

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piasky 340 mg oplossing voor injectie/infusie

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon van 2 ml bevat 340 mg crovalimab.

Elke ml oplossing voor injectie/infusie bevat 170 mg crovalimab.

Crovalimab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat wordt geproduceerd in ovariumcellen van Chinese hamsters (*Chinese hamster ovary*, CHO) door middel van recombinant-DNA-techniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie (injectie/infusie).

Helder tot sterk opaalachtig en bijna kleurloze tot bruingele oplossing. De oplossing heeft een pH van ongeveer 5,8 en een osmolaliteit van ongeveer 297 mOsm/kg.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Piasky is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten van 12 jaar of ouder met een lichaamsgewicht van 40 kg of meer met paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH):

- Bij patiënten met hemolyse met klinische symptomen die wijzen op een hoge ziekteactiviteit.
- Bij patiënten die klinisch stabiel zijn na behandeling met een complementcomponent-5 (C5)-remmer gedurende ten minste de afgelopen 6 maanden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden geïnitieerd onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van hematologische aandoeningen.

Dosering

Het aanbevolen doseringsschema bestaat uit één oplaaddosis toegediend via intraveneuze infusie (op dag 1), gevolgd door vier extra wekelijkse oplaaddoses toegediend via subcutane injectie (op dag 2, 8, 15 en 22). De onderhoudsdosis begint op dag 29 en wordt vervolgens elke 4 weken toegediend via subcutane injectie. De toe te dienen doses zijn afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt, zoals weergegeven in tabel 1.

Voor patiënten die overschakelen van een behandeling met een andere complement-remmer, moet de eerste intraveneuze oplaaddosis van Piasky worden toegediend op het tijdstip van de volgende

geplande toediening van de complement-remmer (zie rubriek 4.4 voor aanvullende informatie met betrekking tot het overschakelen tussen behandelingen met complementcomponent-5 [C5]-remmers). De volgende subcutane oplaaddoses en onderhoudsdoses van Piasky worden toegediend volgens het schema in tabel 1.

Tabel 1: Doseringsschema Piasky op basis van lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht	≥ 40 kg tot < 100 kg	≥ 100 kg
Oplaaddosis		
Dag 1	1.000 mg (intraveneus)	1.500 mg (intraveneus)
Dag 2, 8, 15, 22	340 mg (subcutaan)	340 mg (subcutaan)
Onderhoudsdosis		
Dag 29 en Q4W ^a daarna	680 mg (subcutaan)	1.020 mg (subcutaan)

^a Q4W = elke 4 weken

Het doseringsschema mag af en toe met 2 dagen voor of na de geplande toedieningsdag variëren (behalve op dag 1 en dag 2). In dat geval moet de volgende dosis volgens het normale schema worden toegediend.

Behandelduur

Piasky is bedoeld als langdurige behandeling, tenzij stopzetting van dit geneesmiddel klinisch geïndiceerd is (zie rubriek 4.4).

Uitgestelde of gemiste doses

Wanneer een volledige geplande dosis of een deel van een geplande dosis van Piasky wordt gemist, moet deze gemiste dosis of overgebleven deel van de geplande dosis zo snel mogelijk worden toegediend vóór de dag van de volgende geplande dosis. De volgende dosis moet dan op de normale geplande dag worden toegediend. Dien geen twee doses tegelijk toe of dien niet meer dan de voorgeschreven dosis toe op dezelfde dag om een vergeten dosis in te halen.

Dosisaanpassingen

Als het lichaamsgewicht van de patiënt tijdens de behandeling met 10% of meer verandert zodat het gewicht consistent hoger of lager wordt dan 100 kg, is aanpassing van de onderhoudsdosis vereist (zie tabel 1 voor de aanbevolen dosis). Daarom moet het lichaamsgewicht van de patiënt periodiek en voortdurend worden gecontroleerd, indien nodig.

Speciale populaties

Ouderen

Bij patiënten ≥ 65 jaar is geen dosisaanpassing vereist, hoewel de ervaring met crovalimab bij oudere patiënten in klinische onderzoeken beperkt is (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Voor patiënten met een licht, matig of ernstig verminderde nierfunctie wordt geen dosisaanpassing aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Voor patiënten met een licht verminderde leverfunctie wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. Crovalimab is niet onderzocht bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie en er kan geen doseringsadvies worden gegeven (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten van 12 jaar of ouder met een lichaamsgewicht ≥ 40 kg is geen dosisaanpassing van crovalimab vereist. De veiligheid en werkzaamheid van crovalimab bij kinderen in de leeftijd tot 12 jaar en kinderen met een lichaamsgewicht < 40 kg zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Piasky wordt toegediend als intraveneuze infusie (eerste dosis) en als subcutane injectie (daaropvolgende doses).

Intraveneuze toediening

Piasky moet met behulp van een geschikte aseptische techniek worden bereid voor intraveneuze toediening. Piasky moet worden verdund en als een intraveneuze infusie gedurende 60 minuten ± 10 minuten (1.000 mg) of 90 minuten ± 10 minuten (1.500 mg) worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Piasky mag niet worden toegediend als een intraveneuze push of bolus.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

De infusie van crovalimab kan worden vertraagd of onderbroken als de patiënt een infusiegerelateerde reactie krijgt. De infusie moet onmiddellijk worden stopgezet als de patiënt een ernstige overgevoeligheidsreactie krijgt (zie rubriek 4.4).

Subcutane toediening

Piasky moet onverdund worden gebruikt en met een geschikte aseptische techniek worden bereid. Het wordt aanbevolen om Piasky in de buik te injecteren. In de buik moet de injectieplaats bij elke injectie worden afgewisseld. Injecties mogen nooit worden gegeven in moedervlekken, littekens of in gebieden waar de huid gevoelig, gekneusd, rood, hard of beschadigd is.

Toediening door de patiënt en/of verzorger

Na een goede training in de techniek van het subcutaan injecteren mag de patiënt Piasky bij zichzelf toedienen, of de verzorger van de patiënt mag Piasky toedienen zonder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg als de behandelend arts vaststelt dat dit kan.

Uitgebreide instructies voor de toediening van Piasky staan vermeld aan het eind van de bijsluiter.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een onopgeloste *Neisseria meningitidis*-infectie.
- Patiënten die momenteel niet zijn gevaccineerd tegen *Neisseria meningitidis*, tenzij zij tot 2 weken na vaccinatie een profylactische behandeling met een geschikte antibiotica krijgen (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Ernstige meningokokkeninfectie

Als gevolg van het werkingsmechanisme van crovalimab kan het gebruik ervan de gevoeligheid van de patiënt voor meningokokkeninfecties (sepsis en/of meningitis) verhogen. Gevallen van ernstige of fatale meningokokkeninfectie/sepsis zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met terminale complement-remmers, wat een bekend klasse-effect is.

Een meningokokkeninfectie kan snel levensbedreigend of fataal worden als deze niet vroeg wordt herkend en behandeld. Om het risico op infectie te verminderen, moeten alle patiënten ten minste 2 weken voordat ze de eerste dosis crovalimab krijgen, worden gevaccineerd met een tetravalent meningokokkenvaccin. Als onmiddellijke behandeling met crovalimab geïndiceerd is bij een niet-gevaccineerde patiënt, moet het vereiste vaccin zo snel mogelijk worden toegediend en moeten patiënten profylactische antibiotica krijgen vanaf het moment dat ze starten met crovalimab tot 2 weken na de vaccinatie. Vaccins tegen serogroepen A, C, Y, W, en indien beschikbaar tegen serogroep B, worden aanbevolen ter preventie van infecties met de vaak voorkomende pathogene meningokokkenserogroepen. Patiënten moeten hun vaccinaties bijhouden volgens de huidige lokale richtlijnen voor vaccinaties. Als de patiënt overstapt van een andere behandeling met een terminale complement-remmer, moeten artsen nagaan of de meningokokkenvaccinatie van de patiënt actueel is volgens de lokale richtlijnen voor vaccinaties. Een vaccinatie kan het complementsysteem nog verder activeren. Als gevolg daarvan kunnen patiënten met complement-gemedieerde ziekten, waaronder PNH, een tijdelijke verslechtering van de tekenen en symptomen van hun onderliggende ziekte, zoals hemolyse, ervaren. Daarom moeten patiënten na de aanbevolen vaccinatie nauwlettend worden gecontroleerd op ziektesymptomen.

Vaccinatie is mogelijk niet voldoende om meningokokkeninfectie te voorkomen. Een profylactische behandeling met antibacteriële middelen volgens de lokale richtlijnen moet in overweging worden genomen. Alle patiënten moeten worden gecontroleerd op vroege tekenen van meningokokkeninfectie, onmiddellijk worden beoordeeld als een infectie wordt vermoed en zo nodig met geschikte antibiotica worden behandeld. Patiënten moeten op de hoogte zijn van deze tekenen en symptomen en van de stappen die zij moeten nemen om onmiddellijk medische hulp in te roepen. Artsen moeten de voordelen en risico's van Piascopy-behandeling met de patiënten bespreken en hen voorzien van een brochure voor patiënten/verzorgers en een patiëntenkaart (zie hieronder, "Voorlichtingsmaterialen"). Zoals aangegeven in de jaarlijkse herinneringen, moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg ervoor zorgen dat de vaccinaties van patiënten actueel worden gehouden.

Overige systemische infecties

Vanwege het werkingsmechanisme moet crovalimab met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met actieve systemische infecties. Patiënten kunnen verhoogde gevoeligheid voor infecties hebben, vooral bij *Neisseria* spp. en andere ingekapselde bacteriën. Vaccinaties voor de preventie van infecties met *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* type b (Hib) dienen te worden toegediend volgens de lokale richtlijnen.

Als volgens de lokale richtlijnen vaccinaties ter preventie van infecties met *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* type b (Hib) verplicht zijn, moet dit ten minste 2 weken vóór toediening van de eerste dosis crovalimab worden gedaan. Als onmiddellijke behandeling met crovalimab geïndiceerd is bij een niet-gevaccineerde patiënt, moet het vereiste vaccin zo spoedig mogelijk worden toegediend en moeten patiënten profylactische antibiotica krijgen vanaf het moment dat ze met crovalimab beginnen tot 2 weken na vaccinatie of volgens de lokale zorgstandaard, afhankelijk van welke langer is.

Als Piasky wordt toegediend aan patiënten met actieve systemische infecties, moeten ze nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van verergering van de infectie. Patiënten werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken met crovalimab als ze een actieve systemische bacteriële, virale of schimmelinfectie hadden in de 14 dagen voorafgaand aan het starten van de behandeling.

Patiënten moeten de informatie vermeld in de bijsluiter krijgen om het bewustzijn over de tekenen en symptomen van potentieel ernstige infecties te verhogen.

Type III-overgevoelighedsreacties

Immuuncomplexvorming treedt op bij patiënten die overstappen naar andere complement-remmers die met verschillende epitopen binden (zie rubriek 4.5). Bij sommige patiënten kan de vorming van deze complexen leiden tot immuuncomplexgemedieerde reacties type III, ook wel type III-overgevoelighedsreacties genoemd. Patiënten die nooit eerder zijn behandeld met een C5-remmer of patiënten bij wie een eerdere behandeling met een C5-remmer uit het lichaam is verdwenen (dat wil zeggen dat er sinds de laatste dosis ten minste 5,5 halfwaardetijden van de vorige behandeling zijn verstreken) lopen geen risico op type III-overgevoelighedsreacties. In klinische onderzoeken met crovalimab zijn bijwerkingen van immuuncomplexgemedieerde reacties type III gemeld (zie rubriek 4.8).

Tekenen en symptomen van type III-overgevoelighedsreacties die werden waargenomen in klinische onderzoeken waren artralgie en andere skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, huiduitslag en andere huid- en onderhuidaandoeningen, pyrexie, asthenie/vermoeidheid, problemen met het maagdarmsstelsel, hoofdpijn en axonale neuropathie. Type III-overgevoelighedsreacties kunnen zich ook als nierafwijkingen voordoen, maar dit werd niet waargenomen in klinische onderzoeken met crovalimab.

Op basis van de tijd tot aanvang van type III-overgevoelighedsreacties die zijn waargenomen in klinische onderzoeken, wordt aanbevolen dat patiënten gedurende de eerste 30 dagen na het overstappen van eculizumab of ravulizumab op crovalimab (of vice versa) worden gecontroleerd op het optreden van symptomen van type III-overgevoelighedsreacties. Voor lichte of matige type III-overgevoelighedsreacties kan toediening van een symptomatische behandeling (bijvoorbeeld topicale corticosteroiden, antihistaminica, antipyretica en/of analgetica) worden overwogen. Bij ernstige reacties kan een orale of parenterale behandeling met corticosteroiden worden gestart en afgebouwd, zoals klinisch geïndiceerd.

Infusie- en injectiegerelateerde reacties

Toediening van crovalimab kan infusiegerelateerde reacties of systemische injectiegerelateerde reacties veroorzaken, afhankelijk van de toedieningsweg. Dit kunnen allergische reacties of overgevoelighedsreacties zijn (waaronder anafylaxie), maar ook een reeks andere symptomen, zoals hoofdpijn of spierpijn.

In het geval van een ernstige infusiegerelateerde reactie na intraveneuze toediening van Piasky moet de behandeling worden onderbroken en een passende medische behandeling worden toegediend. Bij een ernstige injectiegerelateerde reactie na subcutane toediening of in geval van een ernstige allergische reactie na intraveneuze of subcutane toediening, moeten patiënten/verzorgers onmiddellijk medische hulp zoeken en moet een passende medische behandeling worden toegediend. Patiënten moeten met hun behandelend arts overleggen of de behandeling met Piasky kan worden voortgezet.

Ernstige hemolyse na stopzetting van de behandeling bij PNH-patiënten

Als de behandeling met Piasky wordt gestaakt, moeten patiënten die niet overstappen op een andere behandeling voor PNH nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ernstige intravasculaire hemolyse, geïdentificeerd door verhoogde niveaus van lactaatdehydrogenase (LDH), in

combinatie met een plotselinge afname van de grootte van het PNH-kloon of hemoglobine, of een terugkeer van symptomen zoals vermoeidheid, hemoglobinurie, buikpijn, kortademigheid (dyspneu), ernstige vasculaire bijwerkingen (waaronder trombose), dysfagie of erectiestoornis. Als er tekenen en symptomen van hemolyse optreden na stopzetting, waaronder verhoogd LDH, moet het opnieuw starten van een gepaste behandeling overwogen worden.

Immunogeniciteit die leidt tot verlies van blootstelling en werkzaamheid

Patiënten kunnen antilichamen tegen het geneesmiddel (*anti-drug antibodies*, ADA's) ontwikkelen die de blootstelling aan crovalimab kunnen verstoren. De ontwikkeling van ADA's kan leiden tot verlies van blootstelling aan crovalimab, wat vervolgens kan leiden tot verlies van werkzaamheid van crovalimab. Verlies van werkzaamheid en blootstelling als gevolg van de ontwikkeling van ADA's is waargenomen bij patiënten die in klinische onderzoeken werden behandeld met crovalimab. Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op klinische tekenen van verlies van blootstelling en werkzaamheid, waaronder ernstige intravasculaire hemolyse. In het geval van aanhoudende ernstige intravasculaire hemolyse ondanks het therapietrouw zijn aan de behandeling met crovalimab, moeten patiënten onmiddellijk worden onderzocht om de oorzaak te bepalen en moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat ADA's zijn ontwikkeld, die tot verlies van blootstelling en werkzaamheid leiden. De voordelen en risico's van het voortzetten van de behandeling met crovalimab moeten worden beoordeeld en een overstap naar een alternatieve behandeling moet worden overwogen. Patiënten/verzorgers moeten worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp te zoeken als de patiënt tekenen van verslechtering van PNH vertoont. Zie rubriek 4.8 en 5.1.

Voorlichtingsmaterialen

Alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg van wie verwacht wordt dat ze Piaskey zullen voorschrijven, gebruiken of toezicht zullen houden op de toediening, moeten ervoor zorgen dat ze de brochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg hebben ontvangen en ermee bekend zijn. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zullen er jaarlijks aan worden herinnerd om de vaccinatiegeschiedenis van de patiënten te controleren en ervoor te zorgen dat de vaccinaties actueel zijn. Voorschrijvers moeten de voordelen en risico's van de behandeling met crovalimab uitleggen aan en bespreken met de patiënt en/of zijn/haar verzorgers en ervoor zorgen dat de brochure voor patiënten/verzorgers en de patiëntenkaart worden meegeleverd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten patiënten en/of hun verzorgers instrueren om altijd de patiëntenkaart bij zich te dragen met informatie over de belangrijkste tekenen en symptomen van meningokokkeninfecties en ernstige allergische reacties en om spoedeisende medische hulp in te roepen als zij symptomen van meningokokkeninfecties en/of ernstige allergische reacties ervaren.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Crovalimab en andere C5-remmers binden aan verschillende epitopen op C5, zodat immuuncomplexen kunnen ontstaan uit de antilichamen die tegelijk aan een C5 zijn gebonden wanneer beide in de bloedsomloop aanwezig zijn. Deze immuuncomplexen, ook wel '*drug-target-drug*'-complexen (DTDC's) genoemd, kunnen bestaan uit een of meer eenheden van C5 die zowel aan crovalimab als aan een andere C5-remmer gebonden zijn en zullen naar verwachting binnen ongeveer 8 weken worden geklaard (in het geval van eculizumab). De klaring van de immuuncomplexen kan langer duren in geval van overschakeling van C5-remmers met een verlengde halfwaardetijd, zoals ravulizumab. Bij sommige patiënten leidt de vorming van deze complexen tot type III-overgevoelighedsreacties (zie rubriek 4.4 en 4.8). Bij patiënten die overstappen van een andere behandeling met C5-remmers wordt een tijdelijke verhoging van de klaring waargenomen als gevolg van de vorming van de immuuncomplexen. Dit leidt tot een snellere eliminatie van crovalimab. Deze tijdelijke verhoging van de klaring is echter niet klinisch relevant en vereist geen dosisaanpassing bij patiënten die overschakelen van een andere C5-remmer.

Er zijn geen specifieke interactieonderzoeken uitgevoerd.

Crovalimab heeft naar verwachting geen farmacokinetische interacties met andere geneesmiddelen die interfereren met de metaboliserende cytochroom-P450 (CYP)-enzymen, aangezien de klaringroutes van immunoglobulines G (IgG's) verschillen van die van kleine moleculen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens van het gebruik van crovalimab bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoeken duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Van humaan IgG is bekend dat het de placenta passeert na het eerste trimester van de zwangerschap. Op basis van het werkingsmechanisme kan crovalimab mogelijk zorgen voor terminale complement-remming in de foetale bloedsomloop.

Piasky kan bij zwangere vrouwen worden overwogen als de klinische toestand van de vrouw behandeling met crovalimab noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of crovalimab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Van humaan IgG1 is bekend dat het in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Piasky moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor de zuigeling en het voordeel van behandeling voor de moeder in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het effect van crovalimab op de vruchtbaarheid bij de mens. Gegevens uit dieronderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering toonden geen effect aan op mannelijke of vrouwelijke voortplantingsorganen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Piasky heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waren immuuncomplexgemedieerde reactie type III (18,9%) bij patiënten die van een behandeling met een andere C5-remmer zijn overgestapt op crovalimab, bovenste luchtweginfectie (18,6%), pyrexie (13,5%), hoofdpijn (10,9%) en infusiegerelateerde reactie (10,2%). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren immuuncomplexgemedieerde reactie type III (4,0%) bij patiënten die van een behandeling met een andere C5-remmer zijn overgestapt op crovalimab en pneumonie (1,5%).

De veiligheidsresultaten van de 44 patiënten in het COMPOSER-onderzoek bij wie de mediane behandelduur 4,69 jaar was (bereik: 0,4 – 6,3 jaar), duiden niet op aanvullende veiligheidsproblemen in verband met langdurig gebruik van crovalimab.

Tabel met bijwerkingen

De veiligheid van crovalimab bij patiënten met PNH is beoordeeld in drie fase III-onderzoeken, COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311) en COMMODORE 1 (BO42161), en één fase I/II-onderzoek (COMPOSER, BP39144).

In tabel 2 staan de bijwerkingen die zijn gemeld in verband met het gebruik van crovalimab in een gepoolde analyse van 393 patiënten die deelnamen aan de fase III-onderzoeken, tenzij anders vermeld. De mediane behandelduur voor crovalimab op basis van de gepoolde analyse van 393 patiënten was 64 weken (bereik: 0,1 – 136,4 weken).

De bijwerkingen worden weergegeven volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie categorie. De volgende frequentie categorieën zijn gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentie categorie zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Samenvatting van bijwerkingen die optraden bij patiënten die met Piasky werden behandeld

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen (MedDRA)	Frequentie categorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste luchtweginfectie	Zeer vaak
	Pneumonie	Vaak
	Luchtweginfectie	
	Urineweginfectie	
	Nasofaryngitis	
	Sepsis	Soms
	Septische shock	
	Bacteriëmie	
	Pyelonefritis	
Immuunsysteemaandoeningen	Immuuncomplexgemedieerde reactie type III*	Zeer vaak
	Overgevoeligheid	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn	Vaak
	Diarree	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Artralgie	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Zeer vaak
	Astenie	Vaak
	Vermoeidheid	
	Reactie op de injectieplaats	Soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infusiegerelateerde reactie	Zeer vaak
	Injectiegerelateerde reactie	Vaak

*Immuuncomplexgemedieerde reactie type III (ook wel type III-overgevoeligheidsreactie genoemd) is beperkt tot patiënten die overstappen van een andere C5-remmer naar crovalimab of van crovalimab naar een andere C5-remmer. De frequentie van type III-overgevoeligheidsreacties werd gemeld voor een subgroep van N=201 patiënten die van een behandeling met een andere C5-remmer overstapten op crovalimab, waarbij de incidentiepercentages werden berekend met deze N=201 patiënten als noemer. Zie hieronder.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Type III-overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.4 en 4.5)

Binnen de fase III-onderzoeken kreeg 19,4% (39 van de 201) van de patiënten die van een behandeling met eculizumab of ravulizumab naar crovalimab overstapten een type III-overgevoeligheidsreactie (gemeld als een immuuncomplexgemedieerde reactie type III). Van deze 39 patiënten kregen 2 patiënten een tweede type III-overgevoeligheidsreactie na het staken van crovalimab en de overstap op ravulizumab. De meest gemelde tekenen en symptomen waren artralgie en huiduitslag, en andere gemelde symptomen waren onder andere pyrexie, hoofdpijn, myalgie, buikpijn, asthenie/vermoeidheid en axonale neuropathie. De mediane tijd tot aanvang van een type III-overgevoeligheidsreactie bij patiënten die van een behandeling met eculizumab of ravulizumab naar crovalimab overstapten, was 1,6 weken (bereik: 0,7 – 4,4 weken), waarbij 5,1% van de patiënten (2 van de 39) een type III-overgevoeligheidsreactie ondervond met een tijd tot aanvang die langer was dan 4 weken. De meeste gevallen van een type III-overgevoeligheidsreactie was van voorbijgaande aard met een mediane duur van 1,7 weken (bereik: 0,4 – 34,1 weken). De meerderheid van de patiënten had een voorval van graad 1 of 2 (23 van de 39 patiënten) en 8% (16 van de 39) van de patiënten die van eculizumab of ravulizumab waren overgestapt naar crovalimab hadden een voorval van graad 3. De meeste voorvallen verdwenen zonder aanpassing van de onderzoeksbehandeling met crovalimab.

In het COMPOSER-onderzoek meldden 2 van de 26 patiënten die van eculizumab naar crovalimab overstapten ieder 1 bijwerking van een type III-overgevoeligheidsreactie. Deze bijwerkingen waren licht tot matig en niet ernstig van aard. Eén andere patiënt ontwikkelde een lichte type III-overgevoeligheidsreactie na het staken van crovalimab en overstap op een andere C5-remmer.

Immunogeniciteit

In twee gerandomiseerde fase III-onderzoeken (COMMODORE 1 en COMMODORE 2) en in één eenarmig fase III-onderzoek (COMMODORE 3) was de ADA-status evalueerbaar bij 392 patiënten. Van deze 392 patiënten waren er 118 (30,1%) ADA-positief. Er werden geen verschillen waargenomen in het percentage van bijwerkingen die kenmerkend zijn voor immunogeniciteit (zoals infusiegerelateerde reacties, reacties op de injectieplaats of overgevoeligheid) tussen ADA-positieve en ADA-negatieve patiënten (zie rubriek 5.1).

Immunogeniciteit die leidt tot verlies van blootstelling en werkzaamheid

Patiënten kunnen ADA's ontwikkelen die de blootstelling aan crovalimab kunnen verstoren. Van de 392 patiënten die onderzocht werden op ADA-status werd bij 23 patiënten (5,9%) een gedeeltelijk of volledig verlies van blootstelling gerelateerd aan het ontstaan van ADA's waargenomen. Hiervan vertoonden er 17 (4,3%) een verlies van farmacologische activiteit samen met een verlies van blootstelling en met een verlies van werkzaamheid, dat zich manifesteerde als een aanhoudend verlies van hemolysecontrole bij 7 patiënten (1,8%).

Klinische tekenen van verlies van werkzaamheid moeten onmiddellijk door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden beoordeeld (zie rubriek 4.4).

Infusie- en injectiegerelateerde reacties

In de fase III-onderzoeken had 10,2% van de patiënten die met crovalimab werden behandeld een infusiegerelateerde reactie. De meest voorkomende tekenen en symptomen die werden gemeld, waren hoofdpijn (7,1%), huiduitslag (0,8%), duizeligheid (0,8%), buikpijn (0,5%), erytheem (0,5%), misselijkheid (0,5%), pyrexie (0,5%) en paresthesie (0,3%). Alle gemelde voorvallen waren van graad 1–2.

In de fase III-onderzoeken had 8,4% van de patiënten die met crovalimab werden behandeld een injectiegerelateerde reactie. De meest gemelde tekenen en symptomen waren hoofdpijn (2,5%), erytheem op de injectieplaats (1,0%), pijn op de injectieplaats (1,0%) en huiduitslag op de injectieplaats (1,0%). Het merendeel van de voorvallen was van graad 1–2.

Infecties met ingekapselde bacteriën

Op basis van het werkingsmechanisme kan het gebruik van crovalimab mogelijk het risico op infecties verhogen, met name infecties veroorzaakt door ingekapselde bacteriën waaronder *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* types A, C, W, Y en B, en *Haemophilus influenzae* (zie rubriek 4.4).

In de fase III-onderzoeken waren de gemelde infecties met ingekapselde bacteriën *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (niet anderszins gespecificeerd), *Haemophilus influenzae* en *Neisseria subflava*, waarbij de laatste de bijwerking bacteriëmie veroorzaakte bij een patiënt.

Pediatrische patiënten

Bij 12 pediatrische PNH-patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 40 kg (in de leeftijd van 13–17 jaar oud) die deelnamen aan de onderzoeken COMMODORE 1, COMMODORE 2 en COMMODORE 3 was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat wat gezien werd bij volwassen PNH-patiënten. De bijwerkingen die werden gemeld bij pediatrische PNH-patiënten en die geassocieerd waren met crovalimab zijn bovenste luchtweginfectie (16,7%), urineweginfectie (16,7%), vermoeidheid (16,7%), pyrexie (16,7%), hoofdpijn (8,3%), infusiegerelateerde reacties (8,3%) en injectiegerelateerde reactie (8,3%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van bijwerkingen en moet een gepaste symptomatische behandeling worden gestart.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, complement-remmers, ATC-code: L04AJ07

Werkingsmechanisme

Crovalimab is een op recombinant gehumaniseerd immunoglobuline G1 (IgG1) gebaseerd monoklonaal antilichaam dat zich specifiek met hoge affiniteit bindt aan component 5 (C5) van het complementsysteem, waardoor de splitsing ervan in C5a en C5b wordt geremd en de vorming van het 'membrane attack complex' (MAC) wordt voorkomen. Crovalimab veroorzaakt remming van terminale complementactiviteit. Bij patiënten met PNH remt crovalimab de door het terminale complement gemedieerde intravasculaire hemolyse.

Farmacodynamische effecten

In klinische onderzoeken met PNH-patiënten werd een concentratieafhankelijke remming van terminale complementactiviteit waargenomen na behandeling met crovalimab. De remming van de terminale complementactiviteit (CH50, gemeten met het liposomale immunoassay [LIA]) werd onmiddellijk bereikt aan het einde van de eerste crovalimab-infusie en hield over het algemeen aan gedurende de gehele behandeling met crovalimab. Tegelijk daalden de gemiddelde vrije C5-

concentraties naar lage niveaus (< 0,0001 g/l) ten opzichte van *baseline* en bleven ze laag gedurende de hele behandelperiode.

De niveaus van vrije C5 en CH50 waren vergelijkbaar bij pediatrische en volwassen patiënten die met crovalimab werden behandeld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van crovalimab is beoordeeld bij patiënten met PNH in een fase III-non-inferioriteitsonderzoek (COMMODORE 2, BO42162) en ondersteund door klinisch bewijs uit twee aanvullende fase III-onderzoeken (COMMODORE 3, YO42311 en COMMODORE 1, BO42161).

In alle fase III-onderzoeken moesten de patiënten gevaccineerd zijn tegen *Neisseria meningitidis*, ofwel in de 3 jaar voorafgaand aan de start van de behandeling met crovalimab of binnen 7 dagen na aanvang van de behandeling met crovalimab. Patiënten die gevaccineerd werden binnen 2 weken vóór aanvang van de behandeling met crovalimab of na aanvang van de onderzoeksbehandeling, kregen geschikte profylactische antibiotica vanaf het moment dat ze met Piasmy begonnen tot ten minste 2 weken na de vaccinatie (zie rubriek 4.4 voor waarschuwingen en voorzorgen met betrekking tot ernstige meningokokkeninfectie). Patiënten met een voorgeschiedenis van *Neisseria meningitidis*-infectie in de 6 maanden voorafgaand aan de screening en tot aan de eerste toediening van het onderzoeksmiddel werden uitgesloten.

Patiënten werden ook uitgesloten als ze een voorgeschiedenis hadden van allogene beenmergtransplantatie.

Crovalimab werd toegediend in fase III-onderzoeken in overeenstemming met de aanbevolen dosis zoals beschreven in rubriek 4.2. Intraveneus toegediende nooddoses van 340 mg crovalimab waren toegestaan op basis van het oordeel van de onderzoeker als een patiënt tekenen en symptomen van PNH had. Deze onderzoeken waren echter niet ontworpen om de invloed van een noodbehandeling op de werkzaamheid van crovalimab te beoordelen. Eculizumab werd toegediend volgens lokale behandelrichtlijnen. In landen zonder toegang tot commerciële eculizumab (COMMODORE 2) werd 600 mg eculizumab eenmaal per week intraveneus gegeven gedurende de eerste 4 weken, gevolgd door 900 mg om de 2 weken. Nooddoses van eculizumab waren in het onderzoek niet toegestaan.

De fase III-onderzoeken bestonden uit een primaire behandelingsperiode van 24 weken, waarna patiënten de optie hadden om door te gaan met of over te stappen op crovalimab in een verlengingsperiode.

Onderzoek bij PNH-patiënten die niet eerder behandeld zijn met een complement-remmer

COMMODORE 2 (onderzoek BO42162)

COMMODORE 2 was een gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd, multicenter klinisch fase III-onderzoek dat was opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van crovalimab te beoordelen ten opzichte van eculizumab bij patiënten met PNH die niet eerder waren behandeld met een complement-remmer. Tweehonderdvier patiënten (lichaamsgewicht ≥ 40 kg) werden 2:1 gerandomiseerd naar behandeling met ofwel crovalimab ($n = 135$) of eculizumab ($n = 69$). Daarnaast werden in het onderzoek 6 pediatrische patiënten (in de leeftijd < 18 jaar en met een lichaamsgewicht ≥ 40 kg) in een beschrijvende groep opgenomen om crovalimab te krijgen (zie rubriek 5.1). Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname hadden een hoge ziekteactiviteit bij de screening, aangetoond door een LDH-spiegel $\geq 2 \times$ bovengrens van normaal (*upper limit of normal*, ULN) en door de aanwezigheid van één of meer aan PNH gerelateerde tekenen of symptomen in de afgelopen 3 maanden: vermoeidheid, hemoglobinurie, buikpijn, kortademigheid (dyspneu), anemie (hemoglobine < 10 g/dl), een voorgeschiedenis van ernstige vasculaire bijwerkingen (waaronder trombose), dysfagie of erectiestoornis; of een voorgeschiedenis van transfusie van erytrocytenconcentraat (*packed red blood cell*, pRBC-transfusie) als gevolg van PNH.

Randomisatie werd gestratificeerd op basis van de meest recente LDH-waarde (≥ 2 tot $\leq 4 \times \text{ULN}$ of $> 4 \times \text{ULN}$) en op basis van de transfusiegeschiedenis (0, > 0 tot ≤ 6 of > 6 eenheden pRBC die binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie werden toegediend); de respectievelijke stratificatiecategorieën waren evenwichtig verdeeld over de behandelgroepen.

De demografische gegevens en *baseline*kenmerken van de gerandomiseerde onderzoekspopulatie waren over het algemeen evenwichtig verdeeld over de behandelgroepen en worden weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Demografische gegevens en *baseline*kenmerken van COMMODORE 2 (gerandomiseerde populatie)

Parameters	Crovalimab (N = 135)	Ecuzumab (N = 69)
Leeftijd (jaren) bij PNH-diagnose Gemiddelde (SD) Mediaan (bereik)	35,8 (15,5) 31,0 (11,5 – 74,7)	37,4 (16,4) 32,1 (11,2 – 76,8)
Leeftijd (jaren) bij de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling* Gemiddelde (SD) Mediaan (bereik) < 18 jaar (n, %) 18 – 64 jaar (n, %) ≥ 65 jaar (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%)
Gewicht 40 – < 100 kg (n, %) ≥ 100 kg (n, %)	131 (97,0%) 4 (3,0%)	66 (95,7%) 3 (4,3%)
Geslacht Man (n, %) Vrouw (n, %)	77 (57,0%) 58 (43,0%)	35 (50,7%) 34 (49,3%)
LDH-spiegels bij <i>baseline</i> ($\times \text{ULN}$) Mediaan (bereik)	7,0 (2,0 – 16,3)	7,7 (2,0 – 20,3)
Voorgeschiedenis van pRBC-transfusies in de 12 maanden voorafgaand aan de screening Ja (n, %)	103 (77,4%)	50 (73,5%)
Aantal pRBC-eenheden via transfusie in de 12 maanden voorafgaand aan de screening Mediaan (bereik)	3,8 (0 – 43,5)	3,0 (0 – 41,0)
Totale kloongrootte PNH-granulocyten (%) Mediaan (bereik)	91,4 (5,8 – 100)	93,6 (6,8 – 99,9)
Totale kloongrootte PNH-monocyten (%) Mediaan (bereik)	90,9 (42,5 – 99,9)	95,1 (41,5 – 99,9)
Totale kloongrootte PNH-erytrocyten (%) Mediaan (bereik)	25,3 (3,5 – 96,0)	44,6 (0,1 – 88,9)
Hemoglobinespiegels bij <i>baseline</i> (g/l) Mediaan (IQR)	85,0 (77,0 – 93,0)	87,0 (81,0 – 97,0)
Voorgeschiedenis van aplastische anemie Ja (n, %)	53 (39,3%)	26 (37,7%)
Voorgeschiedenis van myelodysplastisch syndroom Ja (n, %)	6 (4,4%)	6 (8,7%)
Voorgeschiedenis van ernstige vasculaire bijwerkingen (<i>Major Adverse Vascular Event</i> , MAVE) Ja (n, %)	21 (15,6%)	10 (14,5%)
Geneesmiddelen bij <i>baseline</i> ** Antistollingsmiddelen (n, %) Steroïden (n, %) Immunosuppressieve therapie (n, %)	35 (25,9%) 46 (34,1%) 23 (17,0%)	17 (24,6%) 25 (36,2%) 13 (18,8%)
PNH-gerelateerde tekenen en symptomen binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening Buikpijn	21 (15,6%)	11 (15,9%)

Parameters	Crovalimab (N = 135)	Eculizumab (N = 69)
Anemie	109 (80,7%)	57 (82,6%)
Dysfagie	8 (5,9%)	2 (2,9%)
Erectiestoornis	13 (9,6%)	4 (5,8%)
Vermoeidheid	113 (83,7%)	63 (91,3%)
Hemoglobininurie	79 (58,5%)	45 (65,2%)
MAVE (waaronder trombose)	9 (6,7%)	5 (7,2%)
Kortademigheid (dyspneu)	29 (21,5%)	14 (20,3%)

Opmerking: IQR = interkwartielafstand (*interquartile range*).

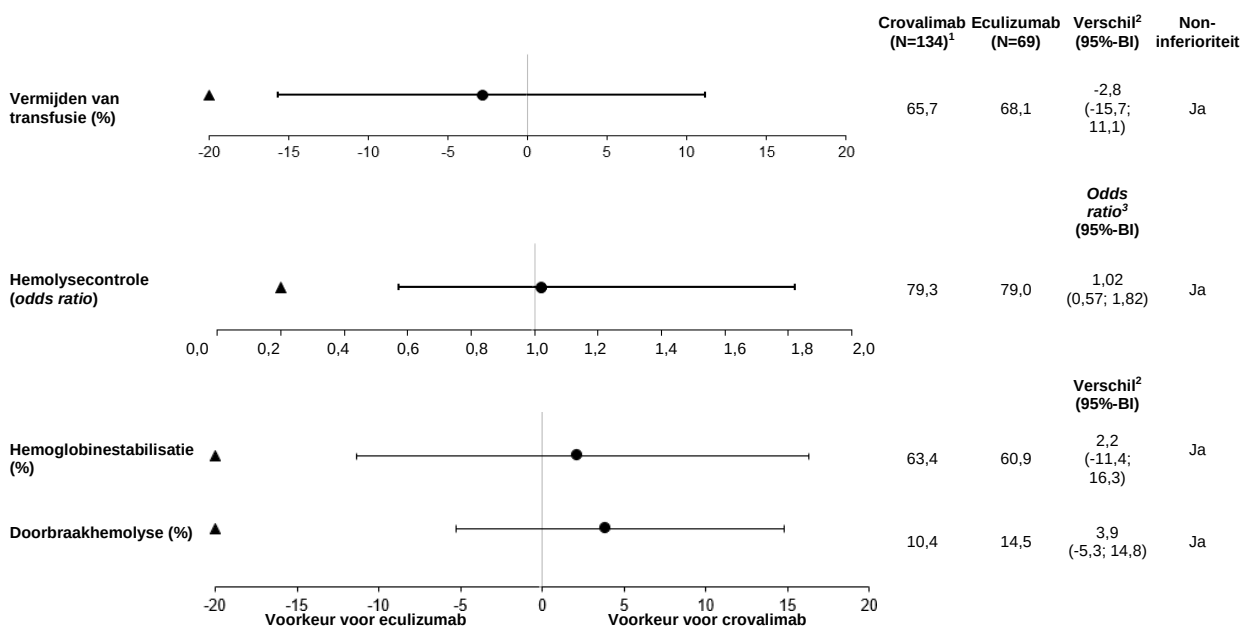
*Twee adolescente patiënten (beiden 17 jaar oud) werden gerandomiseerd in de eculizumab-groep voordat de afzonderlijke beschrijvende pediatrie groep werd geopend. Beide patiënten stapten na afronding van de primaire behandelingsperiode over naar crovalimab in de verlengingsperiode; één patiënt was nog < 18 jaar, terwijl de andere patiënt 18 jaar was geworden op het moment van de eerste crovalimab-behandeling. Zie 'Pediatrie patiënten' hieronder

**Omvat geneesmiddelen die gestart zijn vóór start van de onderzoeksbehandeling en die ofwel gestopt zijn vóór ofwel nog werden ingenomen op het moment dat de onderzoeksbehandeling gestart werd.

De primaire doelstelling van het onderzoek was het beoordelen van de werkzaamheid van crovalimab in vergelijking met eculizumab op basis van de beoordeling van non-inferioriteit (NI) van de volgende co-primaire eindpunten: controle van hemolyse, gemeten aan de hand van het gemiddelde percentage patiënten met LDH $\leq 1,5 \times$ ULN van week 5 tot week 25; en het percentage patiënten dat een transfusie kon vermijden, gedefinieerd als patiënten die van *baseline* tot en met week 25 geen pRBC-transfusies hebben gehad. Secundaire werkzaamheidseindpunten waren het percentage patiënten met doorbraakhemolyse, het percentage patiënten met een gestabiliseerde hemoglobinespiegel en verandering in vermoeidheid (gemeten aan de hand van de functionele beoordeling van chronische ziektebehandeling [*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT-Fatigue-schaal*]) van *baseline* tot week 25.

Crovalimab was niet-inferieur ten opzichte van eculizumab voor beide co-primaire eindpunten, hemolysecontrole en het vermijden van transfusie, en voor de secundaire eindpunten hemoglobinstabilisatie en doorbraakhemolyse (figuur 1). Figuur 2 toont het percentage patiënten met LDH $\leq 1,5 \times$ ULN van *baseline* tot en met week 25.

Figuur 1: Resultaten van co-primaire en secundaire eindpunten (COMMODORE 2, primaire analysepopulatie)



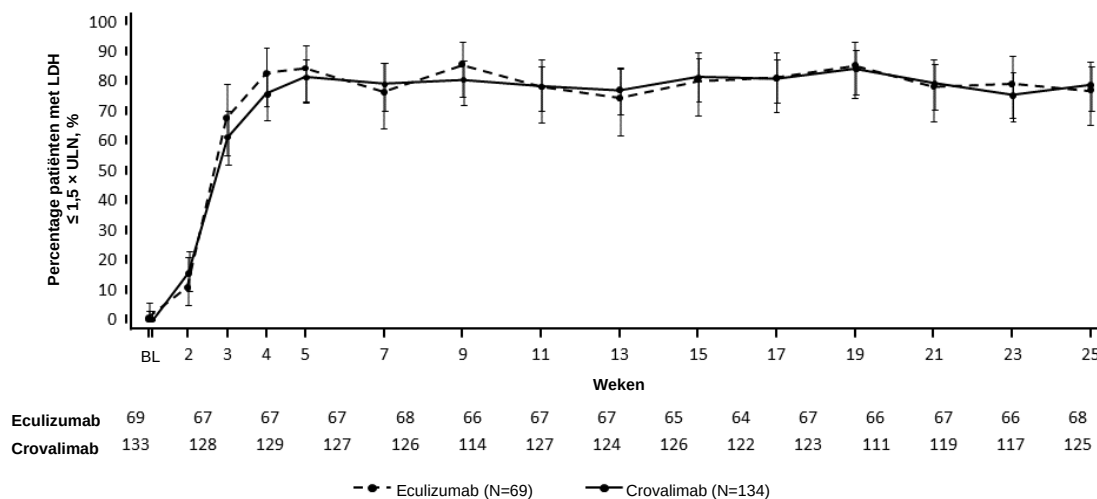
Opmerking: De driehoeken geven de non-inferioriteitsmarges aan en de cirkels geven puntschattingen aan. BI = betrouwbaarheidsinterval;

¹ Eén patiënt die gerandomiseerd was naar crovalimab had geen LDH na *baseline* en werd niet opgenomen in de primaire werkzaamheidsanalyse.

² Voor het vermijden van transfusie en stabilisatie van de hemoglobinespiegel is het verschil berekend als een gewogen verschil van crovalimab min eculizumab. Voor doorbraakhemolyse is het verschil berekend als een gewogen verschil van eculizumab min crovalimab.

³ Odds ratio is berekend als odds voor crovalimab gedeeld door odds voor eculizumab

Figuur 2: Percentage patiënten met LDH $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ van *baseline* tot en met week 25, met 95%-BI's (COMMODORE 2, primaire analysepopulatie)



Onderzoeken bij PNH-patiënten die eerder zijn behandeld met een C5-remmer

COMMODORE 1 (onderzoek BO42161) - gerandomiseerde patiënten die overstapten van eculizumab

COMMODORE 1 was een gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd, multicenter klinisch fase III-onderzoek voor de beoordeling van de veiligheid, farmacodynamiek, farmacokinetiek en verkennende werkzaamheid van crovalimab bij patiënten die overstapten van een andere behandeling met een C5-remmer. De primaire doelstelling van dit onderzoek was het beoordelen van de veiligheid (zie rubriek 4.8). Negenentachtig patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met ofwel crovalimab ($n = 45$) of eculizumab ($n = 44$). Patiënten kwamen in aanmerking voor deelname in de gerandomiseerde groepen als zij overstapten van goedgekeurde doses eculizumab en hemolysecontrole hadden bij screening, gedefinieerd door een LDH-spiegel $\leq 1,5 \times \text{ULN}$. Patiënten werden uitgesloten van deelname als ze een ernstige vasculaire bijwerking (MAVE) hadden in de 6 maanden voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksmiddel. Randomisatie werd gestratificeerd naar transfusiegeschiedenis van de patiënt (of een patiënt binnen 12 maanden vóór randomisatie een pRBC-transfusie had gehad).

De demografische gegevens en *baseline*kenmerken van de gerandomiseerde onderzoekspopulatie waren evenwichtig verdeeld tussen de behandelgroepen. De mediane LDH-waarde bij *baseline* was $1,01 \times \text{ULN}$ (bereik: 0,6 – 1,7) voor crovalimab en $0,96 \times \text{ULN}$ (bereik: 0,7 – 1,9) voor eculizumab. Het percentage patiënten met een voorgeschiedenis van transfusies in de 12 maanden voorafgaand aan de screening was 22,7% in de crovalimab-groep en 25% in de eculizumab-groep, met een transfusie van gemiddeld (SD) 1,6 (3,7) en 2,3 (5,4) pRBC-eenheden in respectievelijk de crovalimab- en de eculizumab-groep. De mediane (bereik) kloongrootte PNH bij *baseline* voor het totale aantal erythrocyten, monocyt en granulocyten voor de crovalimab-groep vs. de eculizumab-groep zijn respectievelijk: 44,6% (2,6 – 100) vs. 54,2% (1,3 – 100), 88,6% (13,8 – 100) vs. 96,4% (7,6 – 99,9) en 88,1% (5,2 – 100) vs. 95,7% (7,9 – 99,9).

Van de 89 gerandomiseerde patiënten werd de werkzaamheid op verkennende wijze beoordeeld bij 76 patiënten ($n = 39$ voor crovalimab en $n = 37$ voor eculizumab) die ten minste 24 weken vóór de *cut-*

off-datum voor de primaire analyse waren opgenomen. Over het algemeen bleek uit de resultaten van de verkennende werkzaamheidseindpunten dat bij patiënten die van eculizumab naar crovalimab overstapten de ziektecontrole werd gehandhaafd. Het gemiddelde percentage patiënten met een gehandhaafde hemolysecontrole van *baseline* tot en met week 25 was 92,9% [95%-BI: 86,6; 96,4] voor patiënten die naar crovalimab waren gerandomiseerd en 93,7% [95%-BI: 87,3; 97,0] voor patiënten die naar eculizumab waren gerandomiseerd. Het vermijden van een transfusie werd waargenomen bij 79,5% [95 %-BI: 63,1; 90,1] van de patiënten die gerandomiseerd waren naar crovalimab en 78,4% [95 %-BI: 61,3; 89,6] van de patiënten die gerandomiseerd waren naar eculizumab.

COMMODORE 1 (onderzoek BO42161) en COMMODORE 2 (onderzoek BO42162) - klinisch stabiele patiënten die overstapten

Ondersteunende gegevens van klinisch stabiele patiënten die overstapten van eculizumab werden gerapporteerd in COMMODORE 1 (25 patiënten bij wie de werkzaamheid kon worden beoordeeld) en COMMODORE 2 (29 patiënten bij wie de werkzaamheid kon worden beoordeeld). Dit zijn patiënten die in de primaire behandelingsperiode ten minste 24 weken met eculizumab waren behandeld en een $LDH \leq 1,5 \times ULN$ hadden bij de overstap-naar-crovalimab *baseline*.

De werkzaamheid werd beoordeeld bij de patiënten die ten minste 24 weken waren blootgesteld aan crovalimab (of anderszins waren gestopt voordat 24 weken behandeling was bereikt). Het gemiddelde percentage klinisch stabiele patiënten die waren overgestapt met een gehandhaafde hemolysecontrole van de overstap-naar-crovalimab *baseline* tot en met de overstap in week 25 in COMMODORE 1 en COMMODORE 2 was respectievelijk 98,7% [95%-BI: 96,2; 99,5] en 95,3% [95%-BI: 89,5; 97,9]. Het vermijden van een transfusie werd waargenomen bij respectievelijk 80,0% [95%-BI: 58,70; 92,39] en 86,2% [95%-BI: 67,43; 95,49] van de klinisch stabiele patiënten die waren overgestapt. Deze resultaten bij klinisch stabiele patiënten die waren overgestapt van eculizumab waren consistent met de resultaten bij gerandomiseerde patiënten die waren overgestapt van eculizumab tijdens de primaire behandelingsperiode van COMMODORE 1.

Verder behield in de niet-gerandomiseerde groep in COMMODORE 1, 95,8% [95%-BI: 89,11; 98,43] van de 19 klinisch stabiele patiënten die overstapten van ravulizumab een gehandhaafde hemolysecontrole en bij 57,9% [95%-BI: 33,97; 78,88] werd een transfusie vermeden van *baseline* tot week 25.

Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische eiwitten bestaat er een kans op een immuunrespons tegen crovalimab.

De resultaten van immunogeniteitsonderzoeken zijn sterk afhankelijk van verschillende factoren, waaronder de sensitiviteit en specificiteit van de test, de testmethode, monsterverwerking, het moment van monsterafname, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen en onderliggende ziekte. Om deze redenen kan een vergelijking van de incidentie van antilichamen tegen crovalimab met de incidentie van antilichamen tegen andere producten misleidend zijn.

In het fase III-onderzoek COMMODORE 2 werden tijdens de behandeling ontstane antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA's) waargenomen bij 35,0% (49/140) van de niet eerder behandelde patiënten die crovalimab kregen en bij 38,2% (26/68) van de patiënten die van een behandeling met een andere C5-remmer overstapten op crovalimab. De mediane tijd tot ontwikkeling van de eerste ADA's na *baseline* was respectievelijk 16,1 weken (bereik: 1,1 – 72,3 weken) en 16,6 weken (bereik: 2,1 – 36,3 weken) bij de niet eerder behandelde patiënten en patiënten die eerder waren behandeld met een andere C5-remmer. In alle fase III-onderzoeken was de incidentie van ADA's die tijdens de behandeling optraden respectievelijk 35,1% (67 van de 191 patiënten) en 25,4% (51 van de 201 patiënten) bij niet eerder behandelde patiënten en patiënten die overstapten van een behandeling met een andere C5-remmer naar crovalimab.

In de fase III-onderzoeken waren de mediane concentratie-tijdcurven bij ADA-positieve patiënten iets lager dan bij ADA-negatieve patiënten. Ondanks dit effect bleven de concentraties boven 100 µg/ml (drempelwaarde voor complete remming van het terminale complement) bij meer dan 80% van de ADA-positieve patiënten. De aanwezigheid van ADA had bij de meeste patiënten geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek, farmacodynamiek en werkzaamheid. Van de 392 patiënten die onderzocht werden op ADA-status werd echter bij 23 patiënten (5,9%) gedeeltelijk of volledig verlies van blootstelling waargenomen die geassocieerd was met het ontstaan van ADA. Hiervan vertoonden 17 (4,3%) ADA-positieve patiënten een verlies van farmacologische activiteit (gebaseerd op CH50 of vrij C5) samen met een verlies van blootstelling en een verlies van werkzaamheid, dat zich manifesteerde als een aanhoudend verlies van hemolysecontrole bij 7 patiënten (1,8%). Er was geen bewijs voor een klinische invloed van de ADA-status op het veiligheidsprofiel van Piasmy (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Pediatrische patiënten

Tien pediatrische patiënten (met een lichaamsgewicht ≥ 40 kg) die in COMMODORE 2 (n = 7; 13 – 17 jaar oud) en COMMODORE 3 (n = 3; 15 – 17 jaar oud) met crovalimab werden behandeld, konden op werkzaamheid worden beoordeeld.

Negen patiënten waren niet eerder behandeld en 1 patiënt stapte in de verlengingsperiode over van eculizumab naar crovalimab. Alle pediatrische patiënten kregen dezelfde dosis als volwassen patiënten op basis van lichaamsgewicht. De negen niet eerder behandelde patiënten bereikten hemolysecontrole (gedefinieerd als LDH $\leq 1,5 \times$ ULN) in week 4 en dit bleef bij 7 patiënten gehandhaafd bij elk bezoek vanaf *baseline* tot en met week 25. De patiënt die overstapte van eculizumab naar crovalimab behield de hemolysecontrole gedurende 24 weken behandeling in de verlengingsperiode. Zeven van de 10 pediatrische patiënten konden een transfusie vermijden en bereikten stabilisatie van de hemoglobinespiegel. Geen van de patiënten had een doorbraakhemolyse gedurende de behandelingsperiode van 24 weken.

Over het algemeen was het behandelingseffect van crovalimab bij pediatrische PNH-patiënten vergelijkbaar met het effect dat werd waargenomen bij volwassen PNH-patiënten.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Piasmy in een of meerdere subgroepen van pediatriche patiënten met PNH (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van crovalimab is bepaald bij zowel gezonde vrijwilligers als bij patiënten met PNH. De farmacokinetiek werd bepaald met behulp van farmacokinetische analysemethoden met niet-lineaire gemengde effecten, gebaseerd op een gepoolde database die bestond uit respectievelijk 9 gezonde vrijwilligers en 210 niet eerder behandelde patiënten en 211 patiënten die van een eerdere behandeling met een andere C5-remmer op crovalimab waren overgestapt.

De concentratie-tijdcurve van crovalimab kan het beste worden beschreven met een open model met twee compartimenten met een eerste-orde eliminatie en een eerste-orde subcutane absorptieconstante. Om de tijdelijke toename in klaring als gevolg van de vorming van immuuncomplexen te beschrijven die werd waargenomen bij patiënten die overstapten van een behandeling met een andere C5-remmer naar crovalimab, werd een aanvullende, tijdvariabele klaringsparameter toegevoegd, die exponentieel afneemt met de tijd. Bij *steady state* wordt verwacht dat de blootstelling vergelijkbaar is tussen patiënten die niet eerder zijn behandeld en patiënten die overstapten.

Absorptie

De absorptiesnelheidsconstante werd geschat op $0,126 \text{ dag}^{-1}$ [CV%: 38,3]. Na subcutane toediening werd de biologische beschikbaarheid geschat op 83,0% [CV%: 116].

Distributie

Het centrale distributievolume werd geschat op 3,23 l [CV%: 22,4] en het perifere distributievolume op 2,32 l [CV%: 70,6].

Het kleine verdelingsvolume geeft aan dat crovalimab waarschijnlijk voornamelijk in serum en/of in vaatrijke weefsels wordt gedistribueerd.

Biotransformatie

Het metabolisme van crovalimab is niet direct onderzocht. IgG-antilichamen worden voornamelijk door lysosomale proteolyse gekataboliseerd en daarna door het lichaam uitgescheiden of hergebruikt.

Eliminatie

De klaring werd geschat op 0,0791 l/dag [CV%: 20,6]. De terminale halfwaardetijd van crovalimab werd geschat op 53,1 dagen [CV %: 39,9], wat langer is dan andere gehumaniseerde IgG-antilichamen. Deze lange halfwaardetijd komt overeen met de recyclingseigenschappen van crovalimab.

Speciale populaties

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken met crovalimab uitgevoerd bij speciale populaties. Lichaamsgewicht bleek een significante covariabele, waarbij de klaring en het distributievolume toenamen en de blootstelling aan crovalimab afnam naarmate het lichaamsgewicht toenam. Daarom is de dosering van crovalimab gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Na opname van het lichaamsgewicht in het model, toonden de farmacokinetische populatieanalyses bij patiënten met PNH aan dat leeftijd (13 – 85 jaar) en geslacht geen betekenisvolle invloed hadden op de farmacokinetiek van crovalimab. Er is geen verdere dosisaanpassing nodig.

Ras/etniciteit bleek ook geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van crovalimab; de gegevens zijn echter beperkt bij negroïde patiënten en worden daarom niet als afdoende beschouwd voor deze populatie.

Ouderen

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd naar de farmacokinetiek van crovalimab bij patiënten van ≥ 65 jaar. Er werden echter 46 (10,9%) oudere PNH-patiënten in klinische onderzoeken opgenomen, waaronder 35 patiënten in de leeftijd van 65 – 74 jaar, 10 patiënten in de leeftijd van 75 – 84 jaar en 1 patiënt ≥ 85 jaar. De gegevens die zijn verkregen in klinische onderzoeken naar PNH wijzen erop dat blootstelling bij patiënten ≥ 65 jaar vergelijkbaar is met die van jongere patiënten in andere leeftijdsgroepen. Vanwege de beperkte gegevens bij patiënten ≥ 85 jaar is de farmacokinetiek van crovalimab bij deze deelnemers echter onbekend.

Verminderde nierfunctie

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd om de farmacokinetiek van crovalimab te onderzoeken bij patiënten met een verminderde nierfunctie. De gegevens die zijn verkregen in klinische onderzoeken naar PNH (62 [14,7%] patiënten met licht verminderde nierfunctie, 38 [9%] patiënten met matig verminderde nierfunctie en 4 [1%] patiënten met ernstig verminderde nierfunctie) geven echter aan dat de blootstelling bij patiënten met licht, matig of ernstig verminderde nierfunctie vergelijkbaar is met die van patiënten zonder verminderde nierfunctie. Er zijn echter beperkte gegevens verkregen over patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie in klinische onderzoeken naar PNH.

Verminderde leverfunctie

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie. De gegevens verkregen uit klinische onderzoeken naar PNH geven echter aan dat de blootstelling bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (46 [11%] ingedeeld op basis van alanine-aminotransferasewaarden) vergelijkbaar is met die van patiënten zonder verminderde leverfunctie. Er waren beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar van PNH-patiënten met een matig (0 [0%]) tot ernstig (1 [0,23 %]) verminderde leverfunctie. Daarom is de invloed van een matig of ernstig verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van crovalimab onbekend en kan er geen dosisaanbeveling worden gegeven (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

In de klinische onderzoeken naar PNH zijn gegevens verkregen van 12 pediatrische patiënten (13 – 17 jaar oud) die erop duiden dat de blootstelling bij pediatrische patiënten van 12 jaar en ouder met een gewicht van 40 kg en meer, vergelijkbaar is met die van volwassen patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens wijzen niet op een speciaal risico van een behandeling met crovalimab voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering (waaronder eindpunten op het gebied van veiligheidsfarmacologie) en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Genotoxiciteit

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd om het genotoxisch potentieel van crovalimab vast te stellen.

Van monoklonale antilichamen wordt niet verwacht dat ze direct reageren met DNA of ander chromosomaal materiaal.

Carcinogeniciteit

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van crovalimab vast te stellen. Beoordeling van het beschikbare bewijs met betrekking tot farmacodynamische effecten en gegevens op het gebied van toxicologie bij dieren wijzen niet op een carcinogeen potentieel van crovalimab.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Herhaalde toediening van crovalimab aan zwangere cynomolgusapen tijdens de drachtperiode veroorzaakte geen maternale toxiciteit en had geen invloed op de zwangerschapsuitkomst. Er werden geen effecten waargenomen op de levensvatbaarheid, groei en ontwikkeling van de jongen gedurende de postnatale periode van 6 maanden.

Vruchtbaarheid

Er werden geen effecten waargenomen op de vrouwelijke of mannelijke voortplantingsorganen bij cynomolgusapen na herhaalde toediening van crovalimab gedurende maximaal 6 maanden. Er zijn geen afzonderlijke dieronderzoeken naar de vruchtbaarheid uitgevoerd met crovalimab.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Histidine
Asparaginezuur
Argininehydrochloride
Poloxameer 188
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Ongeopende injectieflacons met Piasky mogen indien nodig vóór toediening buiten de koelkast op kamertemperatuur worden bewaard en daarna weer in de koelkast worden geplaatst. Bij temperaturen buiten het bereik van 2 °C – 8 °C mag de ongeopende injectieflacon niet langer dan een cumulatieve periode van 7 dagen in de buitenverpakking op kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden bewaard. Gooi de injectieflacon weg als deze langer dan 7 dagen buiten de koelkast op kamertemperatuur is bewaard.

Verdunde oplossing voor intraveneuze infusie

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de verdunde oplossing voor intraveneuze infusie onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de wijze van verdunning het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien de verdunde oplossing niet onmiddellijk gebruikt wordt, vallen de bewaartijden en de bewaaromstandigheden tijdens het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Als de verdunde oplossing onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden wordt bereid, kan het geneesmiddel in de koelkast bij 2 °C – 8 °C en op kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden bewaard. Zie tabel 4 voor meer informatie over de bewaarcondities voor de bereide oplossing voor infusie, afhankelijk van het gebruikte type infuuszakken.

Tabel 4: Bewaarcondities voor de oplossing voor infusie bereid onder aseptische omstandigheden

Infuuszakken	Bewaarcondities
PO/PE/PP	Maximaal 30 dagen bij 2 °C – 8 °C beschermd tegen licht, en tot 24 uur bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) onder omgevingslichtomstandigheden. Beschermen tegen direct zonlicht.
PVC	Maximaal 12 uur bij 2 °C – 8 °C beschermd tegen licht, en maximaal 12 uur bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) onder omgevingslichtomstandigheden. Beschermen tegen direct zonlicht.

polyolefinen (PO), polyethyleen (PE), polypropyleen (PP), polyvinylchloride (PVC)

Onverdunde oplossing voor subcutane injectie

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartermijnen en de bewaaromstandigheden voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker, en zijn deze normaal gesproken niet langer

dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Als Piasky onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden van de injectieflacon naar de spuit wordt overgebracht, kan het geneesmiddel in de spuit met dop maximaal 14 dagen in de koelkast bij 2 °C – 8 °C en beschermd tegen licht en tot 24 uur bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) en omgevingslicht worden bewaard.

De oplossing met Piasky moet tegen direct zonlicht worden beschermd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacon

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Houd de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van de verdunde oplossing voor intraveneuze infusie en de onverdunde oplossing voor subcutane injectie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Oplossing voor injectie/infusie in een injectieflacon (glas type I) van 2 ml voor eenmalig gebruik met een stop (rubber) en een verzegeling (aluminium).

Elke verpakking bevat één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De injectieflacon met Piasky is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Piasky wordt verdund gebruikt voor intraveneuze infusie of onverdund voor subcutane injectie.

Piasky moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring. Piasky is een heldere tot sterk opaalachtige, bijna kleurloze tot bruingele oplossing. Piasky moet worden verwijderd als het geneesmiddel er troebel of verkleurd uitziet of als het deeltjes bevat.

Intraveneuze toediening

Piasky moet met een aseptische techniek worden bereid door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. De Piasky-oplossing moet voorafgaand aan toediening worden verdund in 0,9% (9 mg/ml)-natriumchlorideoplossing voor infusie. Tijdens de toediening moet een inline filter van 0,2 µm worden gebruikt met de infusieset.

Tijdens intraveneuze toediening moet een aparte infuuslijn worden gebruikt.

Verdunning

1. Trek met behulp van een steriele spuit het benodigde volume Piasky op uit de injectieflacon (zie tabel 5) en verdun dit in de infuuszak. Er moeten meerdere injectieflacons worden gebruikt om aan het vereiste volume Piasky te voldoen dat aan de infuuszak moet worden toegevoegd. Voer ongebruikte, in de injectieflacon achtergebleven oplossing af.

De verdunning van Piasky in infuuszakken met een 0,9% (9 mg/ml)-natriumchlorideoplossing voor infusie moet in het bereik liggen van 4 – 15 mg/ml (eindconcentratie na verdunning).

Er kunnen intraveneuze infuuszakken met een volume van 100 ml of 250 ml worden gebruikt.

Tabel 5: Dosisvoorbeeld volumebepaling

Dosis (mg)	Concentratie in zak (mg/ml)	Volume Piasky in 0,9%-natriumchlorideoplossing* (ml)	Grootte van de infuuszakken (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

* Elke injectieflacon van 340 mg bevat een nominaal vulvolume van 2,0 ml

2. Meng de infuuszak voorzichtig door de zak langzaam om te keren. Niet schudden.
3. Controleer de infuuszak op deeltjes en voer de zak af als er deeltjes aanwezig zijn.
4. De infuuslijn moet worden doorgespoeld om ervoor te zorgen dat de volledige dosis wordt toegediend.

Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen Piasky en intraveneuze infuuszakken met productcontactoppervlakken gemaakt van polyvinylchloride (PVC) of polyolefinen (PO) zoals polyethyleen (PE) en polypropyleen (PP). Bovendien zijn er geen onverenigbaarheden waargenomen met infusiesets en andere infusiehulpmiddelen met productcontactoppervlakken van PVC, PE, polyurethaan (PU), polybutadieen (PBD), acrylonitril-butadieen-styreen (ABS), polycarbonaat (PC) of polytetrafluorethyleen (PTFE).

Voor bewaarcondities van de infuuszakken, zie rubriek 6.3.

Subcutane toediening

Piasky moet onverdund worden gebruikt en met een aseptische techniek worden bereid. Er is een spuit, transfernaald en injectienaald nodig om de Piasky-oplossing uit de injectieflacon op te zuigen en subcutaan te injecteren.

Elke injectie heeft een volume van 2 ml, overeenkomend met 340 mg. Voor elke injectie moet een spuit van 2 ml of 3 ml worden gebruikt. Een dosis van 680 mg wordt bereikt door twee opeenvolgende subcutane injecties van 340 mg toe te dienen. Een dosis van 1.020 mg wordt bereikt door drie opeenvolgende subcutane injecties van 340 mg toe te dienen.

Spuit van 2 ml of 3 ml

Criteria: transparante spuit van polypropyleen of polycarbonaat met luer-lockpunt (als dit niet lokaal beschikbaar is, kan een spuit met luer-slippunt worden gebruikt), steriel, voor eenmalig gebruik, latexvrij en niet-pyrogeen.

Transfernaald

Criteria: roestvrij staal, steriel, bij voorkeur 18 G met enkele schuine kant van ongeveer 45 graden om het risico op prikaccidenten te verminderen, of als alternatief een standaardnaald van 21 G, voor eenmalig gebruik, latexvrij en niet-pyrogeen. Een transfernaald zonder filter wordt aanbevolen.

Injectienaald

Criteria: injectienaald van roestvrij staal, steriel, 25 G, 26 G of 27 G, lengte van 9 tot 13 mm, eenmalig gebruik, latexvrij en niet-pyrogeen, bij voorkeur een naald met veiligheidskap.

Zie rubriek 4.2 voor aanvullende informatie over de toediening.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

De volgende punten moeten strikt worden nageleefd bij het gebruik en de afvoer van spuit en andere scherpe medische voorwerpen:

- Naalden en spuit en mogen nooit worden hergebruikt of met anderen worden gedeeld.
- Doe alle gebruikte naalden en spuit en in een container voor scherpe voorwerpen (container waar naalden niet doorheen kunnen prikken).

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1848/001

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 augustus 2024

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Duitsland

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Extra risicobeperkende maatregelen

Voorafgaand aan het op de markt brengen van Piasky in elke lidstaat moet de vergunninghouder overeenstemming hebben bereikt met de nationale bevoegde instantie over de inhoud en opzet van het voorlichtingsmateriaal en de herinnering voor vaccinatie/hervaccinatie.

De voorlichtingsmaterialen zijn bedoeld om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te informeren over de risico's van Piasky en hoe veiligheidsproblemen door middel van geschikte vaccinatie tot een minimum kunnen worden beperkt en aangepakt. Het heeft ook als doel patiënten/verzorgers te informeren over de tekenen en symptomen van de risico's, de beste manier om te handelen wanneer deze risico's zich voordoen en wanneer ze dringend contact moeten opnemen met hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Piasky op de markt wordt gebracht alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg van wie wordt verwacht dat ze Piasky voorschrijven of leveren en alle patiënten/verzorgers die naar verwachting Piasky zullen gebruiken, toegang hebben tot, en voorzien worden van het volgende voorlichtingspakket:

- Brochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Brochure voor patiënten/verzorgers
- Patiëntenkaart
- Herinnering voor vaccinatie/hervaccinatie, bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De brochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zal informatie bevatten over ernstige infecties, meningokokkeninfectie en ernstige hemolyse na het staken van crovalimab bij PNH-patiënten, en kan het volgende omvatten:

- Informatie over hoe het veiligheidsrisico kan worden beperkt door middel van passende vaccinatie, monitoring en behandeling
- Belangrijke mededelingen om over te brengen bij patiëntbegeleiding
- Instructies voor het omgaan met mogelijke bijwerkingen
- Opmerkingen over het belang van het melden van bijwerkingen

De vergunninghouder dient jaarlijks een herinnering te sturen aan voorschrijvers en/of apothekers die crovalimab voorschrijven/afleveren om te garanderen dat patiënten die crovalimab krijgen, zijn gevaccineerd (met het tetravalente vaccin) tegen *Neisseria meningitidis*-infecties.

De brochure voor patiënten/verzorgers zal informatie bevatten over ernstige infecties, infusie- en injectiegerelateerde reacties, meningokokkeninfectie, en ernstige hemolyse na het staken van crovalimab bij PNH-patiënten, en kan het volgende omvatten:

- Een beschrijving van de klachten en verschijnselen van de risico's
- Een beschrijving van wat het beste kan worden gedaan als zich klachten en verschijnselen van deze risico's voordoen
- Een beschrijving van wanneer men spoedeisende aandacht van de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet vragen als zich klachten en verschijnselen van deze risico's voordoen
- Opmerkingen over het belang van het melden van bijwerkingen

Patiënten krijgen een kaart die ze altijd bij zich moeten dragen met informatie over de belangrijkste klachten en verschijnselen van meningokokkeninfecties en ernstige allergische reacties, en instructies om spoedeisende medische hulp in te roepen als ze symptomen van meningokokkeninfecties en/of ernstige allergische reacties ervaren.

De patiëntenkaart bevat ook een waarschuwing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt behandelen dat de patiënt crovalimab krijgt.

De belangrijkste elementen van de patiëntenkaart zijn:

- Een beschrijving van de belangrijkste klachten en verschijnselen van meningokokkeninfecties en ernstige allergische reacties

- Een verklaring dat de patiëntenkaart tot 11 maanden na de laatste dosis crovalimab moet worden bewaard
- Een beschrijving wanneer spoedeisende medische hulp moet worden gezocht, mochten zich klachten en verschijnselen van deze risico's voordoen
- De contactgegevens van de behandelend arts

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Piasky 340 mg oplossing voor injectie/infusie
crovalimab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Elke injectieflacon van 2 ml bevat 340 mg crovalimab.
Elke ml oplossing voor injectie/infusie bevat 170 mg crovalimab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Histidine, asparaginezuur, argininehydrochloride, poloxameer 188, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie/infusie
340 mg/2 ml
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Niet schudden
Voor intraveneus gebruik na verdunning of subcutaan gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter
Uitsluitend voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht

Zie de bijsluiter voor informatie over temperatuurexcursies

Vink één vakje aan voor elke dag dat de injectieflacon buiten de koelkast is bewaard; niet meer dan 7 dagen

Niet in de vriezer bewaren

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1848/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Piasky 340 mg/2 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Piasky 340 mg injectie/infusie
crovalimab
i.v. gebruik na verdunning/s.c. gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

340 mg/2 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Piasky 340 mg oplossing voor injectie/infusie crovalimab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Naast deze bijsluiter zal uw arts u een **‘Patiëntenkaart’** geven met informatie over de tekenen van een meningokokkeninfectie en sepsis:

- draag deze altijd bij u tijdens de behandeling, en
- gedurende 11 maanden na uw laatste dosis Piasky

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Piasky en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Instructies voor gebruik

1. Wat is Piasky en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Piasky?

Piasky bevat de werkzame stof crovalimab. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘monoklonale antilichamen’ worden genoemd. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die ontwikkeld zijn om zich te binden aan een specifieke stof in het lichaam.

Piasky wordt ook wel een remmer van complementcomponent-5 (C5-remmer) genoemd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Piasky wordt gebruikt voor de behandeling van paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH). Het wordt gebruikt bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar en ouder die 40 kg of meer wegen, waaronder patiënten met hemolyse (de afbraak van rode bloedcellen) en verschijnselen die duiden op een hoge ziekteactiviteit en patiënten bij wie de ziekte stabiel is na behandeling met een C5-remmer gedurende ten minste de afgelopen 6 maanden.

Door PNH kan het afweersysteem van het lichaam de rode bloedcellen in het lichaam aanvallen waardoor rode bloedcellen worden afgebroken (hemolyse). Dit kan weer leiden tot:

- verschijnselen van anemie (een laag aantal rode bloedcellen), zoals vermoeidheid of weinig energie hebben en donkere urine

- buikpijn
- moeite met slikken
- moeite met het krijgen of behouden van een erectie (erectiestoornis)
- problemen met de werking van de nieren
- bloedstolsels met klachten zoals een steeds erger wordende zwelling van één been of kortademigheid wanneer er geen inspannende activiteiten worden uitgevoerd

Het kan zijn dat patiënten met PNH regelmatig bloedtransfusies nodig hebben.

Hoe werkt dit middel?

De werkzame stof in Piasky, crovalimab, bindt zich aan het eiwit met de naam complementcomponent-5 (C5). Dit eiwit hoort bij het ‘complementsysteem’, een onderdeel van het afweersysteem van het lichaam. Door de binding aan het eiwit wordt de activatie van C5 geblokkeerd. Dit voorkomt dat het afweersysteem de rode bloedcellen aanvalt en beschadigt. De afbraak van rode bloedcellen wordt hierdoor verminderd. Dit helpt de verschijnselen van PNH en het aantal benodigde bloedtransfusies te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een meningokokkeninfectie (een ernstige infectie veroorzaakt door de bacterie *Neisseria meningitidis* die de hersenvliezen en de vliezen rond het ruggenmerg kan aantasten en zich kan verspreiden door het bloed).
- U bent niet gevaccineerd tegen meningokokkeninfectie, tenzij u preventief behandeld wordt met antibiotica tot 2 weken nadat u deze vaccinatie heeft gekregen.

Gebruik dit middel niet als een van het bovenstaande op u van toepassing is. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gaat gebruiken.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt. U en/of uw verzorger zal een ‘brochure voor patiënten/verzorgers’ ontvangen. Deze brochure bevat meer informatie over Piasky.

Ernstige meningokokkeninfecties

Door Piasky bestaat er een grotere kans dat u meningokokkeninfectie krijgt die wordt veroorzaakt door de bacterie *Neisseria meningitidis*. Dit komt omdat het middel een deel van het afweersysteem blokkeert. Onder meningokokkeninfectie vallen ernstige infecties zoals septikemie (bloedvergiftiging) en meningitis (ontsteking van de hersenvliezen en de vliezen rond het ruggenmerg).

- Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende verschijnselen heeft. Deze kunnen namelijk wijzen op een meningokokkeninfectie:
 - koorts
 - misselijkheid
 - braken
 - hoofdpijn
 - in de war of prikkelbaar zijn
 - stijve nek of rug
 - spierpijn met griepachtige verschijnselen of klachten
 - gevoeligheid van de ogen voor licht

- huiduitslag of vlekken op uw huid

Neem contact op met uw arts voordat u met Piasky begint om er zeker van te zijn dat uw vaccinatie tegen meningokokkeninfecties werkzaam is - u moet ten minste 2 weken voordat u Piasky gaat gebruiken volledig gevaccineerd zijn. Ook als u als kind gevaccineerd bent, kan uw arts besluiten dat u opnieuw moet worden gevaccineerd.

Als u niet volledig bent gevaccineerd, maar Piasky onmiddellijk nodig heeft, moet u het vaccin zo snel mogelijk krijgen. Om het risico op infectie te verlagen, zal uw arts u antibiotica voorschrijven vanaf het moment dat u met Piasky begint tot 2 weken na de vaccinatie.

Mogelijk voorkomt vaccinatie dit type infectie niet altijd. Uw arts kan besluiten dat u extra maatregelen nodig heeft om een infectie te voorkomen.

Patiëntenkaart

Uw arts zal u een **‘Patiëntenkaart’** geven met de volgende informatie over de tekenen van meningokokkeninfectie en sepsis:

- draag deze kaart altijd bij u tijdens de behandeling met Piasky, en
- gedurende 11 maanden na uw laatste dosis Piasky

Overige ernstige infecties

Piasky kan ook het risico op andere ernstige infecties verhogen, bijvoorbeeld infecties veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*.

- Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende klachten heeft:
 - koorts
 - hoesten
 - pijn op de borst
 - vermoeidheid
 - kortademigheid
 - pijnlijke huiduitslag
 - keelpijn
 - een brandend gevoel bij het plassen
 - zich zwak of algemeen onwel voelen

Dit kunnen tekenen zijn van een infectie.

Neem contact op met uw arts voordat u met Piasky begint om er zeker van te zijn dat uw vaccinatie tegen infecties veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* werkzaam is - u moet ten minste 2 weken voordat u Piasky gaat gebruiken volledig gevaccineerd zijn. Ook als u als kind gevaccineerd bent, kan uw arts besluiten dat u opnieuw moet worden gevaccineerd.

Als u niet volledig bent gevaccineerd, maar Piasky onmiddellijk nodig heeft, moet u het vaccin zo snel mogelijk krijgen. Om het risico op infectie te verlagen, zal uw arts u antibiotica voorschrijven vanaf het moment dat u met Piasky begint tot 2 weken na de vaccinatie.

Uw arts kan aanbevelen dat u andere vaccinaties krijgt voordat u met de behandeling begint. Overleg dit met uw arts voordat u met de behandeling begint.

Reactie door het overstappen van een andere C5-remmer

Als u ooit bent behandeld met een andere C5-remmer moet u dit aan uw arts vertellen vóór u met de Piasky-behandeling begint. Dit is omdat u een soort tijdelijke reactie kunt krijgen, dit heet een type III-overgevoeligheidsreactie. Deze reactie kan optreden in de eerste 30 dagen nadat u bent overgestapt van een andere C5-remmer naar Piasky. Dit kan ook gebeuren als u stopt met het gebruik van Piasky en overschakelt op een andere C5-remmer.

- Vertel het uw arts als u tekenen van deze reactie heeft, zoals:
 - gewrichtspijn of andere problemen van de spieren, botten en weefsels
 - gevoelloosheid en tintelingen of een gevoel van spelden- en naaldenprikken, vooral in de handen en voeten
 - huiduitslag of andere huidproblemen
 - koorts

Infusiereacties en injectiereacties

Wanneer Piasky als intraveneuze infusie (druppelinfuus in een ader) of subcutane injectie (injectie onder de huid) wordt toegediend, kunt u reacties op de infusie of injectie krijgen. Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u een van de volgende verschijnselen heeft:

- hoofdpijn
- pijn in de onderrug
- pijn op de infusieplaats of ergens anders
- zwelling
- blauwe plekken of bloeding
- rode huid
- jeuk en huiduitslag

Dit kunnen tekenen zijn van een infusiereactie of een injectiereactie.

U kunt ook een allergische reactie op de infusie of injectie krijgen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende tekenen van een ernstige allergische reactie heeft:

- drukkend gevoel op de borst of piepende ademhaling
- kortademigheid
- koorts of koude rillingen
- ernstige duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd
- zwelling van lippen, tong of gezicht
- jeukende huid, galbulten of huiduitslag

Als u een infusiereactie of injectiereactie, waaronder een allergische reactie, heeft gehad, overleg dan met uw arts of verpleegkundige of de behandeling met Piasky al dan niet moet worden voortgezet.

Stoppen van de behandeling met Piasky

Als u stopt met het gebruik van Piasky en niet overstapt op een andere behandeling voor PNH, vertel het dan onmiddellijk aan uw arts als u een van de volgende klachten krijgt. Deze kunnen namelijk wijzen op afbraak van rode bloedcellen in bloedvaten (intravasculaire hemolyse):

- verschijnselen van anemie (een laag aantal rode bloedcellen), zoals vermoeidheid of weinig energie hebben en donkere urine
- buikpijn
- moeite met slikken
- moeite met het krijgen of behouden van een erectie (erectiestoornis)
- problemen met de werking van de nieren
- bloedstolsels; klachten die daar mogelijk mee samenhangen, zijn onder andere een steeds erger wordende zwelling van één been of kortademigheid zonder dat u zich heeft ingespannen

Antilichamvorming (immunogeniciteit)

Uw afweersysteem kan antilichamen (eiwitten die door het lichaam worden gemaakt tegen een ongewenste stof) maken tegen crovalimab. Dit kan leiden tot een verminderd effect of het wegvallen van het effect van Piasky. Als u een van de volgende verschijnselen heeft, moet u dit onmiddellijk aan uw arts vertellen.

- verschijnselen van anemie (een laag aantal rode bloedcellen), zoals vermoeidheid of weinig energie hebben en donkere urine

- buikpijn
- moeite met slikken
- moeite met het krijgen of behouden van een erectie (erectiestoornis)
- problemen met de werking van de nieren
- bloedstolsels; klachten die daar mogelijk mee samenhangen, zijn onder andere een steeds erger wordende zwelling van één been, of kortademigheid zonder dat u zich heeft ingespannen

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit middel niet aan kinderen jonger dan 12 jaar of kinderen die minder dan 40 kg wegen, omdat het nog niet is onderzocht bij deze groep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Piasky nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel het dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Informeer onmiddellijk uw arts als u momenteel wordt behandeld of ooit bent behandeld met een andere C5-remmer. U kunt namelijk een tijdelijke reactie krijgen, dit heet een type III-overgevoelighedsreacties (zie 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er is geen informatie over het gebruik van Piasky bij zwangere vrouwen en de effecten op de baby in uw buik zijn niet bekend. Uw arts zal met u de mogelijke risico's van het gebruik van Piasky tijdens de zwangerschap bespreken.

Het is niet bekend of Piasky in de moedermelk terechtkomt als u borstvoeding geeft. Er wordt echter wel verwacht dat het in de melk terechtkomt. Uw arts zal de mogelijke risico's van het gebruik van dit middel tijdens het geven van borstvoeding met u bespreken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Piasky heeft geen of weinig invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Vaccins die u toegediend krijgt vóór de behandeling met Piasky

Ten minste 2 weken voordat u met de behandeling met Piasky start, zal uw arts u een vaccin tegen meningokokkeninfecties geven als u dat nog niet eerder heeft gehad of als uw vaccinatie verlopen is.

Als u minder dan 2 weken na het krijgen van deze vaccinatie met de Piasky-behandeling begint, zal uw arts gedurende ten minste 2 weken nadat u bent gevaccineerd antibiotica voorschrijven om het risico op infectie te verminderen.

Hoe gebruikt u dit middel?

Piasky wordt gegeven als een intraveneuze infusie (druppelinfuus in een ader) of als een injectie onder de huid (subcutane injectie).

Alleen de eerste dosis zal als een intraveneuze infusie worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. De volgende doses worden als een subcutane injectie toegediend. Na een training mag u of uw verzorger de subcutane injectie met Piasky thuis toedienen zonder medisch toezicht.

Uw arts of verpleegkundige zal u of uw verzorger training geven over hoe u dit geneesmiddel voorbereid en hoe de subcutane injecties toegediend moeten worden. Lees zorgvuldig de **‘Instructies voor gebruik’** aan het eind van deze bijsluiter door en volg de instructies die hierin staan.

Wanneer moet dit middel worden toegediend?

Uw eerste dosis wordt op dag 1 toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Dit is de eerste oplaaddosis, die hoger is dan de doses die later tijdens uw behandeling worden gegeven. Extra oplaaddoses worden op dag 2, 8, 15 en 22 toegediend.

Hierna wordt Piasky op dag 29 en vervolgens elke 4 weken als een subcutane injectie toegediend. Dit zijn de onderhoudsdoses.

Als u eerder een ander geneesmiddel tegen PNH kreeg dat een ‘complement-remmer’ wordt genoemd, moet de eerste oplaaddosis Piasky worden gegeven op het moment dat u gepland stond om de volgende dosis van dat geneesmiddel te krijgen.

Hoeveel van dit middel moet u gebruiken?

Uw arts zal een dosis en een behandelplan voorschrijven gebaseerd op uw gewicht.

Als u 40 kg of meer weegt, maar minder dan 100 kg:

- Uw eerste oplaaddosis op dag 1 is 1.000 mg, toegediend via een 60 minuten durende intraveneuze infusie
- Uw volgende oplaaddoses op dag 2, 8, 15 en 22 zijn 340 mg, toegediend als een enkelvoudige subcutane injectie
- U krijgt een onderhoudsdosis van 680 mg, toegediend als twee subcutane injecties op dag 29 en elke 4 weken daarna.

Als u 100 kg of meer weegt:

- Uw eerste oplaaddosis op dag 1 is 1.500 mg, toegediend via een 90 minuten durende intraveneuze infusie
- Uw volgende oplaaddoses op dag 2, 8, 15 en 22 zijn 340 mg, toegediend als een enkelvoudige subcutane injectie
- U krijgt een onderhoudsdosis van 1.020 mg, toegediend als drie subcutane injecties op dag 29 en elke 4 weken daarna.

Uw onderhoudsdosis kan veranderen als uw lichaamsgewicht tijdens de behandeling met Piasky verandert. Neem contact op met uw arts als uw gewicht meer of minder wordt dan 100 kg. Uw arts of verpleegkundige moet uw gewicht voortdurend controleren.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u denkt dat u meer Piasky heeft gebruikt dan voorgeschreven.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Om de behandeling goed te laten werken, is het heel belangrijk dat u Piasky gebruikt zoals voorgeschreven.

- Als u een afspraak heeft gemist, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts of verpleegkundige om een nieuwe afspraak te maken om uw injecties te krijgen.
- Als u of uw verzorger de hele dosis of een deel van de dosis Piasky vergeet toe te dienen bij u thuis, zorg er dan voor dat u de gemiste dosis of het gemiste deel van de dosis zo snel mogelijk toegediend krijgt en dat u de volgende dosis op de normale geplande tijd toegediend krijgt. Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met de behandeling met Piasky, tenzij u dit eerst met uw arts heeft besproken. De werking van het geneesmiddel zal stoppen als u met de behandeling stopt. Hierdoor kunnen uw PNH-klachten terugkomen of verergeren.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Uw arts zal vóór de behandeling de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en de risico's en voordelen van dit middel aan u uitleggen.

Piasky kan enkele bijwerkingen veroorzaken die u onmiddellijk aan uw arts moet vertellen. De meest ernstige bijwerkingen zijn **meningokokkeninfectie en een ernstige allergische reactie**.

- Stel uw arts onmiddellijk op de hoogte als u een van de volgende tekenen heeft die wijzen op een **meningokokkeninfectie**:
 - koorts
 - misselijkheid of braken
 - hoofdpijn
 - in de war of prikkelbaar zijn
 - stijve nek of rug
 - spierpijn met griepachtige klachten
 - gevoeligheid van de ogen voor licht
 - huiduitslag of vlekken
- Stel uw arts onmiddellijk op de hoogte als u een van de volgende tekenen van een **ernstige allergische reactie** heeft:
 - drukkend gevoel op de borst of piepende ademhaling
 - kortademigheid
 - koorts of koude rillingen
 - ernstige duizeligheid
 - licht gevoel in het hoofd
 - zwelling van lippen, tong of gezicht
 - jeukende huid, galbulten of huiduitslag

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- koorts
- een reactie die kan optreden wanneer u overstapt van een andere C5-remmer (type III-overgevoelighedsreacties; klachten zijn onder andere rode huid, jeuk of pijn)

- infectie van de neus en keel (infectie van de bovenste luchtwegen). Klachten zijn onder andere loopneus, niezen, keelpijn en hoesten
- infusiereacties
- hoofdpijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- allergische reacties (overgevoeligheid)
- urineweginfectie
- longinfectie (pneumonie)
- injectiereactie
- keelpijn en loopneus (nasofaryngitis)
- gewrichtspijn (artralgie)
- buikpijn
- diarree
- extreme vermoeidheid/zwakte (asthenie)
- vermoeidheid
- huiduitslag
- luchtweginfectie

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- bacteriële infectie (bacteriëmie)
- infectie van de nieren (pyelonefritis)
- ernstige reactie op een infectie (sepsis), wat gepaard kan gaan met ernstig lage bloeddruk (septische shock)
- lokale reactie op de injectieplaats

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u één of meer van de bijwerkingen krijgt die hierboven staan beschreven. Als u twijfelt over de bovenstaande bijwerkingen, vraag uw arts dan om uitleg.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Ongeopende injectieflacons met Piasky mogen indien nodig vóór toediening buiten de koelkast op kamertemperatuur worden bewaard en daarna weer in de koelkast worden geplaatst. Bij temperaturen buiten het bereik van 2 °C – 8 °C mogen ongeopende injectieflacons niet langer dan een totale gecombineerde tijd van 7 dagen in de originele verpakking op kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden bewaard. U kunt één vakje aanvinken aan de binnenkant van de verpakking van de injectieflacon voor elke dag dat Piasky buiten de koelkast is bewaard. Gooi de injectieflacon weg als deze langer dan 7 dagen buiten de koelkast op kamertemperatuur is bewaard.

Houd de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Bewaar geen spuit die zijn gevuld met dit geneesmiddel. Spuiten gevuld met Piasky moeten direct worden gebruikt.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het troebel of verkleurd is of deeltjes bevat.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

Meer informatie vindt u in de instructies voor gebruik. Lees deze instructies zorgvuldig voordat u de injectieflacon met Piasky gebruikt.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is crovalimab. Elke glazen injectieflacon bevat 340 mg crovalimab in 2 ml oplossing. Elke ml oplossing voor injectie/infusie bevat 170 mg crovalimab.
- De andere stoffen in dit geneesmiddel zijn histidine, asparaginezuur, argininehydrochloride, poloxameer 188 en water voor injecties.

Hoe ziet Piasky eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Piasky is een heldere tot sterk opaalachtige en bijna kleurloze tot bruingele oplossing voor injectie/infusie (injectie/infusie).

Elke verpakking Piasky bevat 1 glazen injectieflacon van 2 ml.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

Česká republika

Roche s. r. O.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Instructies voor gebruik

Voordat u de injectieflacon gebruikt

Lees alle instructies voor gebruik voordat u of uw verzorger de injectieflacon met Piasky gaat gebruiken en telkens wanneer u een nieuw recept krijgt. Er kan nieuwe informatie in staan. Deze informatie is geen vervanging voor een gesprek met uw arts over uw medische aandoening of behandeling.

Uw arts kan besluiten dat u de subcutane injecties met Piasky zelf mag toedienen of dat uw verzorger deze bij u toedient.

- In dat geval zal uw arts of verpleegkundige u of uw verzorger laten zien hoe u uw dosis Piasky op de juiste manier moet injecteren.
- Gebruik de injectieflacon met Piasky **niet** tot uw arts of verpleegkundige aan u of uw verzorger heeft geleerd hoe de injectie correct toegediend moet worden.
- Injecteer **niet** in een ader (intraveneuze injectie).

Bewaren en gebruik

- Bewaar de injectieflacon met Piasky tot aan het gebruik in de originele verpakking in de koelkast bij 2 °C – 8 °C.
- Eenmaal uit de koelkast mogen ongeopende injectieflacons niet langer dan een totale gecombineerde tijd van 7 dagen in de originele verpakking op kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden bewaard.
- Bij temperaturen buiten het bereik van 2 °C – 8 °C, op kamertemperatuur, kunt u één vakje aanvinken aan de binnenkant van de verpakking van de injectieflacon voor elke dag dat Piasky buiten de koelkast is bewaard. Gooi de injectieflacon weg als deze langer dan 7 dagen buiten de koelkast op kamertemperatuur is bewaard.
- Bewaar de injectieflacon met Piasky in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.
- **Houd Piasky nadat u de injectieflacon met Piasky uit de verpakking heeft gehaald, niet in direct zonlicht.**
- Houd injectieflacons met Piasky, spuiten en naalden buiten het bereik van kinderen.
- Elke injectieflacon met Piasky, spuit en naald mag slechts 1 keer worden gebruikt.
- Houd uw handen bij gebruik en afvoer uit de buurt van het uiteinde van de naald.
- De injectieflacon **niet** in de vriezer bewaren. Gebruik de injectieflacon **niet** als deze bevroren is geweest. Gooi de injectieflacon veilig weg in een container voor scherpe voorwerpen (zie stap 43) en neem contact op met uw arts of apotheker.
- Gebruik de injectieflacon **niet** als deze langer dan 7 dagen bij een kamertemperatuur van maximaal 30 °C is bewaard. Gooi de injectieflacon veilig weg in een container voor scherpe voorwerpen (zie stap 43) en neem contact op met uw arts of apotheker.
- Bewaar **geen** gevulde spuiten met Piasky. Als de injectiespuit met geneesmiddel is gevuld, moet de injectie direct worden toegediend.
- De injectieflacon **niet** schudden.
- Gebruik de injectieflacon, spuit of naalden **niet** opnieuw voor een andere injectie.
- Deel uw spuit en naalden **niet** met andere mensen.

Volledige dosis en aantal injecties

Voor uw Piasky-dosis kunnen **maximaal 3 injecties nodig zijn, die achter elkaar worden toegediend. Het kan zijn dat u maximaal 3 injectieflacons Piasky nodig heeft om uw volledige dosis te krijgen.**

- Uw arts of apotheker zal u of uw verzorger vertellen hoeveel injecties u nodig heeft en hoe vaak u het geneesmiddel moet injecteren.
- **Als uw voorgeschreven dosis Piasky 680 mg is, dient u 2 afzonderlijke injecties achter elkaar toe.**

- **Als uw voorgeschreven dosis Piasky 1.020 mg is, dient u 3 afzonderlijke injecties achter elkaar toe.**
- Gebruik voor elke injectie altijd een nieuwe injectieflacon met Piasky.
- Neem contact op met uw arts of apotheker als u twijfelt over de dosis.
- U mag uw volledige dosis **niet** opsplitsen als u niet alle benodigde injectieflacons met Piasky heeft. Neem in dit geval contact op met uw arts of apotheker.

Benodigdheden voor 1 injectie

Deze lijst is voor één enkele injectie. Pas het aantal materialen aan op basis van het aantal benodigde injecties (zie de rubriek 'Volledige dosis en aantal injecties' hierboven).

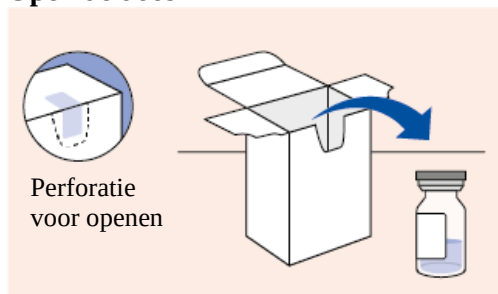
Meegeleverd in de doos:

- 1 injectieflacon met Piasky

Niet meegeleverd in de doos:

- 18-gauge transfernaald met enkele schuine kant of 21-gauge standaardnaald
- 25-, 26- of 27-gauge injectienaald met veiligheidskap. De naald moet een lengte hebben tussen de 9 mm en 13 mm.
- Spuit van 2 of 3 ml
- 2 alcoholdoekjes (1 voor uw huid en 1 voor de injectieflacon)
- 1 steriel watje of gaasje
- 1 kleine pleister
- 1 container voor scherpe voorwerpen of een container waar naalden niet doorheen kunnen prikken (zie stap 43)

Open de doos



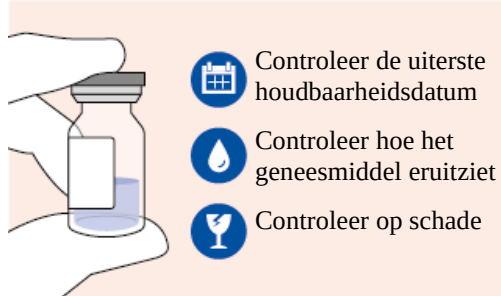
- 1** Neem de doos (dozen) met de Piasky injectieflacon(s) die u nodig heeft uit de koelkast. Open de doos (dozen) en haal de injectieflacon(s) eruit.

Controleer de dosis die uw arts u heeft voorgeschreven. Voor de volledige dosis kunnen tot 3 injecties achter elkaar nodig zijn. Om de volledige dosis te krijgen, heeft u mogelijk tot 3 injectieflacons nodig. Verzamel alle injectieflacons die u nodig heeft.

- 2** Plaats de injectieflacon(s) op een schoon, vlak oppervlak.

- Gebruik de injectieflacon **niet** als de doos beschadigd is, of als de perforatie van de opening is verbroken. Voer de injectieflacon veilig af in een container voor scherpe voorwerpen (zie stap 43) en neem contact op met uw arts of apotheker.

Controleer de injectieflacon(s)



3 Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) op de injectieflacon(s).

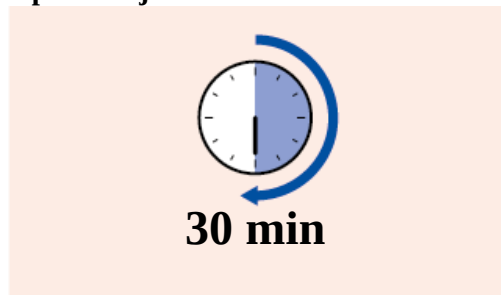
4 Controleer hoe het geneesmiddel eruit ziet.

Het geneesmiddel moet helder tot sterk opaalachtig en bijna kleurloos tot bruingeel zijn.

5 Controleer de injectieflacon(s) op beschadigingen, zoals scheurtjes of krassen.

- Gebruik de injectieflacon **niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) is verstreken.
 - Gebruik het geneesmiddel **niet** als het er troebel of verkleurd uit ziet of als het deeltjes bevat.
 - Gebruik de injectieflacon **niet** als deze gebarsten of gebroken is.
- Als u één of meer van het bovenstaande opmerkt, voer dan de injectieflacon veilig af in een container voor scherpe voorwerpen (zie stap 43) en neem contact op met uw arts of apotheker.

Opwarmtijd

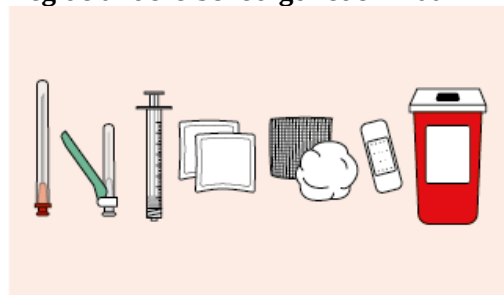


6 Plaats de injectieflacon(s) 30 minuten op een schone, vlakke ondergrond, **uit de buurt van direct zonlicht**. Zo kan het geneesmiddel op kamertemperatuur komen.

Als de injectieflacon niet op kamertemperatuur is, kan het moeilijk zijn om het koude geneesmiddel op te trekken en te injecteren. Ook kan het ongemak veroorzaken.

- Versnel het opwarmingsproces **niet** op een andere manier, zoals in de magnetron, in warm water of in direct zonlicht.
- Verwijder de dop **niet** terwijl de injectieflacon op kamertemperatuur komt.

Leg de andere benodigdheden klaar



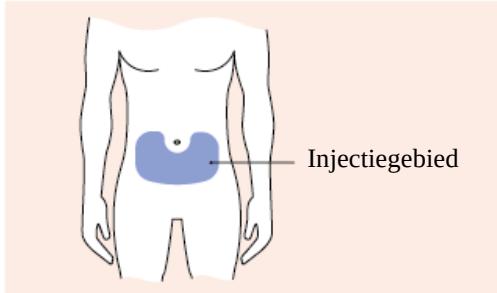
7 Leg de andere materialen klaar terwijl de injectieflacon op kamertemperatuur komt.

De lijst is voor één enkele injectie. Pas het aantal materialen aan op basis van het aantal injecties dat u nodig heeft.

Opmerking: de kleur van uw materialen kan afwijken van de afbeeldingen.

- 1 transfernaald
- 1 injectienaald met veiligheidskap
- 1 spuit
- 2 alcoholdoekjes (1 voor uw huid en 1 voor de injectieflacon)
- 1 steriel watje of gaasje
- 1 kleine pleister
- 1 container voor scherpe voorwerpen

Kies de injectieplaats

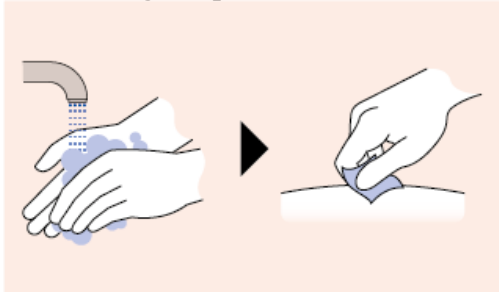


8 Piasky mag alleen in de buikstreek worden geïnjecteerd.

Zorg ervoor dat u niet meerdere keren achter elkaar op dezelfde plaats injecteert. Elke injectie moet ten minste 5 cm van de vorige injectieplaats verwijderd zijn.

- Injecteer **niet** in de arm of de dij.
- Injecteer **niet** in een gebied dicht bij de navel (5 cm rondom).
- Injecteer **niet** in moedervlekken, littekens of gebieden waar de huid gevoelig, gekneusd, rood, hard of beschadigd is.

Maak de injectieplaats schoon

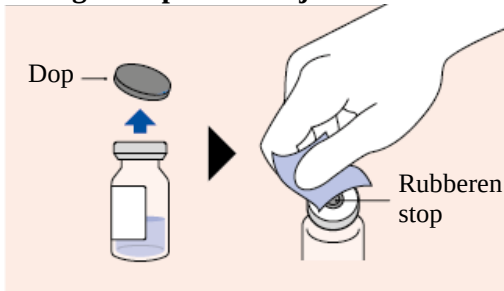


9 Was uw handen met water en zeep.

10 Maak de gekozen injectieplaats schoon met een alcoholdoekje en laat de huid aan de lucht drogen.

- Raak het gebied dat u heeft schoongemaakt **niet** aan en wapper of blaas het niet droog.

Reinig de dop van de injectieflacon

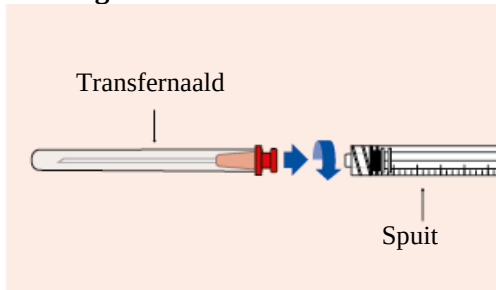


11 Verwijder de gekleurde dop van de injectieflacon. Doe de gekleurde dop in de container voor scherpe voorwerpen (zie stap 43).

12 Veeg de rubberen stop af met het andere alcoholdoekje.

- Raak de rubberen stop **niet** aan nadat deze is schoongemaakt.

Bevestig de transfernaald

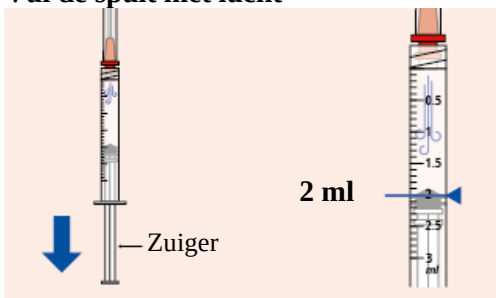


13 Haal de spuit en transfernaald uit hun verpakking.

14 Duw de transfernaald op de spuit en draai de naald goed vast.
Houd de dop op de naald.

- Gebruik de injectienaald **niet** (met de veiligheidscap erop) om het geneesmiddel op te trekken.

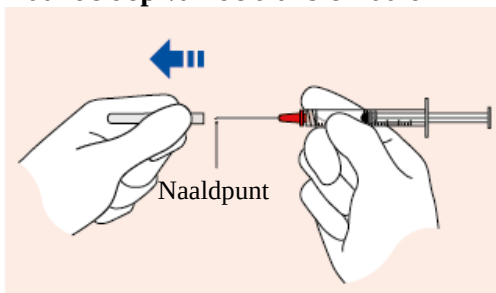
Vul de spuit met lucht



15 Met de naalddop nog op de spuit, trekt u de zuiger langzaam uit en trekt u lucht in de spuit **tot aan de lijn van 2 ml**.

Let op: de injectieflacon bevat geen lucht. De lucht die in de injectieflacon wordt geïnjecteerd zorgt ervoor dat het geneesmiddel makkelijker kan worden opgetrokken en voorkomt dat de zuiger beweegt.

Haal de dop van de transfernaald



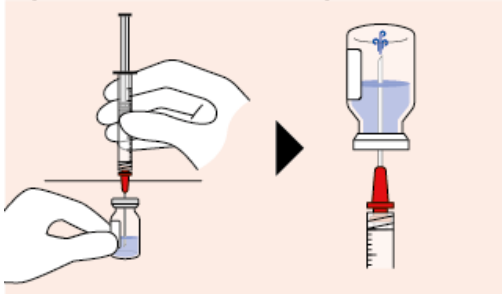
16 Houd de spuit in het midden vast en trek de naalddop voorzichtig van de spuit af.

17 Bewaar de dop op het vlakke oppervlak.

Doe deze weer op de naald zodra u het geneesmiddel in de spuit heeft opgezogen.

- Gooi de dop **niet** weg.
- Raak de naald **niet** aan en laat de naald niet in contact komen met andere oppervlakken nadat de dop is verwijderd.

Injecteer de lucht in de injectieflacon



18 Houd de injectieflacon op de vlakke ondergrond en duw de naald recht door het midden van de rubberen stop.

19 Houd de naald in de injectieflacon en draai de injectieflacon ondersteboven.

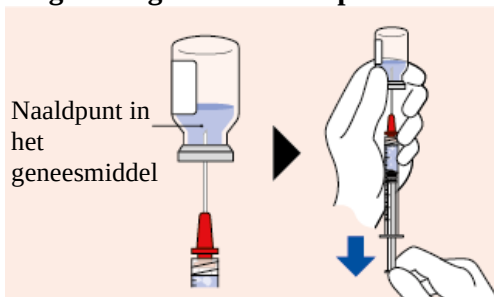
20 Zorg ervoor dat de punt van de naald boven het geneesmiddel zit.

21 Duw, met de injectieflacon bovenaan, op de zuiger om de lucht in de injectieflacon te injecteren.

22 Houd uw vingers op de zuiger gedrukt om te voorkomen dat deze beweegt.

- Spuit de lucht **niet** in het geneesmiddel; als u dat wel doet, kunnen er luchtbelletjes in het geneesmiddel ontstaan.

Zuig al het geneesmiddel op



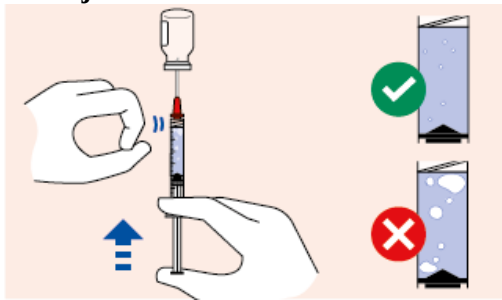
23 Schuif de punt van de naald omlaag zodat deze in het geneesmiddel zit.

24 Trek de zuiger langzaam terug om **al het geneesmiddel in de spuit op te zuigen**.

Zorg ervoor dat de **punt van de naald in het geneesmiddel blijft zitten** terwijl het geneesmiddel in de spuit wordt opgezogen. **Het kan zijn dat u de naald omlaag moet schuiven** of dat u wat lucht in de spuit moet opzuigen.

- Trek de naald **niet** helemaal uit de injectieflacon.
- Trek de zuiger **niet** helemaal uit de spuit.

Verwijder de luchtballen

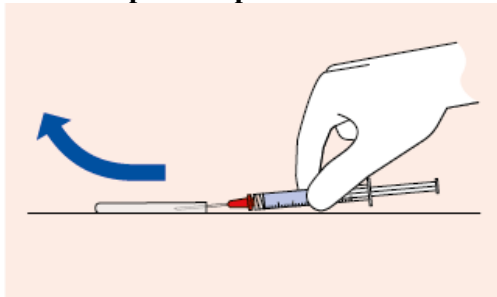


25 Als er luchtballen aanwezig zijn of de spuit deels gevuld is met lucht, tikt u zachtjes met uw vinger tegen de zijkant van de spuit totdat de luchtballen naar de bovenkant van de spuit komen.

26 Duw de zuiger langzaam omhoog om de luchtballen terug in de injectieflacon te duwen.

Als u wat geneesmiddel in de injectieflacon duwt, trekt u de zuiger langzaam terug (dit keer langzamer) om al het geneesmiddel uit de gehele injectieflacon op te zuigen (zie stappen 23 en 24).

Doe de dop weer op de transfernaald



27 Haal de spuit uit de injectieflacon.

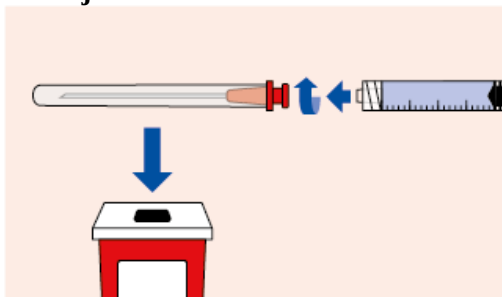
28 Schuif **met één hand** de naald in de dop op het vlakke oppervlak.

29 Wanneer de naald bedekt is, tilt u de spuit op en drukt u op de dop om deze volledig over de naald te bevestigen.

- Houd de dop **niet** met uw vingers vast terwijl u de naald erin schuift.

Let op: gebruik de transfernaald niet om het geneesmiddel te injecteren. De transfernaald is te groot om het geneesmiddel te injecteren.

Verwijder de transfernaald

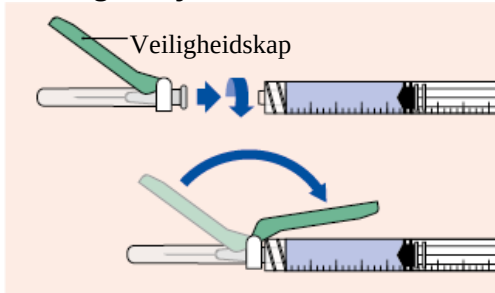


30 Houd de spuit vast en draai de transfernaald er af.

31 Doe de transfernaald in de container voor scherpe voorwerpen (zie stap 43).

- Raak de punt van de spuit **niet** aan nadat de transfernaald is verwijderd.

Bevestig de injectienaald

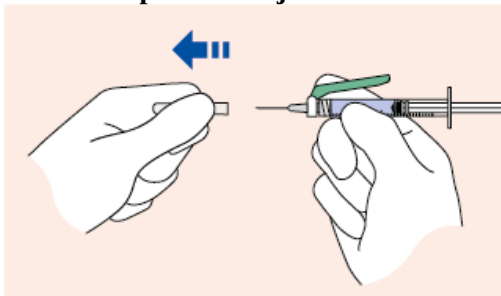


32 Verwijder de injectienaald uit de verpakking.

33 Duw de injectienaald op de spuit en draai eraan tot deze goed vastzit.

34 Beweeg de veiligheidskap terug in de richting van de spuit, zoals getoond in bovenstaande afbeelding.

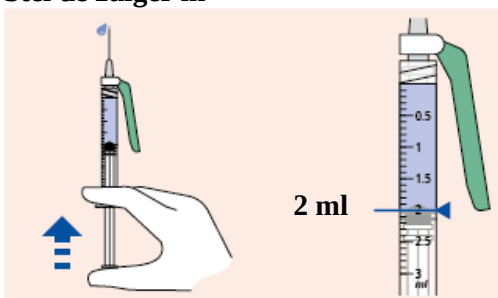
Haal de dop van de injectienaald



35 Houd de spuit in het midden vast en trek de naalddop voorzichtig van de spuit af.

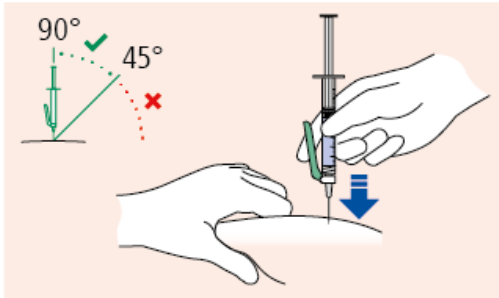
- Draai of buig de dop **niet** terwijl u eraan trekt.
- Raak de naald **niet** aan en laat deze niet in contact komen met andere oppervlakken nadat de dop is verwijderd.
- Plaats de dop **niet** terug nadat deze is verwijderd, omdat dit de naald kan beschadigen.
- Gebruik de spuit **niet** als deze gevallen of beschadigd is.

Stel de zuiger in



36 Duw de zuiger langzaam in **tot aan de lijn van 2 ml**.

Prik de naald in de huid



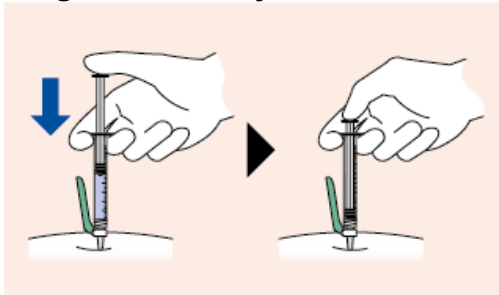
37 Neem met één hand de schoongemaakte huid vast.

38 Houd met de andere hand de spuit in het midden vast onder een hoek van 45° tot 90° ten opzichte van de huid.

39 Steek de naald met een snelle beweging helemaal in de samengeknepen huid.

- De zuiger **niet** vasthouden of induwen wanneer u de naald in de huid inbrengt.

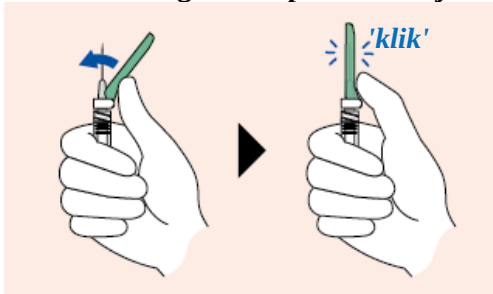
Het geneesmiddel injecteren



40 Duw de zuiger langzaam helemaal naar beneden om al het geneesmiddel te injecteren.

41 Laat de samengeknepen huid los en verwijder de naald.

Plaats de veiligheidskap over de injectienaald



42 Druk na uw injectie de veiligheidskap met de duim op de naald **totdat u een 'klik' hoort of voelt**. Als u geen 'klik' hoort, kijk dan of de naald volledig door de veiligheidskap wordt afgedekt.

- Zet de oorspronkelijke dop **niet** terug op de naald.
- Bedek de naald **niet** met uw twee handen.
- Haal de naald **niet** van de spuit af.

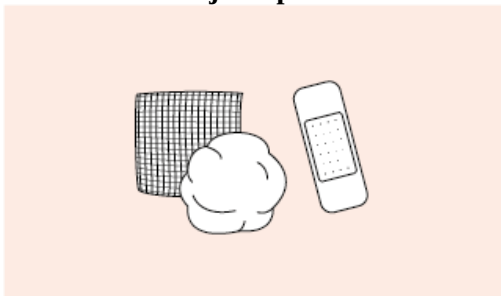
Gooi de spuit en injectieflacon weg



43 Doe uw gebruikte Piasky-injectieflacon, spuit, naalden en overgebleven materialen direct na gebruik in een container voor scherpe voorwerpen.

- Gooi uw losse naalden, spuit en injectieflacon **niet** in de vuilnisbak.
- Probeer de spuit **niet** uit elkaar te halen.

Controleer de injectieplaats



44 Er kan een klein beetje bloed of geneesmiddel op de injectieplaats aanwezig zijn.

U kunt een watje of gaasje tegen de injectieplaats drukken totdat het bloeden stopt. Doe, indien nodig, een kleine pleister op de injectieplaats. Als het bloeden niet stopt neemt u contact op met uw arts.

Uw injectie is nu klaar.

- Wrijf of masseer het gebied waar u heeft geïnjecteerd **niet**.

Tweede of derde injecties

Als voor de voorgeschreven dosis 2 of 3 injecties achter elkaar nodig zijn, begint u opnieuw bij stap 8 met een andere injectieflacon met Piasky en nieuwe materialen. Voor een volledige dosis kunnen maximaal 3 injectieflacons nodig zijn. Zorg ervoor dat de volgende injectie niet op dezelfde plaats wordt gegeven die u daarvoor heeft gebruikt.

Afvoer van spuiten en injectieflacons



Spoel geneesmiddelen **niet** door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak.

Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

Wanneer de container vol is, moet u deze afvoeren volgens de instructies van uw arts, verpleegkundige of apotheker.