamente. Gli anticorpi IgG sono principalmente catabolizzati attraverso proteolisi lisosomiale e quindi eliminati o riutilizzati dall'organismo.

Eliminazione

La *clearance* è stata stimata in 0,0791 L/die [CV%: 20,6]. L'emivita terminale di crovalimab è stata stimata essere di 53,1 giorni [CV%: 39,9], ossia un periodo più lungo rispetto ad altri anticorpi IgG umanizzati. Questa lunga emivita è compatibile con le proprietà di riciclaggio di crovalimab.

Popolazioni speciali

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica con crovalimab in popolazioni speciali. Il peso corporeo si è rivelato essere una covariata significativa, con *clearance* e volumi di distribuzione in aumento e riduzione dell'esposizione a crovalimab con l'aumentare del peso corporeo. Pertanto, la posologia di crovalimab è basata sul peso corporeo del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Dopo l'inclusione del peso corporeo nel modello, le analisi farmacocinetiche di popolazione nei pazienti con EPN hanno mostrato che l'età (13-85 anni) e il sesso non influenzano in modo significativo la farmacocinetica di crovalimab. Non sono necessari ulteriori adeguamenti della dose.

È stato anche mostrato che l'etnia non ha un impatto sulla farmacocinetica di crovalimab; tuttavia, i dati sono limitati nei pazienti neri e pertanto non sono considerati conclusivi in questa popolazione.

Anziani

In pazienti di età ≥ 65 anni non sono stati condotti studi dedicati per analizzare la farmacocinetica di crovalimab, tuttavia 46 (10,9%) pazienti anziani con EPN sono stati arruolati negli studi clinici, inclusi 35 pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni, 10 pazienti di età compresa tra 75 e 84 anni e 1 paziente di età ≥ 85 anni. I dati ottenuti negli studi clinici sull'EPN indicano che, nei pazienti di età ≥ 65 anni, l'esposizione è paragonabile a quella dei pazienti più giovani in altri gruppi di età; tuttavia, a causa dei dati limitati nei pazienti di età ≥ 85 anni, la farmacocinetica di crovalimab in questi pazienti non è nota.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale non sono stati condotti studi dedicati per analizzare la farmacocinetica di crovalimab; tuttavia, i dati ottenuti negli studi clinici sull'EPN (62 [14,7%] pazienti con compromissione renale lieve, 38 [9%] pazienti con compromissione renale moderata e 4 [1%] pazienti con compromissione renale grave) indicano che nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave, l'esposizione è paragonabile a quella dei pazienti senza compromissione renale. Tuttavia, negli studi clinici sull'EPN sono stati ottenuti dati limitati per i pazienti con compromissione renale grave.

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica non sono stati condotti studi dedicati; tuttavia, i dati ottenuti negli studi clinici sull'EPN indicano che, nei pazienti con compromissione epatica lieve (46 [11%] secondo la valutazione basata sui livelli di alanina aminotransferasi), l'esposizione è paragonabile a quella dei pazienti senza compromissione epatica. Nei pazienti affetti da EPN con compromissione epatica da moderata (0 [0%]) a grave (1 [0,23%]), sono disponibili dati limitati di farmacocinetica;

pertanto, l'impatto di una compromissione epatica moderata o grave sulla farmacocinetica di crovalimab non è noto e non è possibile fornire raccomandazioni sulla dose (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

In 12 pazienti pediatrici (di età compresa tra 13 e 17 anni), i dati ottenuti negli studi clinici sulla EPN indicano che, nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni, con un peso di 40 kg o superiore, l'esposizione è risultata paragonabile a quella dei pazienti adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute (compresi gli obiettivi farmacologici di sicurezza) e tossicità riproduttiva e dello sviluppo, i dati preclinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo correlati al trattamento con crovalimab.

Genotossicità

Non sono stati condotti studi dedicati per stabilire il potenziale genotossico di crovalimab. Non si prevede che gli anticorpi monoclonali interagiscano direttamente con il DNA o altro materiale cromosomico.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi in grado di definire il potenziale carcinogeno di crovalimab. La valutazione delle evidenze disponibili relative agli effetti farmacodinamici e ai dati di tossicologia animale non indica un potenziale carcinogeno di crovalimab.

Tossicità per la riproduzione e lo sviluppo

La somministrazione ripetuta di crovalimab a scimmie cinomolghe gravide, durante il periodo di gestazione, non ha indotto tossicità materna e non ha influenzato l'esito della gravidanza. Durante i 6 mesi del periodo post-natale, non sono stati osservati effetti su vitalità, crescita e sullo sviluppo dei neonati.

Fertilità

Nelle scimmie cinomolghe, a seguito di somministrazioni ripetute di crovalimab per un periodo fino a 6 mesi, non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi maschili o femminili. Non sono stati condotti studi separati sulla fertilità negli animali con crovalimab.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Acido aspartico
Arginina cloridrato
Polossamero 188
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro

3 anni.

Prima della somministrazione, i flaconcini chiusi di Piasky possono essere conservati fuori dal frigorifero a temperatura ambiente, se necessario, e poi essere rimessi in frigorifero. Per escursioni termiche al di fuori di 2 °C – 8 °C, il flaconcino chiuso può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30 °C), nell'imballaggio esterno, per un periodo cumulativo di non più di 7 giorni. Eliminare in caso di conservazione fuori dal frigorifero a temperatura ambiente per più di 7 giorni.

Soluzione diluita per infusione endovenosa

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione non escluda il rischio di contaminazione microbica, la soluzione diluita per infusione endovenosa deve essere utilizzata immediatamente. Se il medicinale non viene usato subito, i tempi e le condizioni di conservazione del medicinale durante l'utilizzo sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Se la soluzione diluita viene preparata in condizioni asettiche controllate e validate, il medicinale può essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e a temperatura ambiente (fino a 30 °C). Le condizioni di conservazione dettagliate della soluzione per infusione preparata, a seconda del tipo di sacche per infusione utilizzate, sono riportate nella Tabella 4.

Tabella 4: condizioni di conservazione per la soluzione per infusione preparata in condizioni asettiche

Sacche per infusione	Condizioni di conservazione
PO/PE/PP	Fino a 30 giorni (2 °C e 8 °C), proteggere dalla luce e fino a 24 ore a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) in condizioni di luce ambientale. Proteggere dalla luce solare diretta.
PVC	Fino a 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C protetto dalla luce e fino a 12 ore a temperatura ambiente (fino a 30 °C) in condizioni di luce ambientale. Proteggere dalla luce solare diretta.

poliolefine (PO), polietilene (PE), polipropilene (PP), polivinile cloruro (PVC)

Soluzione non diluita per iniezione sottocutanea

Dal punto di vista microbiologico il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, il periodo di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione del medicinale prima dell'utilizzo sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e di norma non si dovrebbero superare le 24 ore a 2°C-8 °C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate.

Se Piasky viene trasferito dal flaconcino alla siringa, in condizioni asettiche controllate e validate, il medicinale nella siringa con cappuccio può essere conservato in frigorifero a 2 °C-8 °C per un massimo di 14 giorni protetto dalla luce e a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C), per un massimo di 24 ore in condizioni di luce ambientale.

La soluzione di Piasky deve essere protetta dalla luce solare diretta.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino integro

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione della soluzione diluita per infusione endovenosa e della soluzione non diluita per iniezione sottocutanea, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione iniettabile o per infusione in flaconcino monouso da 2 mL (vetro di Tipo I), con tappo (gomma) e sigillo (alluminio).

Ogni confezione contiene un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il flaconcino di Piasky è esclusivamente monouso.

Piasky deve essere usato diluito per infusione endovenosa o non diluito per iniezione sottocutanea.

Piasky, prima della somministrazione, deve essere visivamente ispezionato per assicurarsi che non siano presenti particelle o alterazione della colorazione. Piasky è una soluzione da limpida a fortemente opalescente, da quasi incolore a giallo-brunastra. Piasky non deve essere utilizzato se il medicinale appare torbido, presenta alterazioni del colore o contiene particelle.

Somministrazione endovenosa

Piasky deve essere preparato con tecnica asettica da un operatore sanitario. La soluzione di Piasky deve essere diluita in una soluzione per infusione a base di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) prima della somministrazione. Durante la somministrazione, deve essere utilizzato un filtro in linea da 0,2 µm con il set per infusione.

Durante la somministrazione endovenosa deve essere usata una linea di infusione dedicata.

Diluizione

1. Prelevare con una siringa sterile il volume richiesto di Piasky dal flaconcino (vedere Tabella 5) e diluirlo nella sacca per infusione. Per raggiungere il volume richiesto di Piasky da aggiungere alla sacca per infusione, devono essere utilizzati più flaconcini. Eliminare l'eventuale quantità inutilizzata rimasta nel flaconcino.

La diluizione di Piasky in sacche per infusione contenenti soluzione per infusione a base di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), deve essere compresa nell'intervallo 4-15 mg/mL (concentrazione finale dopo diluizione).

Possono essere utilizzate sacche per infusione endovenosa da 100 mL o 250 mL.

Tabella 5: Esempio di determinazione del volume della dose

Dose (mg)	Concentrazione nella sacca (mg/mL)	Volume di Piasky in soluzione di sodio cloruro allo 0,9%* (mL)	Dimensione delle sacche per infusione (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

* Ogni flaconcino da 340 mg contiene un volume di riempimento nominale di 2,0 mL

2. Miscelare delicatamente la sacca per infusione capovolgendola lentamente. Non agitare.
3. Ispezionare la sacca per infusione per escludere la presenza di particelle. In caso di presenza di particelle, eliminare la sacca.
4. Il lavaggio della linea di infusione è necessario per assicurare la somministrazione completa dell'intera dose.

Non sono state osservate incompatibilità tra Piasky e le sacche per infusione endovenosa con materiali che vengono in contatto con il prodotto a base di polivinile cloruro (PVC) o poliolefine (PO) come polietilene (PE) o polipropilene (PP). Inoltre, non sono state osservate incompatibilità con i set o gli ausili per infusione realizzati con materiali a contatto con il prodotto a base di PVC, PE, poliuretano (PU), polibutadiene (PBD), acrilonitrile-butadiene-stirene (ABS), policarbonato (PC) o politetrafluoroetilene (PTFE).

Per le condizioni di conservazione delle sacche infusionali, vedere paragrafo 6.3.

Somministrazione sottocutanea

Piasky deve essere usato non diluito e deve essere preparato con tecnica asettica. Per prelevare la soluzione di Piasky dal flaconcino e iniettarla per via sottocutanea sono necessari una siringa, un ago per il trasferimento e un ago per iniezione.

Ogni iniezione deve avere un volume di 2 mL, corrispondente a 340 mg. Per ogni iniezione deve essere usata una siringa da 2 mL o 3 mL. Una dose di 680 mg viene raggiunta effettuando due iniezioni sottocutanee consecutive da 340 mg. La dose di 1.020 mg viene raggiunta eseguendo tre iniezioni sottocutanee consecutive da 340 mg.

Siringa da 2 mL o 3 mL

Criteri: siringa trasparente in polipropilene o policarbonato con punta Luer-Lock (nel caso non disponibile localmente, può essere utilizzata una siringa con punta Luer Slip), sterile, monouso, priva di lattice e apirogena.

Ago di trasferimento

Criteri: acciaio inossidabile, sterile, preferibilmente di calibro 18 G con smusso singolo a circa 45 gradi per ridurre il rischio di lesioni da puntura d'ago, oppure ago standard di calibro 21 G come alternativa, monouso, senza lattice e apirogeno. Si raccomanda l'uso di un ago di trasferimento senza filtro.

Ago per iniezione

Criteri: ago ipodermico, acciaio inossidabile, sterile, calibro 25 G, 26 G o 27 G, lunghezza da 9 a 13 mm, monouso, privo di lattice e apirogeno che, preferibilmente, includa la protezione dell'ago di sicurezza.

Per ulteriori informazioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 4.2.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

I seguenti punti devono essere strettamente osservati al fine di utilizzare e smaltire le siringhe e altri oggetti affilati:

- Aghi e siringhe non devono mai essere riutilizzati o condivisi con altri.
- Mettere tutti gli aghi e le siringhe utilizzati in un contenitore per rifiuti taglienti (contenitore di smaltimento a prova di foratura).

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1848/001

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2024

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Germania

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio di Piasky in ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato del materiale educativo e il promemoria della vaccinazione/rivaccinazione.

I materiali educativi hanno lo scopo di informare gli operatori sanitari sui rischi di Piasky e su come minimizzare e gestire i problemi di sicurezza attraverso una vaccinazione appropriata, nonché di informare i pazienti/chi li assiste circa segni e sintomi dei rischi, la migliore linea di azione quando questi rischi si presentano e quando richiedere assistenza medica urgente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ogni Stato Membro in cui Piasky è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/chi li assiste che si prevede prescrivano/dispensino ed usino Piasky abbiano accesso a/abbiano a disposizione il seguente pacchetto educativo:

- Guida per gli operatori sanitari
- Guida per il paziente/caregiver
- Scheda per il paziente
- Promemoria per la vaccinazione/rivaccinazione destinato ai professionisti sanitari

La guida per gli operatori sanitari (HCP) conterrà informazioni su infezioni gravi, infezione meningococcica ed emolisi grave dopo la sospensione di crovalimab, nei pazienti affetti da EPN e potrà includere:

- dettagli su come minimizzare i problemi di sicurezza attraverso vaccinazione, monitoraggio e una gestione appropriati;
- messaggi chiave da trasmettere durante la consulenza al paziente;
- istruzioni su come gestire possibili eventi avversi;
- osservazioni sull'importanza della segnalazione delle reazioni avverse.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio invierà annualmente ai medici prescrittori e/o ai farmacisti che prescrivono/dispensano crovalimab un promemoria per assicurare che i pazienti che ricevono crovalimab siano stati vaccinati (con il vaccino tetravalente) contro le infezioni da *Neisseria meningitidis*.

La guida per i pazienti/caregiver conterrà informazioni su infezioni gravi, reazioni correlate a infusione e a iniezione, infezione meningococcica e grave emolisi dopo l'interruzione del trattamento con crovalimab, nei pazienti affetti da EPN e potrà includere:

- una descrizione di segni e sintomi dei rischi;
- una descrizione della migliore linea di azione da seguire qualora si presentino segni e sintomi di tali rischi;
- una descrizione di quando richiedere assistenza medica urgente, nel caso in cui si presentino segni e sintomi di questi rischi;
- evidenziazione circa l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse.

Ai pazienti sarà consegnata una scheda che dovranno sempre portare con sé contenente le informazioni circa segni e sintomi chiave delle infezioni meningococciche e delle reazioni allergiche severe, nonché le istruzioni per richiedere assistenza medica di emergenza, in caso si manifestino sintomi di infezioni meningococciche e/o reazioni allergiche severe.

La scheda paziente include anche un messaggio di avvertenza per i medici che hanno in cura il paziente, in cui si segnala che questi sta ricevendo crovalimab.

Gli elementi chiave della scheda per il paziente forniscono:

- una descrizione di segni e sintomi chiave delle infezioni da meningococco e delle reazioni allergiche severe;
- una dichiarazione che la scheda del paziente deve essere conservata per 11 mesi dopo l'ultima dose di crovalimab;

- una descrizione di quando richiedere assistenza medica urgente, qualora si presentino segni e sintomi di questi rischi;
- i recapiti del medico curante.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Piasky 340 mg soluzione iniettabile o per infusione
crovalimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 2 mL contiene 340 mg di crovalimab.
Ogni mL di soluzione iniettabile o per infusione contiene 170 mg di crovalimab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Istidina, acido aspartico, arginina cloridrato, polossamero 188, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione
340 mg/2 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare
Per uso endovenoso dopo diluizione o per uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Esclusivamente monouso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

Vedere il foglio illustrativo per informazioni sulle escursioni termiche

Spuntare una casella per ogni giorno di conservazione fuori dal frigorifero; non superare 7 giorni

Non congelare

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1848/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

piasky 340 mg/2 mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Piasky 340 mg iniettabile o per infusione
crovalimab
Uso e.v. dopo diluizione o per uso SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

340 mg/2 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Piasky 340 mg soluzione iniettabile o per infusione crovalimab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Oltre a questo foglio illustrativo, il medico le fornirà una **“Scheda per il paziente”** che elenca i segni dell'infezione meningococcica e della sepsi:

- la porti sempre con sé durante il trattamento e
- per 11 mesi dopo l'ultima dose di Piasky

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Piasky e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Piasky
3. Come usare Piasky
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Piasky
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

1. Cos'è Piasky e a cosa serve

Cos'è Piasky

Piasky contiene il principio attivo crovalimab. Questo fa parte di una classe di medicinali chiamati “anticorpi monoclonali”, che sono proteine progettate per legarsi, nell'organismo, a uno specifico bersaglio. Piasky è anche chiamato inibitore della componente 5 (C5) del complemento.

A cosa serve Piasky

Piasky è usato per trattare una malattia chiamata emoglobinuria parossistica notturna (EPN). Viene usato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e di peso pari o superiore a 40 kg, inclusi i pazienti con emolisi (rottura dei globuli rossi) e sintomi clinici che indicano un'elevata attività della malattia e i pazienti con malattia stabile dopo il trattamento con un inibitore del C5, per almeno gli ultimi 6 mesi.

L'EPN può indurre il sistema immunitario ad attaccare i globuli rossi del corpo, causando emolisi che può portare a:

- sintomi di anemia (bassi livelli dei globuli rossi), quali sensazione di stanchezza o mancanza di energie e urine scure;
- mal di pancia;

- difficoltà di deglutizione;
- difficoltà a raggiungere o mantenere un'erezione (disfunzione erettile);
- reni che non funzionano correttamente;
- coaguli di sangue con sintomi quali gonfiore progressivo di una gamba o respiro corto durante lo svolgimento di attività faticose.

I pazienti affetti da EPN possono necessitare trasfusioni di sangue regolari.

Come agisce Piasky

Il principio attivo di Piasky, crovalimab, si lega alla proteina del complemento 5 (C5), che fa parte del sistema di difesa dell'organismo chiamato "sistema del complemento". In questo modo, blocca l'attivazione di C5, che impedisce al sistema immunitario di attaccare e danneggiare i globuli rossi, riducendo in questo modo la rottura dei globuli rossi. Questo aiuta a ridurre i sintomi dell'EPN e il numero di trasfusioni di sangue necessarie.

2. Cosa deve sapere prima di usare Piasky

Non usi Piasky

- se è allergico a crovalimab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha un'infezione meningococcica (un'infezione grave causata da batteri *Neisseria meningitidis* che può colpire la membrana di rivestimento del cervello e del midollo spinale e che si diffonde attraverso il sangue)
- se non è stato vaccinato contro l'infezione meningococcica, a meno che non assuma un trattamento preventivo con antibiotici fino a 2 settimane dopo aver ricevuto questa vaccinazione.

Non usi Piasky se una qualsiasi delle condizioni sopracitate la riguarda. Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere prima di usare Piasky.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Piasky. Lei e/o chi la assiste riceverete anche la Guida per il paziente/caregiver che contiene ulteriori informazioni su Piasky.

Infezioni meningococciche gravi

Piasky può aumentare il rischio di infezioni meningococciche causate da batteri *Neisseria meningitidis* poiché blocca parte del sistema immunitario. Sono incluse infezioni gravi quali setticemia (avvelenamento del sangue) e meningite (infiammazione delle membrane che avvolgono il cervello e il midollo spinale).

- Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni che possono essere indicativi di un'infezione meningococcica:
 - febbre;
 - sensazione di star male (nausea);
 - vomito;
 - mal di testa;
 - confusione o irritabilità;
 - collo o dorso rigidi;
 - dolori muscolari, con segni o sintomi simil-influenzali;
 - occhi sensibili alla luce;
 - eruzioni cutanee o macchie sulla pelle.

Si rivolga al medico prima di iniziare Piasky per accertarsi che la sua vaccinazione contro le infezioni da meningococco sia valida; questa è necessaria per essere completamente vaccinati almeno 2 settimane prima di iniziare a usare Piasky. Anche se è stato vaccinato da bambino, il medico può decidere che lei debba essere vaccinato nuovamente.

Se non è completamente vaccinato ma ha bisogno immediatamente di Piasky, deve vaccinarsi il prima possibile. Per ridurre il rischio di infezione, il medico le prescriverà antibiotici dal momento in cui inizia Piasky fino a 2 settimane dopo la vaccinazione.

La vaccinazione non sempre può prevenire questo tipo di infezione. Il medico potrebbe decidere che lei abbia bisogno di ulteriori misure per prevenire l'infezione.

Scheda per il paziente

Il medico le consegnerà una **“Scheda per il paziente”** che elenca i segni di infezione meningococcica e della sepsi:

- la porti sempre con sé durante il trattamento con Piasky, e
- per 11 mesi dopo l'ultima dose di Piasky

Altre infezioni gravi

Piasky può anche aumentare il rischio di altre infezioni gravi, come le infezioni causate da *Streptococcus pneumoniae* e da *Haemophilus influenzae*.

- Informi il medico o il farmacista se manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni, che possono essere indicativi di una infezione:
 - febbre;
 - tosse;
 - dolore toracico;
 - stanchezza;
 - sensazione di fiato corto;
 - eruzione cutanea dolorosa;
 - mal di gola;
 - dolore/bruciore quando urina;
 - sensazione di debolezza o di stare poco bene .

Informi il medico prima di iniziare Piasky, per essere sicuro che la sua vaccinazione contro le infezioni causate da *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae* sia valida (deve essere completamente vaccinato almeno 2 settimane prima di iniziare a usare Piasky). Anche se è stato vaccinato da bambino, il medico può decidere che lei debba essere vaccinato nuovamente.

Se non è completamente vaccinato ma deve iniziare Piasky immediatamente, deve vaccinarsi il prima possibile. Per ridurre il rischio di infezione, il medico le prescriverà degli antibiotici dal momento in cui inizia a usare Piasky fino a 2 settimane dopo la vaccinazione.

Il medico può raccomandarle di sottoporsi ad altre vaccinazioni prima del trattamento. Verifichi con il medico prima di iniziare il trattamento.

Reazione causata dal passaggio da un altro inibitore del C5

Prima di assumere Piasky, informi il medico se è mai stato trattato con un qualsiasi altro inibitore di C5. Questo perché lei, durante i primi 30 giorni dopo il passaggio da un altro inibitore di C5 a Piasky, può manifestare un tipo di reazione temporanea, nota come reazione mediata da immunocomplessi di tipo III. Questo può accadere anche se interrompe il trattamento con Piasky e passa a un altro inibitore di C5.

- Informi il medico se manifesta segni di questo tipo di reazione, quali
 - dolore articolare o altri problemi correlati a muscoli, ossa e tessuti;
 - intorpidimento e formicolio o una sensazione di spilli e aghi, soprattutto a mani e piedi
 - eruzione cutanea o altri problemi della pelle;
 - febbre.

Reazioni correlate a infusione e all'iniezione

Quando Piasky viene somministrato attraverso infusione endovenosa (flebo in una vena) o iniezione sottocutanea (iniezione sotto la pelle), può originare reazioni a infusione o a iniezione. Informi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni, che possono essere indicativi di reazioni a infusione o a iniezione:

- mal di testa;
- dolore dorso-lombare;
- dolore in sede di infusione e in altre sedi;
- gonfiore;
- lividura o sanguinamento;
- arrossamento cutaneo;
- sensazione di prurito ed eruzione cutanea.

Può anche manifestare una reazione allergica a infusione o all'iniezione. Informi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni di reazioni allergiche gravi:

- torace stretto o respiro sibilante;
- sensazione di mancanza di respiro;
- febbre o brividi;
- forti capogiri o leggera confusione mentale;
- gonfiore di labbra, lingua, viso;
- prurito alla pelle, orticaria o eruzione cutanea.

Se ha manifestato una reazione a infusione o a iniezione, inclusa una reazione allergica, deve confermare con il medico o l'infermiere se il trattamento con Piasky debba continuare o meno.

Interruzione del trattamento con Piasky

Se interrompe l'assunzione di Piasky e non passa a un altro trattamento per l'EPN, si rivolga al medico immediatamente se sviluppa sintomi che sono segni di emolisi intravascolare (rottura dei globuli rossi nei vasi sanguigni), tra cui:

- sintomi di anemia (bassi livelli di globuli rossi), come sensazione di stanchezza o mancanza di energie e urine scure;
- mal di pancia;
- difficoltà di deglutizione;
- difficoltà a raggiungere o mantenere un'erezione (disfunzione erettile);
- i reni non funzionano correttamente;
- coaguli di sangue, con sintomi quali gonfiore progressivo di una gamba o respiro corto che impedisce lo svolgimento di attività faticose.

Formazione di anticorpi (immunogenicità)

Il sistema immunitario può produrre anticorpi (proteine prodotte dal corpo contro una sostanza indesiderata) contro crovalimab, causando, potenzialmente, una riduzione o una perdita della risposta a Piasky. Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- sintomi di anemia (bassi livelli di globuli rossi), come sensazione di stanchezza o mancanza di energie e urine scure;
- mal di pancia;
- difficoltà di deglutizione;
- difficoltà a raggiungere o mantenere un'erezione (disfunzione erettile);
- i reni non funzionano correttamente;

- coaguli di sangue con sintomi quali gonfiore progressivo di una gamba o respiro corto che impedisce lo svolgimento di attività faticose.

Bambini e adolescenti

Non somministri Piasky a bambini di età inferiore a 12 anni o a bambini di peso inferiore a 40 kg. Questo perché non è stato studiato ancora in questi gruppi.

Altri medicinali e Piasky

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

In particolare, deve informare il medico se è attualmente in trattamento o è mai stato trattato con qualsiasi altro inibitore di C5. Questo perché può manifestare un tipo di reazione temporanea, nota come reazione mediata da immunocomplessi di tipo III (vedere "Avvertenze e precauzioni").

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Non sono disponibili informazioni sull'uso di Piasky in donne in gravidanza e non sono noti gli effetti sul feto. Il medico discuterà con lei circa i potenziali rischi dell'uso di Piasky durante la gravidanza.

Se sta allattando, non è noto se Piasky passi nel latte materno ma, considerate le sue caratteristiche, si prevede che passi nel latte. Il medico discuterà con lei dei potenziali rischi dell'uso di Piasky durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Piasky non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

3. Come usare Piasky

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Vaccini somministrati prima di usare Piasky

Almeno 2 settimane prima dell'inizio del trattamento con Piasky, il medico le somministrerà un vaccino contro le infezioni da meningococco, se non ne ha mai ricevuto uno in precedenza o se la vaccinazione non è più valida.

Se inizia il trattamento con Piasky prima di 2 settimane dopo aver ricevuto questa vaccinazione, il medico le prescriverà antibiotici per almeno 2 settimane dopo essere stato vaccinato, per ridurre il rischio di infezione.

Come usare Piasky

Piasky viene somministrato come infusione endovenosa (flebo in una vena) o come iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea).

Solo la prima dose sarà somministrata per infusione endovenosa da un operatore sanitario. Le dosi successive vengono somministrate attraverso iniezione sottocutanea. Dopo aver ricevuto le istruzioni, lei o la persona che la assiste potrete eseguire l'iniezione sottocutanea di Piasky a casa senza controllo medico.

Il medico o l'infermiere le fornirà le istruzioni per preparare il medicinale e somministrarsi o somministrare ad altri le iniezioni sottocutanee. Legga attentamente e segua le istruzioni contenute nella sezione **“Istruzioni per l'uso”** alla fine di questo foglio illustrativo.

Quando usare Piasky

La prima dose le sarà somministrata il Giorno 1 da un operatore sanitario. Questa è la prima dose di carico, che è superiore alle dosi somministrate successivamente durante il trattamento. Ulteriori dosi di carico saranno somministrate nei Giorni 2, 8, 15 e 22.

Successivamente, Piasky verrà somministrato il Giorno 29 e successivamente ogni 4 settimane come iniezione sottocutanea. Queste sono le dosi di mantenimento.

Se era stato precedentemente trattato con un altro medicinale per l'EPN, noto come "inibitore del complemento", la prima dose di carico di Piasky deve essere somministrata come da programma stabilito per la somministrazione della successiva dose di quel medicinale.

Quanto Piasky usare

Il medico prescriverà una dose e un piano di trattamento sulla base del suo peso.

Se il suo peso è pari o superiore a 40 kg, ma inferiore a 100 kg:

- la prima dose di carico il Giorno 1 sarà di 1 000 mg, somministrati attraverso infusione endovenosa, nell'arco di 60 minuti;
- ai Giorni 2, 8, 15 e 22, le dosi di carico successive saranno di 340 mg somministrati come singola iniezione sottocutanea;
- le verrà somministrata una dose di mantenimento di 680 mg, somministrata con due iniezioni sottocutanee, al Giorno 29 e, successivamente, ogni 4 settimane.

Se pesa 100 kg o più:

- la prima dose di carico il Giorno 1 sarà di 1.500 mg, somministrati attraverso infusione endovenosa, nell'arco di 90 minuti;
- ai Giorni 2, 8, 15 e 22, le dosi di carico successive saranno di 340 mg, somministrati come una singola iniezione sottocutanea;
- le verrà somministrata una dose di mantenimento di 1.020 mg, somministrata con tre iniezioni sottocutanee, al Giorno 29 e, successivamente, ogni 4 settimane.

La dose di mantenimento può cambiare se cambia il suo peso durante il trattamento con Piasky. Informi il medico se il suo peso supera i 100 kg o scende al di sotto di esso. Il medico o l'infermiere devono monitorare il suo peso corporeo regolarmente.

Se usa più Piasky di quanto deve

Se ritiene di aver usato più Piasky di quanto prescritto, chiedi consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se dimentica di usare Piasky

Affinché il trattamento sia pienamente efficace, è molto importante assumere Piasky come prescritto.

- Se salta un appuntamento con il medico o l'infermiere per ricevere le iniezioni, ne fissi subito un altro.

- Se lei o la persona che la assiste, dimentica di iniettare tutte o alcune delle dosi di Piasky a casa, assuma la dose dimenticata o la parte dimenticata della dose il prima possibile e quindi assuma la dose successiva all'orario normalmente previsto. Non raddoppi la dose per compensare la dose dimenticata. Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se interrompe il trattamento con Piasky

Non interrompa il trattamento con Piasky prima di averne parlato con il medico. La sospensione del trattamento interromperà infatti l'effetto del medicinale. Ciò può causare la ricomparsa o il peggioramento dei sintomi dell'EPN.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Prima del trattamento, il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi e i benefici di Piasky.

Piasky può causare alcuni effetti indesiderati di cui è necessario informare immediatamente il medico. Gli effetti indesiderati più gravi sono **infezione meningococcica e grave reazione allergica**.

- Se manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni di **infezione da meningococco**, deve informare immediatamente il medico:
 - febbre
 - sensazione di star male (nausea o vomito)
 - mal di testa
 - confusione o irritabilità
 - collo o dorso rigidi
 - dolori muscolari con sintomi simil-influenzali
 - occhi sensibili alla luce
 - eruzioni cutanee o macchie
- Se manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni di una **grave reazione allergica**, deve informare immediatamente il medico:
 - torace stretto o respiro sibilante
 - sensazione di mancanza di respiro
 - febbre o brividi
 - forti capogiri
 - leggera confusione mentale
 - gonfiore di labbra, lingua, viso
 - prurito alla pelle, orticaria o eruzione cutanea

Molto comuni (si possono manifestare in più di 1 persona su 10):

- febbre
- una reazione causata dal passaggio da un altro inibitore di C5 (reazione mediata dal complesso immunitario di tipo III: i sintomi possono includere arrossamento della pelle, prurito o dolore)
- infezione di naso e gola (vie respiratorie superiori). I sintomi possono includere naso che cola, starnuti, mal di gola e tosse
- reazioni a infusione
- mal di testa

Comuni (si possono manifestare fino a 1 persona su 10):

- reazioni allergiche (ipersensibilità)
- infezione delle vie urinarie
- infezione ai polmoni

- reazione a iniezione
- mal di gola e naso che cola (nasofaringite)
- dolore articolare (artralgia)
- dolore addominale
- diarrea
- stanchezza/debolezza estreme (astenia)
- stanchezza
- eruzione cutanea
- infezione delle vie respiratorie

Non comuni (si possono manifestare fino a 1 persona su 100)

- infezione batterica (batteriemia)
- infezione dei reni (pielonefrite)
- grave reazione a un'infezione (sepsi), che può essere accompagnata da grave abbassamento della pressione arteriosa (shock settico)
- reazione locale in sede di iniezione

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi degli altri effetti indesiderati sopra elencati. Se non è sicuro di cosa siano gli effetti indesiderati sopra indicati, chieda al medico di spiegarli.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Piasky

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad./EXP.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Prima della somministrazione, i flaconcini chiusi di Piasky possono essere conservati fuori dal frigorifero a temperatura ambiente, se necessario, e poi essere rimessi in frigorifero. Per escursioni termiche al di fuori di 2 °C – 8 °C, i flaconcini chiusi nella confezione originale possono essere conservati a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un periodo combinato complessivo di non più di 7 giorni. È possibile spuntare una casella nella parte interna della scatola del flaconcino per ogni giorno in cui Piasky viene conservato fuori dal frigorifero. Eliminare in caso di conservazione fuori dal frigorifero a temperatura ambiente per più di 7 giorni.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservi le siringhe riempite con questo medicinale. Le siringhe riempite con Piasky devono essere utilizzate immediatamente.

Non usi questo medicinale se nota che è torbido, ha cambiato colore o contiene particelle.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Ulteriori dettagli sono forniti nelle istruzioni per l'uso. Le legga attentamente prima di usare il flaconcino di Piasky.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Piasky

- Il principio attivo è crovalimab. Ogni flaconcino di vetro contiene 340 mg di crovalimab in 2 mL di soluzione. Ogni mL di soluzione iniettabile o per infusione contiene 170 mg di crovalimab
- Gli altri componenti sono istidina, acido aspartico, arginina cloridrato, polossamero 188 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Piasky e contenuto della confezione

Piasky è una soluzione iniettabile o per infusione (iniettabile/infusione), da limpida a fortemente opalescente, e da quasi incolore a giallo-brunastro.

Ogni confezione di Piasky contiene 1 flaconcino in vetro da 2 mL.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Istruzioni per l'uso

Prima di usare il flaconcino

Legga tutte le istruzioni per l'uso prima che lei o chi la assiste inizi a usare il flaconcino di Piasky e ogni volta che riceve una nuova prescrizione. Potrebbero esserci nuove informazioni. Tali informazioni non sostituiranno il colloquio con il suo medico relativamente alla sua condizione medica o al suo trattamento.

Il medico può decidere che lei può somministrarsi o chi la assiste può somministrarle le iniezioni di Piasky.

- In questo caso, il medico o l'infermiere mostrerà a lei o a chi la assiste come iniettare la dose di Piasky nel modo corretto.
- **Non** usi il flaconcino di Piasky fino a quando il medico o l'infermiere non abbia istruito lei o chi la assiste sul modo corretto di effettuare l'iniezione.
- **Non** inietti il medicinale in vena (iniezione endovenosa).

Conservazione e manipolazione

- Conservare il flaconcino di Piasky nella sua confezione originale in frigorifero (2 °C – 8 °C) fino al momento dell'uso.
- Una volta tolti dal frigorifero, i flaconcini chiusi nella confezione originale possono essere conservati a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un periodo combinato complessivo di non più di 7 giorni.
- Per escursioni termiche al di fuori di 2 °C - 8 °C, a temperatura ambiente, è possibile spuntare una casella nella parte interna della scatola del flaconcino per ogni giorno in cui Piasky viene conservato fuori dal frigorifero. Eliminare in caso di conservazione fuori dal frigorifero a temperatura ambiente per più di 7 giorni.
- Tenere il flaconcino di Piasky nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
- **Dopo aver rimosso il flaconcino di Piasky dalla confezione, tenere Piasky lontano dalla luce solare diretta.**
- Tenere i flaconcini, le siringhe e gli aghi di Piasky fuori dalla portata dei bambini.
- Ogni flaconcino, siringa e ago di Piasky può essere usato solo 1 volta.
- Tenga le mani lontano dall'estremità dell'ago durante l'uso e lo smaltimento.
- **Non** congelare il flaconcino. **Non** usare il flaconcino se è stato congelato. Getti via il flaconcino in un contenitore per materiali taglienti (vedere passaggio 43) e contatti il medico o il farmacista.
- **Non** usare il flaconcino se è stato conservato a temperatura ambiente, non superiore a 30 °C, per più di 7 giorni. Getti via il flaconcino in un contenitore per materiali taglienti (vedere passaggio 43) e contatti il medico o il farmacista.
- **Non** conservare le siringhe riempite con Piasky. Una siringa riempita con il medicinale deve essere usata immediatamente.
- **Non** agitare il flaconcino.
- **Non** riutilizzare il flaconcino, la siringa o gli aghi per un'altra iniezione.
- **Non** condividere la siringa e gli aghi con altre persone.

Dose completa e numero di iniezioni

La sua dose di Piasky può **richiedere fino a 3 iniezioni, una dopo l'altra. Potrebbe aver bisogno di un massimo di 3 flaconcini di Piasky per ricevere la dose completa.**

- Il medico o il farmacista comunicherà a lei o a chi la assiste quante iniezioni deve effettuare e con quale frequenza deve somministrare il medicinale.
- **Se la dose di Piasky che le è stata prescritta è 680 mg, effettui 2 iniezioni separate una dopo l'altra.**
- **Se la dose di Piasky che le è stata prescritta è 1.020 mg, effettui 3 iniezioni separate una dopo l'altra.**

- Usi sempre un nuovo flaconcino di Piasky per ogni iniezione.
- Se ha dubbi sulla dose, si rivolga al medico o al farmacista.
- **Non** suddivida la dose completa se non ha a disposizione tutti i flaconcini di Piasky di cui ha bisogno. Contatti il medico o il farmacista.

Materiali necessari per 1 iniezione

L'elenco si riferisce a una singola iniezione. Modificare la quantità dei materiali sulla base del numero di iniezioni necessarie (vedere il paragrafo "Dose completa e numero di iniezioni" sopra riportato).

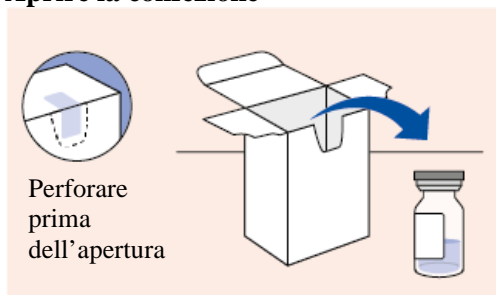
Incluso nella confezione:

- 1 flaconcino di Piasky

Non incluso nella confezione:

- ago di trasferimento da 18 gauge a smusso singolo o ago standard da 21 gauge
- ago per iniezione da 25, 26 o 27 gauge con protezione di sicurezza. L'ago deve essere lungo da $\frac{3}{8}$ " (9 mm) a $\frac{1}{2}$ " (13 mm).
- siringa da 2 mL o 3 mL
- 2 tamponi imbevuti di alcool (1 per la pelle e 1 per il flaconcino)
- 1 batuffolo di cotone o garza sterili
- 1 piccolo cerotto
- 1 contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti o a prova di perforazione (vedere passaggio 43)

Aprire la confezione



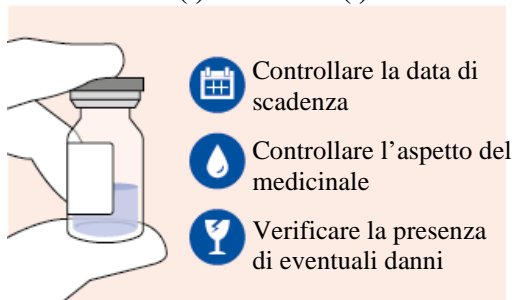
- 1** Togliere dal frigorifero la(e) confezione(i) di Piasky.
Aprire la(e) confezione(i) ed estrarre il(i) flaconcino(i).

Controllare la dose prescritta dal medico. Per l'intera dose possono essere necessarie fino a 3 iniezioni una dopo l'altra. Potrebbe aver bisogno di un massimo di 3 flaconcini per la somministrazione di una dose completa. Prepari tutti i flaconcini necessari.

- 2** Posizionare il/i flaconcino/i su una superficie piana e pulita.

- **Non** usare il flaconcino se la confezione è danneggiata o se la perforazione dell'apertura è rotta. Gettare via il flaconcino in un contenitore per materiali taglienti (vedere passaggio 43) e contattare il medico o il farmacista.

Controllare il(i) flaconcino(i)



3 Controllare la data di scadenza (EXP) sul/i flaconcino/i.

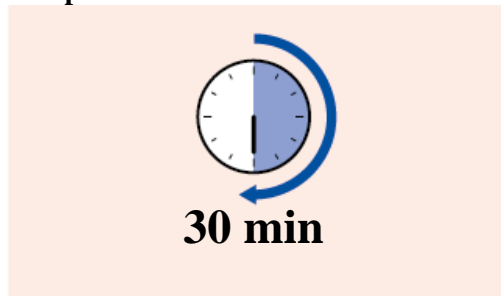
4 Controllare l'aspetto del medicinale.

Il medicinale deve essere da limpido a fortemente opalescente, da quasi incolore a giallo-brunastro.

5 Controllare che il/i flaconcino/i non sia/ siano danneggiato/i, ad es., non siano presenti crepe o graffi.

- **Non** utilizzare il medicinale se la data di scadenza (EXP) è stata superata.
 - **Non** utilizzare il medicinale se appare torbido, di colore alterato o se contiene particelle.
 - **Non** utilizzare il medicinale se il flaconcino è incrinato o rotto.
- Se si nota la presenza di uno qualsiasi degli elementi elencati sopra, gettare il flaconcino in un contenitore per materiali taglienti (vedere passaggio 43) e contattare il medico o il farmacista.

Tempo di riscaldamento



6 Collocare il/i flaconcino/i su una superficie piana e pulita per 30 minuti, **lontano dalla luce solare diretta**. Questo consente al medicinale di raggiungere la temperatura ambiente.

Se il flaconcino non è a temperatura ambiente, il medicinale freddo potrebbe rendere difficile il prelievo e più difficile l'iniezione. Potrebbe anche causare disagio.

- **Non** provare a velocizzare il processo di riscaldamento in nessun modo, come nel microonde, nell'acqua calda o alla luce diretta del sole.
- **Non** rimuovere il cappuccio del flaconcino mentre il flaconcino raggiunge la temperatura ambiente.

Raccogliere gli altri materiali



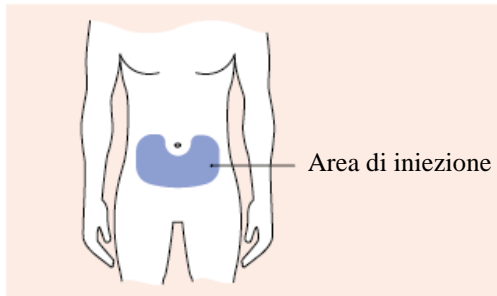
7 Raccogliere gli altri materiali mentre il flaconcino raggiunge la temperatura ambiente.

L'elenco si riferisce ad una singola iniezione. Modificare la quantità dei materiali sulla base del numero di iniezioni di cui ha bisogno.

Nota: il colore dei materiali potrebbe essere diverso dalle illustrazioni.

- 1 ago di trasferimento
- 1 ago per iniezione con protezione di sicurezza
- 1 siringa
- 2 tamponi imbevuti di alcool –1 per la pelle e 1 per il flaconcino
- 1 batuffolo di cotone o garza sterili
- 1 piccolo cerotto
- 1 contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti

Scelta dell'area di iniezione

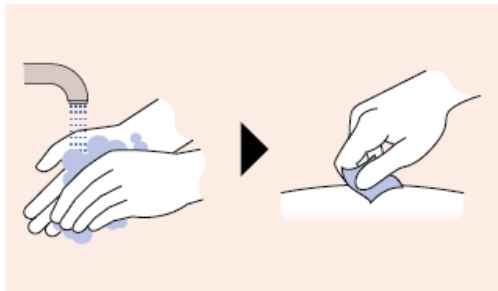


8 Piasky deve essere iniettato solo nell'area dello stomaco (addome).

Accertarsi di non praticare l'iniezione più volte di seguito nella stessa sede. Ogni iniezione deve essere effettuata ad almeno 5 cm di distanza dalla precedente.

- **Non** praticare l'iniezione nel braccio o nella coscia.
- **Non** praticare l'iniezione nell'area di 5 cm attorno all'ombelico.
- **Non** praticare l'iniezione su nei, cicatrici o nelle aree in cui la pelle si presenta dolente, livida, arrossata, indurita o non integra.

Pulizia dell'area di iniezione



9 Lavare le mani con acqua e sapone.

10 Disinfettare l'area di iniezione con un tampone imbevuto di alcool e lasciare asciugare all'aria.

- **Non** toccare, sventolare o soffiare sull'area appena pulita.

Pulire il tappo del flaconcino

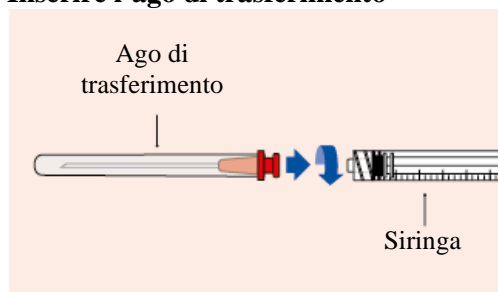


11 Rimuovere il cappuccio colorato dal flaconcino. Gettare il cappuccio colorato nel contenitore per materiali taglienti (vedere passaggio 43).

12 Pulire il tappo in gomma con l'altro tampone imbevuto di alcool.

- **Non** toccare il tappo in gomma dopo averlo pulito.

Inserire l'ago di trasferimento

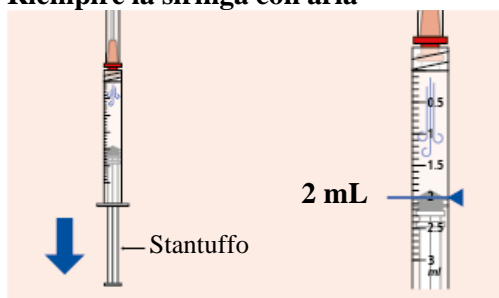


13 Estrarre la siringa e l'ago di trasferimento dalla confezione.

14 Spingere e avvitare l'ago di trasferimento fino a quando non sia saldamente fissato alla siringa. Mantenere il cappuccio sull'ago.

- **Non** usare l'ago per iniezione (con la protezione di sicurezza) per prelevare il medicinale.

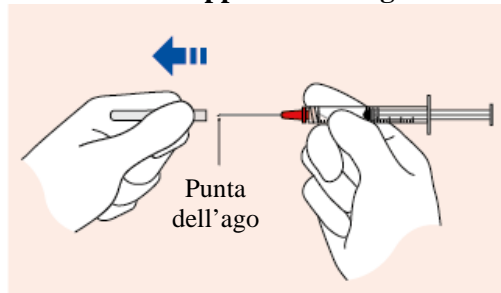
Riempire la siringa con aria



15 Con il cappuccio dell'ago ancora inserito, tirare lentamente indietro lo stantuffo e aspirare l'aria nella siringa fino **alla linea che indica 2 mL**.

Nota: il flaconcino non contiene aria. L'aria iniettata nel flaconcino consentirà di aspirare il medicinale più facilmente e di evitare il movimento dello stantuffo.

Rimuovere il cappuccio dell'ago di trasferimento



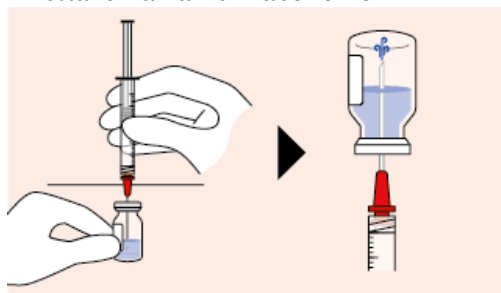
16 Impugnare la siringa dalla parte centrale e con attenzione sfilare il cappuccio protettivo dell'ago dalla siringa.

17 Tenere il cappuccio su una superficie piana.

Dopo aver trasferito il medicinale, dovrà rimetterlo sull'ago.

- **Non** gettare il cappuccio.
- Dopo aver tolto il cappuccio, **non** toccare l'ago e non farlo venire in contatto con nessuna superficie.

Iniettare l'aria nel flaconcino



18 Tenere il flaconcino su una superficie piana e inserire l'ago verticalmente al centro del tappo di gomma.

19 Capovolgere il flaconcino tenendo l'ago inserito nel flaconcino.

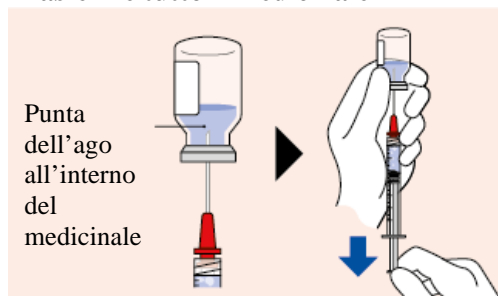
20 Accertarsi che la punta dell'ago sia al di sopra del medicinale.

21 Con il flaconcino in alto, premere lo stantuffo per iniettare l'aria nel flaconcino.

22 Tenere le dita premute sullo stantuffo per evitare che si muova.

- **Non** iniettare l'aria nel medicinale, in quanto potrebbero formarsi delle bolle d'aria al suo interno.

Trasferire tutto il medicinale



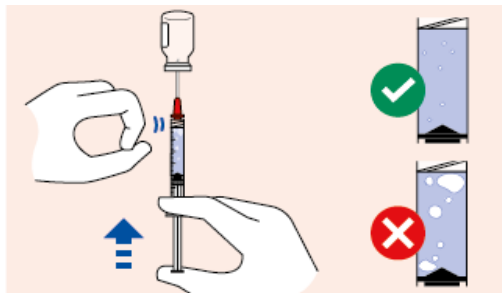
23 Spostare la punta dell'ago verso il basso in modo che questa si trovi all'interno del medicinale.

24 Tirare indietro lentamente lo stantuffo per **trasferire tutto il medicinale** nella siringa.

Accertarsi **di tenere sempre la punta dell'ago all'interno del medicinale** durante il trasferimento del medicinale nella siringa. **Potrebbe essere necessario far scorrere l'ago verso il basso** o potrebbe essere necessario trasferire un po' d'aria nella siringa.

- **Non** estrarre completamente l'ago dal flaconcino.
- **Non** estrarre completamente lo stantuffo dalla siringa.

Rimuovere le bolle d'aria

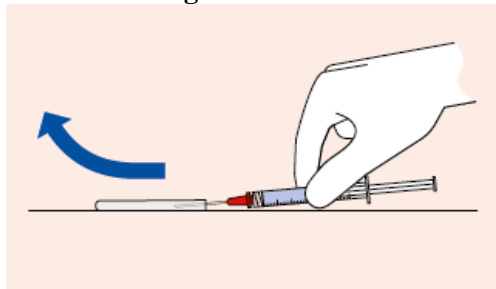


25 Se ci sono bolle d'aria o uno spazio pieno d'aria nella siringa, picchiettare delicatamente il lato della siringa con il dito fino a quando le bolle d'aria salgono in cima alla siringa.

26 Spingere lentamente lo stantuffo verso l'alto per spingere le bolle d'aria nel flaconcino.

Se si spinge del medicinale nel flaconcino, tirare indietro lentamente lo stantuffo (più lentamente questa volta) per trasferire tutto il medicinale dall'intero flaconcino (vedere passaggi 23 e 24).

Richiudere l'ago di trasferimento con il cappuccio



27 Rimuovere la siringa dal flaconcino.

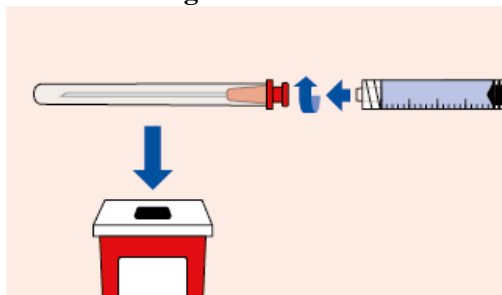
28 Usare **una sola mano**, fare scorrere l'ago nel cappuccio posto sulla superficie piana.

29 Quando l'ago è coperto, sollevare la siringa e spingere il cappuccio per fissarlo completamente sull'ago.

- **Non** tenere il cappuccio con le dita mentre si fa scorrere l'ago al suo interno.

Avvertenza: **non** usare l'ago di trasferimento per iniettare il medicinale. L'ago di trasferimento è troppo grande per iniettare il medicinale.

Rimuovere l'ago di trasferimento

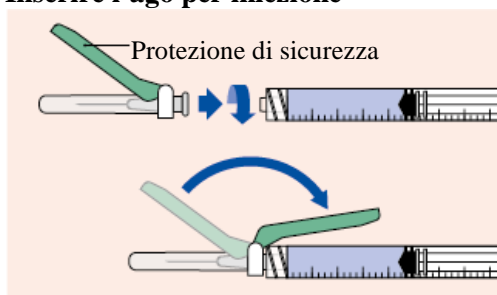


30 Impugnare la siringa e ruotare l'ago di trasferimento per estrarlo.

31 Gettare l'ago di trasferimento in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti (vedere passaggio 43).

- **Non** toccare la punta della siringa dopo aver rimosso l'ago di trasferimento.

Inserire l'ago per iniezione

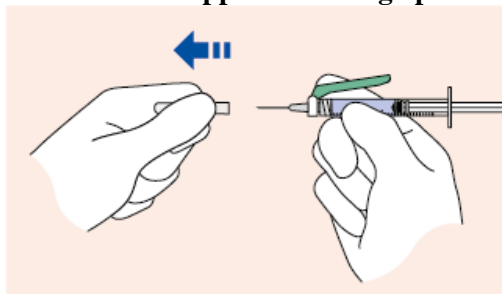


32 Rimuovere dalla sua confezione l'ago per iniezione.

33 Spingere e avvitare l'ago per iniezione fino a quando non è saldamente fissato alla siringa.

34 Spostare la protezione di sicurezza indietro verso la siringa, come mostrato nella figura sopra.

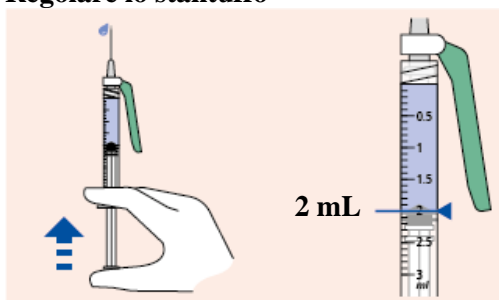
Rimuovere il cappuccio dell'ago per iniezione



35 Impugnare la siringa dalla parte centrale e con attenzione sfilare il cappuccio protettivo dell'ago dalla siringa.

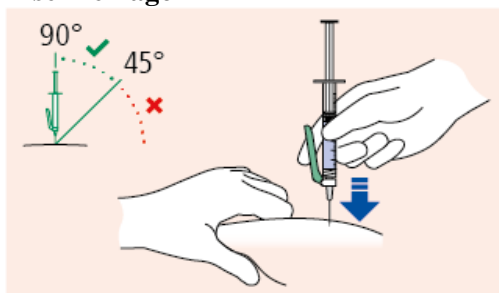
- **Non** ruotare o piegare il cappuccio mentre lo si tira.
- **Non** toccare l'ago e non farlo venire in contatto con nessuna superficie.
- **Non** rimettere il cappuccio dopo averlo tolto, perché potrebbe danneggiare l'ago.
- **Non** usare la siringa se è caduta o se è danneggiata.

Regolare lo stantuffo



36 Spingere lentamente lo stantuffo fino **alla linea dei 2 mL**.

Inserire l'ago



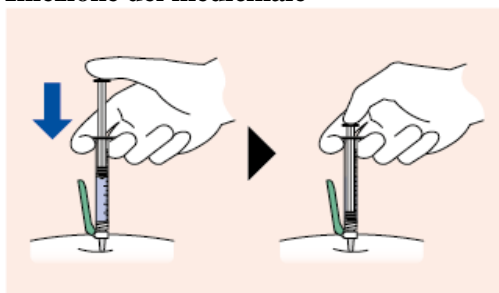
37 Con una mano formare una plica nell'area di pelle pulita.

38 Con l'altra mano, impugnare la siringa dalla parte centrale, con un angolo dai 45° ai 90° rispetto alla pelle.

39 Con un movimento rapido, inserire l'ago in tutta la sua lunghezza nella plica cutanea.

- **Non** impugnare né premere lo stantuffo durante l'inserimento dell'ago.

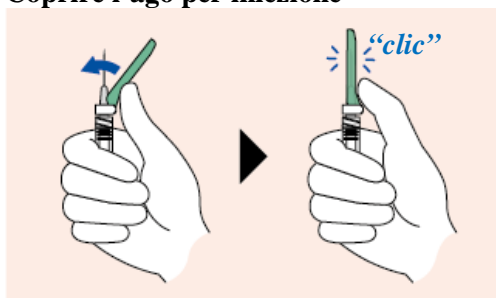
Iniezione del medicinale



40 Spingere lentamente lo stantuffo fino in fondo per iniettare tutto il medicinale.

41 Lasciare andare la plica cutanea e rimuovere l'ago.

Coprire l'ago per iniezione



42 Dopo l'iniezione, premere con il pollice la protezione di sicurezza sull'ago **fino a udire o percepire un "click"**. Se non si sente un "click", verificare che l'ago sia completamente coperto dalla protezione di sicurezza.

- **Non** rimettere il cappuccio originale sull'ago.
- **Non** usare entrambe le mani per coprire l'ago.
- **Non** rimuovere l'ago dalla siringa.

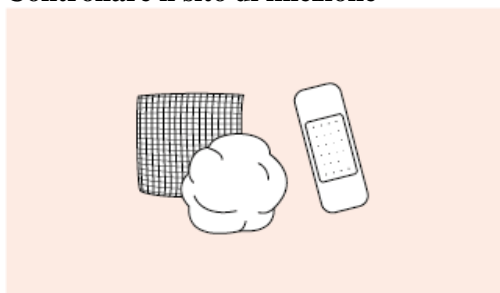
Smaltire la siringa e il flaconcino



43 Subito dopo l'uso, riporre flaconcino usato di Piasky, siringa, aghi e materiale residuo in un contenitore per lo smaltimento di rifiuti taglienti.

- **Non** gettare aghi, siringa e flaconcino nei rifiuti domestici.
- **Non** cercare di smontare la siringa.

Controllare il sito di iniezione



44 Potrebbe essere presente una piccola quantità di sangue o di medicinale in sede di iniezione.

Si può premere un batuffolo di cotone o una garza fino all'arresto del sanguinamento. Se necessario, coprire la sede di iniezione con un piccolo cerotto. Se il sanguinamento non si arresta, contatti il medico.

L'iniezione è ora completata.

- **Non** strofinare o massaggiare l'area in cui è stata praticata l'iniezione.

Seconda o terza iniezione

Se la dose prescritta prevede 2 o 3 iniezioni consecutive, iniziare nuovamente dal passaggio 8 con un altro flaconcino di Piasky e nuovi materiali. Per una dose completa, potrebbero essere

necessari fino a 3 flaconcini. Accertarsi che l'iniezione successiva non avvenga nella stessa sede già utilizzata in precedenza.

Smaltimento delle siringhe e dei flaconcini



Non gettare alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici.

Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Quando il contenitore è pieno, assicurarsi di smaltirlo secondo le istruzioni del medico, dell'infermiere o del farmacista.