

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1 LEGEMIDLETS NAVN

Piasky 340 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert 2 ml hetteglass inneholder 340 mg krovalimab.

Hver ml oppløsning til injeksjon/infusjon inneholder 170 mg krovalimab.

Krovalimab er et humanisert monoklonalt antistoff som er produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3 LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning (injeksjon/infusjon).

Klar til sterkt opaliserende og nesten fargeløs til brungul oppløsning. Oppløsningen har en pH på ca. 5,8 og en osmolalitet på ca. 297 mOsm/kg.

4 KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Piasky som monoterapi er indisert til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) hos voksne og pediatriske pasienter fra 12 år, som veier minst 40 kg:

- hos pasienter med hemolyse med kliniske symptom(er) som tyder på høy sykdomsaktivitet.
- hos pasienter som er klinisk stabile etter å ha blitt behandlet med en komplementfaktor 5 (C5)-hemmer i minst de siste 6 månedene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres under tilsyn av en lege med erfaring med behandling av hematologiske lidelser.

Dosering

Det anbefalte doseringsregimet består av en metningsdose administrert ved intravenøs infusjon (på dag 1), etterfulgt av ytterligere fire ukentlige metningsdoser administrert ved subkutan injeksjon (på dag 2, 8, 15 og 22). Vedlikeholdsdosen starter på dag 29 og administreres deretter subkutant hver 4. uke. Dosene som skal administreres er basert på pasientens kroppsvekt, som vist i tabell 1.

For pasienter som bytter fra behandling med en annen komplementhemmer, bør den første intravenøse metningsdosen av Piasky administreres ved neste planlagte administrering av komplementhemmer (for ytterligere informasjon om bytte mellom behandling med komplementfaktor 5 [C5]-hemmere, se

pkt. 4.4). De ytterligere subkutane metningsdosene og vedlikeholdsdosene med Piasky skal administreres som vist i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsregime for Piasky basert på kroppsvekt

Kroppsvekt	≥ 40 kg til < 100 kg	≥ 100 kg
Metningsdose		
Dag 1	1 000 mg (intravenøst)	1 500 mg (intravenøst)
Dag 2, 8, 15, 22	340 mg (subkutan)	340 mg (subkutan)
Vedlikeholdsdose		
Dag 29 og deretter hver 4. uke	680 mg (subkutan)	1 020 mg (subkutan)

Doseringsplanen kan ved behov av og til varieres innenfor 2 dager før eller etter den planlagte administrasjonsdagen (bortsett fra på dag 1 og dag 2). Hvis dette gjøres, skal den påfølgende dosen administreres i henhold til det vanlige doseringsregimet.

Behandlingsvarighet

Piasky er beregnet til langtidsbehandling, med mindre seponering av dette legemidlet er klinisk indisert (se pkt. 4.4).

Forsinkede eller glemte doser

Dersom en hel planlagt dose eller en del av en planlagt dose med Piasky blir glemt, skal den glemte dosen eller resten av den planlagte dosen administreres så snart som mulig før dagen for den neste planlagte dosen. Den neste dosen skal så gis på den vanlige planlagte doseringsdagen. Ikke ta to doser eller gi mer enn den forskrevne dosen på samme dag, som erstatning for en glemte dose.

Dosejusteringer

Dersom pasientens kroppsvekt endres med 10 % eller mer slik at den konsekvent blir høyere enn eller lavere enn 100 kg i løpet av behandlingen, skal vedlikeholdsdosen justeres (for anbefalt dose, se tabell 1). Pasientens kroppsvekt bør derfor monitoreres regelmessig og fortløpende, etter behov.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter ≥ 65 år, selv om erfaring med krovalimab hos eldre pasienter i kliniske studier er begrenset (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke anbefalt hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke anbefalt hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Krovalimab har ikke blitt studert hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, og ingen doseringsanbefalinger kan gis (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Ingen dosejustering av krovalimab er nødvendig hos pediatriske pasienter fra 12 år med kroppsvekt ≥ 40 kg. Sikkerhet og effekt av krovalimab hos barn yngre enn 12 år og barn med kroppsvekt < 40 kg har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Piasky administreres som en intravenøs infusjon (første dose) og som en subkutan injeksjon (påfølgende doser).

Intravenøs administrasjon

Piasky skal klargjøres til intravenøs administrering ved bruk av egnet aseptisk teknikk. Piasky må fortynnes og administreres av helsepersonell, som en intravenøs infusjon over 60 minutter ± 10 minutter (1 000 mg) eller 90 minutter ± 10 minutter (1 500 mg). Piasky skal ikke administreres som en intravenøs støtdose eller bolusdose.

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Infusjonen med krovalimab kan gjøres langsommere eller avbrytes dersom pasienten utvikler en infusjonsrelatert reaksjon. Infusjonen skal avbrytes umiddelbart dersom pasienten opplever en alvorlig overfølsomhetsreaksjon (se pkt. 4.4).

Subkutan administrasjon

Piasky må brukes ufortynnet og skal klargjøres ved hjelp av egnet aseptisk teknikk. Det anbefales å injisere Piasky i magen. Injeksjonsstedene på magen skal varieres ved hver injeksjon. Injeksjoner skal aldri gis i føflekker, arr eller områder der huden er øm, har blåmerker, er rød, hard eller ikke er intakt.

Administrering av pasienten og/eller omsorgsperson

Etter tilstrekkelig opplæring i subkutan injeksjonsteknikk kan pasienten selv, eller en omsorgsperson, administrere Piasky uten tilsyn av helsepersonell, dersom behandlende lege avgjør at det er hensiktsmessig.

Omfattende instruksjoner for administrering av Piasky finnes på slutten av pakningsvedlegget.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med ubehandlet *Neisseria meningitidis*-infeksjon.
- Pasienter som ikke er vaksinert mot *Neisseria meningitidis*, med mindre de får profylaktisk behandling med passende antibiotika inntil 2 uker etter vaksinasjon (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Alvorlig meningokokkinfeksjon

På grunn av virkningsmekanismen, kan bruk av krovalimab øke pasientens sannsynlighet for å få meningokokkinfeksjoner (sepsis og/eller meningitt). Tilfeller av alvorlige eller dødelige meningokokkinfeksjoner/sepsis har blitt rapportert hos pasienter behandlet med terminale komplementhemmere, noe som er en kjent klasseeffekt.

Meningokokkinfeksjon kan raskt bli livstruende eller dødelig hvis den ikke oppdages og behandles tidlig. For å redusere infeksjonsrisikoen må alle pasienter vaksineres med tetravalent meningokokkvaksine minst 2 uker før de får den første dosen med krovalimab. Dersom umiddelbar behandling med krovalimab er indisert hos en uvaksinert pasient, skal den nødvendige vaksinen administreres så snart som mulig, og pasientene skal få antibiotika profylaktisk fra det tidspunktet de starter med krovalimab til 2 uker etter vaksinasjon. Det anbefales å vaksinere mot serogruppe A, C, Y, W, og B hvis tilgjengelig, for å forebygge infeksjoner med vanlige patogener meningokokkserogrupe. Vaksineringsen av pasientene må følge gjeldende lokale retningslinjer for vaksinasjon. Hvis pasienten skal bytte fra annen terminal komplementhemmerbehandling, bør legen verifisere at pasientens meningokokkvaksinering er i henhold til gjeldende lokale retningslinjer for vaksinasjon. Vaksineringsen kan ytterligere aktivere komplementsystemet. Som et resultat kan pasienter med komplementmedierte sykdommer, inkludert PNH, oppleve forbigående forverring av tegn og symptomer på den underliggende sykdommen, slik som hemolyse. Pasienter bør derfor overvåkes nøye for sykdomssymptomer etter den anbefalte vaksinasjonen.

Vaksinasjon er ikke nødvendigvis tilstrekkelig til å forebygge meningokokkinfeksjon. Profylaktisk bruk av antibakterielle midler skal vurderes, basert på lokale retningslinjer. Alle pasienter skal overvåkes for tidlige tegn på meningokokkinfeksjon, utredes umiddelbart ved mistanke om infeksjon og behandles med passende antibiotika om nødvendig. Pasienter skal informeres om disse tegnene og symptomene, og hvordan de skal oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart. Leger må snakke med pasientene om nytte og risiko ved behandlingen med Piasky, og gi dem en veiledning for pasient/omsorgsperson og et pasientkort (se «Opplæringsmateriell» nedenfor). Helsepersonell vil få årlige påminnelser om å sikre at pasientenes vaksinasjoner holdes oppdatert.

Andre systemiske infeksjoner

På grunn av virkningsmekanismen, må krovalimab administreres med forsiktighet til pasienter med aktive systemiske infeksjoner. Pasienter kan ha økt mottakelighet for infeksjoner, spesielt med *Neisseria* spp. og andre innkapslede bakterier. Vaksinasjon til forebygging av infeksjoner med *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* type b (Hib) skal gis i henhold til lokale retningslinjer.

Dersom lokale retningslinjer krever vaksinasjon til forebygging av infeksjoner med *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* type b (Hib), bør dette gjøres minst 2 uker før første dose med krovalimab. Dersom umiddelbar behandling med krovalimab er indisert hos en uvaksinert pasient, skal den nødvendige vaksinen administreres så snart som mulig, og pasientene skal få antibiotika profylaktisk fra det tidspunktet de starter med krovalimab til 2 uker etter vaksinasjon eller i henhold til standardbehandling, avhengig av hva som er lengst.

Hvis Piasky administreres til pasienter med aktive systemiske infeksjoner, skal pasientene overvåkes nøye for tegn og symptomer på forverret infeksjon. Pasienter ble ekskludert fra kliniske studier med krovalimab hvis de hadde aktiv systemisk bakterie-, virus- eller soppinfeksjon innen 14 dager før behandlingsstart.

Pasienter bør gis informasjon fra pakningsvedlegget for å øke deres oppmerksomhet på tegn og symptomer på potensielle alvorlige infeksjoner.

Type III immunkompleksreaksjoner

Immunkompleksdannelse forekommer hos pasienter som bytter mellom komplementhemmere som binder til forskjellige epitoper (se pkt. 4.5). Hos noen pasienter kan dannelsen av disse kompleksene resultere i type III immunkompleksmedierte reaksjoner, også kalt type III immunkompleksreaksjoner. Pasienter som aldri tidligere har blitt behandlet med en C5-hemmer, eller pasienter der tidligere C5-hemmerbehandling er eliminert fra kroppen (f.eks. minst 5,5 halveringstider fra forrige behandling har gått siden siste dose), har ikke risiko for type III immunkompleksreaksjoner.

I kliniske studier med krovalimab ble det rapportert bivirkninger av type III immunkompleksmedierte reaksjoner (se pkt. 4.8).

Tegn og symptomer på type III immunkompleksreaksjoner observert i kliniske studier, var artralgi og andre sykdommer i muskler, bindevev og skjelett, utslett og andre hud- og underhudssykdommer, feber, asteni/fatigue, gastrointestinale plager, hodepine og aksonal nevropati. Type III immunkompleksreaksjoner kan også manifesteres som nyreforandringer, men dette ble ikke observert i kliniske studier med krovalimab.

Basert på tid til oppstart av type III immunkompleksreaksjoner observert i kliniske studier, anbefales det at pasientene overvåkes for symptomer på type III immunkompleksreaksjoner de første 30 dagene etter bytte fra ekulizumab eller ravulizumab til krovalimab (eller omvendt). Ved milde eller moderate type III immunkompleksreaksjoner kan administrering av symptomatisk behandling (f.eks. topiske kortikosteroider, antihistaminer, antipyretika og/eller analgetika) vurderes. Ved alvorlige reaksjoner kan oral eller parenteral kortikosteroidbehandling initieres og nedtrappes som klinisk indisert.

Infusjons- og injeksjonsrelaterte reaksjoner

Administrering av krovalimab kan forårsake infusjonsrelaterte reaksjoner eller systemiske injeksjonsrelaterte reaksjoner, avhengig av administrasjonsmåte. Disse kan omfatte allergiske reaksjoner eller overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaksi), men også en rekke andre symptomer som hodepine eller muskelsmerter.

Hvis det oppstår en alvorlig infusjonsrelatert reaksjon etter intravenøs administrering av Piasky, skal behandlingen avbrytes og egnet medisinsk behandling administreres. Ved en alvorlig injeksjonsrelatert reaksjon etter subkutan administrering eller enhver forekomst av alvorlig allergisk reaksjon etter intravenøs eller subkutan administrering, skal pasienter/omsorgspersoner oppsøke lege umiddelbart, og egnet medisinsk behandling skal administreres. Pasienter skal rådføre seg med helsepersonell om behandling med Piasky kan fortsettes.

Alvorlig hemolyse etter seponering av behandlingen hos PNH-pasienter

Ved seponering av Piasky må pasienter som ikke bytter til annen behandling for PNH, overvåkes nøye for tegn og symptomer på alvorlig intravaskulær hemolyse, identifisert ved forhøyede nivåer av laktatdehydrogenase (LD), sammen med en plutselig reduksjon i PNH-klonestørrelsen eller hemoglobinverdien, eller gjenoppståtte symptomer som fatigue, hemoglobinuri, magesmerter, kortpustethet (dyspné), større vaskulære bivirkninger (inkludert trombose), dysfagi eller erektil dysfunksjon. Hvis det oppstår tegn og symptomer på hemolyse etter seponering, inkludert forhøyet LD, bør gjenoppstart av egnet behandling vurderes.

Immunogenisitet som fører til tap av eksponering og effekt

Pasienter kan utvikle antistoffer mot legemidlet (ADA) som kan interferere med eksponeringen for krovalimab. Utvikling av ADAer kan føre til tap av eksponering for krovalimab, som igjen kan føre til tap av effekt av krovalimab. Det har blitt observert tap av effekt og tap av eksponering som følge av ADA-utvikling hos pasienter som ble behandlet med krovalimab i kliniske studier. Pasienter skal overvåkes rutinemessig for kliniske tegn på tap av eksponering og effekt, inkludert alvorlig intravaskulær hemolyse. Ved vedvarende alvorlig intravaskulær hemolyse til tross for korrekt behandling med krovalimab, skal pasientene umiddelbart vurderes for å evaluere etiologien, og

muligheten for at de kan ha utviklet ADA som har ført til tap av eksponering og effekt. Ved fortsatt behandling med krovalimab skal nytte vs. risiko vurderes, og et bytte til alternativ behandling skal overveies. Pasienter/omsorgspersoner skal rådes til å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp dersom pasienten utvikler tegn på forverret PNH. Se pkt. 4.8 og 5.1.

Opplæringsmateriell

Helsepersonell som forventes å forskrive, bruke eller overvåke administreringen av Piasky, må forsikre seg om at de har fått og er kjent med veiledningen for helsepersonell. Helsepersonell vil få en årlig påminnelse om å sikre at pasientenes vaksinasjoner holdes oppdatert. Forskrivere må forklare og snakke med pasienten og/eller deres omsorgsperson om nytte og risiko ved behandlingen med Piasky, og sørge for å gi dem veiledningen for pasient/omsorgsperson og pasientkort.

Helsepersonell skal instruere pasienter og/eller deres omsorgspersoner om alltid å ha med seg pasientkortet med informasjon om de viktigste tegnene og symptomene på meningokokkinfeksjoner og alvorlige allergiske reaksjoner, og om å oppsøke akutt medisinsk behandling dersom de opplever symptomer på meningokokkinfeksjoner og/eller alvorlige allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Krovalimab og andre C5-hemmere binder forskjellige epitoper på C5 slik at det kan dannes immunkomplekser som består av antistoffene bundet sammen med C5 når begge er til stede i sirkulasjonen. Disse immunkompleksene, også kalt DTDC (legemiddel-mål-legemiddelkomplekser), kan omfatte én eller flere enheter av C5 bundet til både krovalimab og til en annen C5-hemmer, og forventes å være eliminert innen omtrent 8 uker (når det gjelder ekulizumab). Immunkompleksene kan elimineres etter lengre tid ved bytte fra C5-hemmere med forlenget halveringstid, som for eksempel ravulizumab. Hos noen pasienter resulterer dannelsen av disse kompleksene i type III immunkompleksreaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.8). Hos pasienter som bytter fra en annen C5-hemmerbehandling, ble det observert en forbigående økning i eliminasjon på grunn av dannelse av immunkompleksene, som førte til at krovalimab ble raskere eliminert. Denne forbigående økningen i eliminasjon er imidlertid ikke klinisk relevant og krever ikke dosejustering hos pasienter som bytter fra en annen C5-hemmer.

Ingen spesifikke interaksjonsstudier har blitt utført.

Det forventes ikke farmakokinetiske interaksjoner med krovalimab og andre legemidler som interfererer med de metaboliserende cytokrom P450 (CYP)-enzymene, siden eliminasjonsveiene til immunglobulin G (IgG) er forskjellige fra de til små molekyler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av krovalimab hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Det er kjent at humant IgG krysser placenta etter første trimester av graviditeten. Basert på virkningsmekanismen kan krovalimab potensielt forårsake terminal komplementhemming i fostersirkulasjonen.

Bruk av Piasky kan derfor vurderes hos gravide kvinner dersom kvinnens kliniske tilstand krever behandling med krovalimab.

Amming

Det er ukjent om krovalimab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er kjent at humant IgG1 blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for spedbarnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med krovalimab skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data på effekten av krovalimab på fertilitet hos mennesker. Data fra toksisitetstester ved gjentatt dosering hos dyr, viser ingen effekt på mannlige eller kvinnelige reproduksjonsorganer (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Piasky har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst observerte bivirkningene, var type III immunkompleksmediert reaksjon (18,9 % hos pasienter som byttet fra behandling med en annen C5-hemmer til krovalimab), øvre luftveisinfeksjon (18,6 %), feber (13,5 %), hodepine (10,9 %) og infusjonsrelatert reaksjon (10,2 %). De hyppigst observerte alvorlige bivirkningene var type III immunkompleksmediert reaksjon (4,0 % hos pasienter som byttet fra behandling med en annen C5-hemmer til krovalimab) og pneumoni (1,5 %).

Sikkerhetsresultatene fra de 44 pasientene i COMPOSER-studien, hvor median behandlingsvarighet var 4,69 år (variasjonsbredde: 0,4-6,3 år), avdekket ingen ytterligere sikkerhetsbekymringer forbundet med langtidsbruk av krovalimab.

Tabell over bivirkninger

Sikkerheten av krovalimab hos pasienter med PNH ble evaluert i tre fase III-studier, COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311), COMMODORE 1 (BO42161) og en fase I/II-studie COMPOSER (BP39144).

Tabell 2 oppsummerer bivirkninger rapportert i forbindelse med bruk av krovalimab i en samlet analyse av 393 pasienter inkludert i fase III-studiene, med mindre annet er angitt. Median behandlingsvarighet for krovalimab basert på den samlede analysen av 393 pasienter var 64 uker (variasjonsbredde: 0,1–136,4 uker).

Bivirkningene er oppført etter MedDRA-organklasser. Følgende frekvenskategorier er brukt for hver bivirkning: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Innenfor hver frekvenskategori står bivirkningene oppført etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Sammendrag av bivirkninger som er rapportert hos pasienter behandlet med Piasky

MedDRA organklasser	Bivirkninger (MedDRA)	Frekvenskategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon	Svært vanlige
	Pneumoni	Vanlige
	Luftveisinfeksjon	
	Urinveisinfeksjon	
	Nasofaryngitt	
	Sepsis	Mindre vanlige
	Septisk sjokk	

MedDRA organklasser	Bivirkninger (MedDRA)	Frekvenskategori
	Bakteriemi	
	Pyelonefritt	
Forstyrrelser i immunsystemet	Type III immunkompleksmediert reaksjon*	Svært vanlige
	Overfølsomhet	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerte	Vanlige
	Diaré	
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Svært vanlige
	Asteni	Vanlige
	Fatigue	
	Reaksjon på injeksjonsstedet	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelatert reaksjon	Svært vanlige
	Injeksjonsrelatert reaksjon	Vanlige

*Type III immunkompleksmediert reaksjon (også kalt type III immunkompleksreaksjon) er begrenset til pasienter som bytter fra en annen C5-hemmer til krovalimab eller fra krovalimab til en annen C5-hemmer. Hyppigheten av type III immunkompleksreaksjoner er rapportert for en undergruppe på N=201 pasienter som byttet fra behandling med en annen C5-hemmer til krovalimab, med insidensrater beregnet ved bruk av disse N=201 pasientene som nevnen. Se under.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Type III immunkompleksreaksjoner (se pkt. 4.4 og 4.5)

På tvers av fase III-studier opplevde 19,4 % (39 av 201) av pasientene som byttet fra behandling med ekulizumab eller ravulizumab til krovalimab, en type III immunkompleksreaksjon (rapportert som type III immunkompleksmediert reaksjon). Av disse 39 pasientene opplevde 2 pasienter en andre type III immunkompleksreaksjon etter seponering av krovalimab og bytte til ravulizumab. De hyppigste tegnene og symptomene som ble rapportert, var artralgi og utslett. Andre rapporterte symptomer omfatter feber, hodepine, myalgi, abdominalsmerte, asteni/fatigue og aksonal nevropati. Median tid til oppstart av en type III immunkompleksreaksjon hos pasienter som byttet fra behandling med ekulizumab eller ravulizumab til krovalimab, var 1,6 uker (variasjonsbredde: 0,7–4,4 uker), hvor 5,1 % av pasientene (2 av 39) opplevde at en type III immunkompleksreaksjon startet i etterkant av 4 uker. De fleste tilfeller av type III immunkompleksreaksjon var forbigående med en median varighet på 1,7 uker (variasjonsbredde 0,4–34,1 uker). De fleste pasientene opplevde en grad 1- eller 2-hendelse (23 av 39 pasienter) mens grad 3-hendelser påvirket 8 % (16 av 39) av pasientene som ble behandlet med krovalimab etter å ha byttet fra ekulizumab eller ravulizumab. De fleste bivirkningene opphørte uten endring i studiebehandling med krovalimab.

En type III immunkompleksreaksjon ble rapportert hos 2 av 26 pasienter som byttet fra ekulizumab til krovalimab i COMPOSER-studien. Disse hendelsene var milde/moderate og ikke alvorlige. Ytterligere én pasient utviklet en mild type III immunkompleksreaksjon etter seponering av krovalimab og bytte til en annen C5-hemmer.

Immunogenisitet

I to randomiserte fase III-studier (COMMODORE 1 og COMMODORE 2) og en enarmet fase III-studie (COMMODORE 3), var ADA-status evaluerbar hos 392 pasienter. Av disse 392 pasientene var 118 (30,1 %) ADA-positive. Det ble ikke observert forskjeller i bivirkningsfrekvens som vanligvis er

forbundet med immunogenisitet (som infusjonsrelaterte reaksjoner, reaksjoner på injeksjonsstedet eller overfølsomhet) mellom ADA-positive og ADA-negative pasienter (se pkt. 5.1).

Immunogenisitet som fører til tap av eksponering og effekt

Pasienter kan utvikle ADA som kan interferere med krovalimabeksponeringen. Av 392 pasienter som ble evaluert for ADA-status, ble det observert delvis eller fullstendig tap av eksponering forbundet med ADA-debut hos 23 pasienter (5,9 %); av disse hadde 17 (4,3 %) et tap av farmakologisk aktivitet som sammenfalt med et tap av eksponering og med tap av effekt, som manifesterte seg som et vedvarende tap av hemolysekontroll hos 7 pasienter (1,8 %).

Ved kliniske tegn på tap av effekt bør lege kontaktes umiddelbart (se pkt. 4.4).

Infusjons- eller injeksjonsrelaterte reaksjoner

På tvers av fase III-studier opplevde 10,2 % av pasientene som ble behandlet med krovalimab, en infusjonsrelatert reaksjon. De hyppigste tegnene og symptomene som ble rapportert, var hodepine (7,1 %), utslett (0,8 %), svimmelhet (0,8 %), abdominalsmerter (0,5 %), erytem (0,5 %), kvalme (0,5 %), feber (0,5 %) og parestesi (0,3 %). Alle rapporterte hendelser var grad 1–2.

På tvers av fase III-studier opplevde 8,4 % av pasientene som ble behandlet med krovalimab en injeksjonsrelatert reaksjon. De hyppigste tegnene og symptomene som ble rapportert, var hodepine (2,5 %), erytem på injeksjonsstedet (1,0 %), smerte på injeksjonsstedet (1,0 %) og utslett på injeksjonsstedet (1,0 %). De fleste hendelsene var grad 1–2.

Infeksjoner med innkapslede bakterier

Basert på virkningsmekanismen, kan bruk av krovalimab potensielt øke risikoen for infeksjoner, spesielt infeksjoner forårsaket av innkapslede bakterier inkludert *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* type A, C, W, Y og B og *Haemophilus influenzae* (se pkt. 4.4).

På tvers av fase III-studier var infeksjoner med innkapslede bakterier som ble rapportert, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (ikke spesifisert på annen måte), *Haemophilus influenzae* og *Neisseria subflava*, hvorav sistnevnte forårsaket en bivirkning av bakteriemi hos en pasient.

Pediatrik populasjon

Hos 12 pediatriske PNH-pasienter med kroppsvekt ≥ 40 kg (i alderen 13–17 år), inkludert i studiene COMMODORE 1, COMMODORE 2 og COMMODORE 3, så sikkerhetsprofilen ut til å være lik den som er observert hos voksne PNH-pasienter. Bivirkningene forbundet med krovalimab som ble rapportert hos pediatriske PNH-pasienter, er øvre luftveisinfeksjon (16,7 %), urinveisinfeksjon (16,7 %), fatigue (16,7 %), feber (16,7 %), hodepine (8,3 %), infusjonsrelatert reaksjon (8,3 %) og injeksjonsrelatert reaksjon (8,3 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved overdosering skal pasientene overvåkes nøye for tegn og symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk behandling skal iverksettes.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressive midler, komplementhemmere, ATC-kode: L04AJ07

Virkningsmekanisme

Krovalimab er et rekombinant, humanisert immunglobulin G1 (IgG1)-basert monoklonalt antistoff som spesifikt bindes med høy affinitet til komponent 5 (C5) i komplementsystemet og hemmer spaltningen til C5a og C5b, og dermed hindrer dannelsen av membranangrepskompleks (MAC). Krovalimab forårsaker hemming av terminal komplementaktivitet. Hos pasienter med PNH, hemmer krovalimab terminal komplementmediert intravaskulær hemolyse.

Farmakodynamiske effekter

I kliniske studier med PNH-pasienter ble det observert en konsentrasjonsavhengig hemming av terminal komplementaktivitet etter behandling med krovalimab. Hemming av terminal komplementaktivitet (CH50 målt ved liposom-immunanalyse [LIA]) ble oppnådd umiddelbart ved slutten av den første infusjonen med krovalimab, og ble generelt opprettholdt gjennom varigheten av behandlingen med krovalimab. På samme måte sank de gjennomsnittlige frie C5-konsentrasjonene til lave nivåer ($< 0,0001$ g/l) sammenlignet med baseline og forble lave gjennom behandlingsperioden.

Frie C5-og CH50-nivåer var like for pediatriske og voksne pasienter behandlet med krovalimab.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av krovalimab hos pasienter med PNH ble evaluert i en fase III ikke-underlegenhetsstudie (COMMODORE 2, BO42162) og støttet av klinisk dokumentasjon fra to ytterligere fase III-studier (COMMODORE 3, YO42311 og COMMODORE 1, BO42161).

I alle fase III-studiene måtte pasientene vaksineres mot *Neisseria meningitidis*, enten innen 3 år før behandlingsstart eller innen 7 dager etter behandlingsstart med krovalimab. Pasienter som ble vaksinert innen 2 uker før oppstart med krovalimab eller etter oppstart av studiebehandlingen, fikk egnede profylaktiske antibiotika fra oppstart med Plasky til minst 2 uker etter vaksinasjonen (for advarsler og forsiktighetsregler relatert til alvorlig meningokokkinfeksjon, se pkt. 4.4). Pasienter med sykehistorie med *Neisseria meningitidis*-infeksjon i løpet av de 6 månedene før screening og opp til den første legemiddeladministreringen i studien, ble ekskludert.

Pasienter ble også ekskludert hvis de tidligere hadde gjennomført allogene benmargstransplantasjon.

I fase III-studier ble krovalimab administrert i samsvar med den anbefalte dosen som er beskrevet i pkt. 4.2. Hvis en pasient opplevde tegn og symptomer på PNH, var akutt-doser på 340 mg krovalimab administrert intravenøst tillatt basert på utprøvers vurdering. Disse studiene var imidlertid ikke designet for å evaluere påvirkningen av akutt-doser på effekten av krovalimab. Eculizumab ble administrert i henhold til lokal forskrivningsinformasjon, eller i land uten tilgang til kommersielt eculizumab (COMMODORE 2), ble eculizumab 600 mg administrert intravenøst én gang i uken de første 4 ukene, etterfulgt av 900 mg hver 2. uke. Det var ikke tillatt med akutt-doser med eculizumab i studien.

Fase III-studiene besto av en primær behandlingsperiode på 24 uker, deretter hadde pasientene muligheten til å fortsette/bytte til krovalimab i en utvidelsesperiode.

COMMODORE 2 (Studie BO42162)

COMMODORE 2 var en fase III, randomisert, åpen, aktivt kontrollert multisenterstudie designet for å evaluere effekt og sikkerhet av krovalimab sammenlignet med ekulizumab hos pasienter med PNH som ikke tidligere var behandlet med en komplementhemmer. 204 pasienter (kroppsvekt ≥ 40 kg) ble randomisert 2:1 til enten krovalimab (n = 135) eller ekulizumab (n = 69). Studien inkluderte i tillegg 6 pediatriske pasienter (alder < 18 år og med kroppsvekt ≥ 40 kg) i en beskrivende studiearm som fikk krovalimab (se pkt. 5.1). Kvalifiserte pasienter hadde høy sykdomsaktivitet ved screening, vist ved LD-nivå $\geq 2 \times$ øvre normalgrense (ULN) og ved tilstedeværelse av ett eller flere av de følgende PNH-relaterte tegn eller symptomer de siste 3 månedene: fatigue, hemoglobinuri, abdominalsmerter, kortpustethet (dyspné), anemi (hemoglobin < 10 g/dl), tidligere alvorlig vaskulær bivirkning (inkludert trombose), dysfagi eller erektil dysfunksjon; eller tidligere transfusjon av pakke røde blodceller (pRBC) på grunn av PNH.

Randomiseringen ble stratifisert etter den nyeste LD-verdien (≥ 2 til $\leq 4 \times$ ULN eller $> 4 \times$ ULN) og transfusjonshistorien (0, > 0 til ≤ 6 eller > 6 enheter med pRBC administrert innen 6 måneder før randomisering); de respektive stratifiseringskategoriene ble balansert på tvers av behandlingsarmene.

Demografiske og baseline-karakteristika for den randomiserte studiepopulasjonen var generelt balansert mellom behandlingsarmene og er presentert i tabell 3.

Tabell 3: Demografi og baseline-karakteristika for COMMODORE 2 (randomisert populasjon)

Parametere	Krovalimab (N = 135)	Ekulizumab (N = 69)
Alder (år) ved PNH-diagnose Gjennomsnitt (SD) Median (variasjonsbredde)	35,8 (15,5) 31,0 (11,5–74,7)	37,4 (16,4) 32,1 (11,2–76,8)
Alder (år) ved første administrering av studiebehandlingen* Gjennomsnitt (SD) Median (variasjonsbredde) < 18 år (n, %) 18–64 år (n, %) ≥ 65 år (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 %)
Vekt 40 – < 100 kg (n, %) ≥ 100 kg (n, %)	131 (97,0 %) 4 (3,0 %)	66 (95,7 %) 3 (4,3 %)
Kjønn Mann (n, %) Kvinne, (n, %)	77 (57,0 %) 58 (43,0 %)	35 (50,7 %) 34 (49,3 %)
LD-nivåer ved baseline (x ULN) Median (variasjonsbredde)	7,0 (2,0–16,3)	7,7 (2,0–20,3)
Tidligere pRBC-transfusjoner i løpet av de 12 siste månedene før screening Ja (n, %)	103 (77,4 %)	50 (73,5 %)
pRBC-enheter transfundert i de 12 siste månedene før screening Median (variasjonsbredde)	3,8 (0–43,5)	3,0 (0–41,0)
Total PNH granulocyt-klonstørrelse (%) Median (variasjonsbredde)	91,4 (5,8–100)	93,6 (6,8–99,9)
Total PNH monocyt-klonstørrelse (%) Median (variasjonsbredde)	90,9 (42,5–99,9)	95,1 (41,5–99,9)

Parametere	Krovalimab (N = 135)	Ekulizumab (N = 69)
Total PNH erytrocytt-klonstørrelse (%) Median (variasjonsbredde)	25,3 (3,5–96,0)	44,6 (0,1–88,9)
Hemoglobinnivåer ved baseline (g/l) Median (IQR)	85,0 (77,0–93,0)	87,0 (81,0–97,0)
Aplastisk anemi i anamnesen Ja (n, %)	53 (39,3 %)	26 (37,7 %)
Myelodysplastisk syndrom i anamnesen Ja (n, %)	6 (4,4 %)	6 (8,7 %)
Større vaskulære bivirkninger (MAVE) i anamnesen Ja (n, %)	21 (15,6 %)	10 (14,5 %)
Legemidler ved baseline** Antikoagulantia (n, %)	35 (25,9 %)	17 (24,6 %)
Steroider (n, %)	46 (34,1 %)	25 (36,2 %)
Immunsuppressiv behandling (n, %)	23 (17,0 %)	13 (18,8 %)
PNH-relaterte tegn og symptomer innen 3 måneder før screening		
Abdominalsmerte	21 (15,6 %)	11 (15,9 %)
Anemi	109 (80,7 %)	57 (82,6 %)
Dysfagi	8 (5,9 %)	2 (2,9 %)
Erekttil dysfunksjon	13 (9,6 %)	4 (5,8 %)
Fatigue	113 (83,7 %)	63 (91,3 %)
Hemoglobinuri	79 (58,5 %)	45 (65,2 %)
MAVE (inkludert trombose)	9 (6,7 %)	5 (7,2 %)
Kortpustethet (dyspné)	29 (21,5 %)	14 (20,3 %)

Merk: IQR = interkvartil variasjonsbredde.

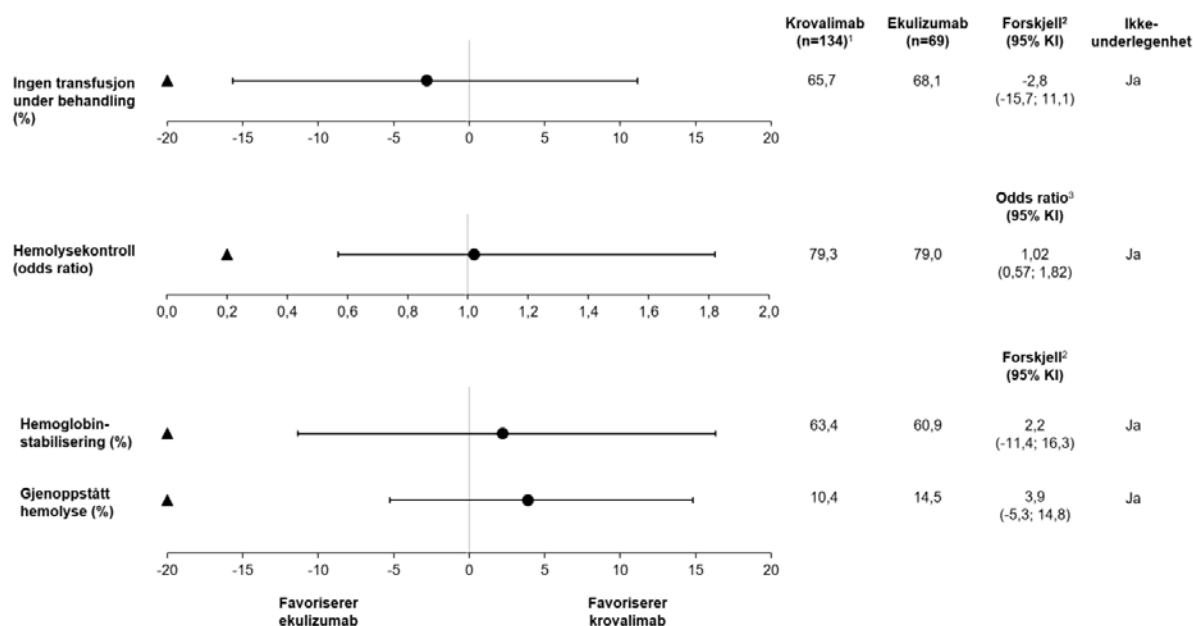
* To ungdommer (begge 17 år) ble randomisert til ekulizumabarmen før den separate, beskrivende pediatrike studiearmen ble åpnet. Begge pasientene byttet til krovalimab i utvidelsesperioden etter fullført primærbehandlingsperiode; én pasient var fortsatt < 18 år, den andre pasienten hadde fylt 18 år ved første behandling med krovalimab. Se under «Pediatrik populasjon»

** Inkluderer legemidler som ble startet før oppstart av studiebehandlingen, og som enten ble stoppet før eller var pågående ved oppstart av studiebehandlingen.

Det primære endepunktet i studien var å evaluere effekten av krovalimab sammenlignet med ekulizumab, basert på en vurdering av ikke-underlegenhet i følgende koprimære endepunkter: hemolysekontroll, målt som gjennomsnittlig andel pasienter med $LD \leq 1,5 \times ULN$ fra uke 5 til uke 25; og andel pasienter som ikke hadde behov for transfusjon, definert som pasienter som er pRBC-transfusjonsfrie, fra baseline til uke 25. Sekundære effektendepunkter inkluderte andelen av pasienter med gjenoppstått hemolyse, andelen av pasienter med stabilisert hemoglobin og endring i fatigue (målt ved FACIT [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy]-Fatigue-skalaen) fra baseline til uke 25.

Krovalimab var ikke-underlegen sammenlignet med ekulizumab for begge ko-primære endepunkter hemolysekontroll og unngåelse av transfusjon, og for de sekundære endepunktene hemoglobin-stabilisering og gjenoppstått hemolyse (figur 1). Figur 2 viser andelen pasienter med LDH $\leq 1,5 \times ULN$ fra baseline til uke 25.

Figur 1: Ko-primære og sekundære endepunktresultater (i COMMODORE 2, populasjon ved primæranalyse)



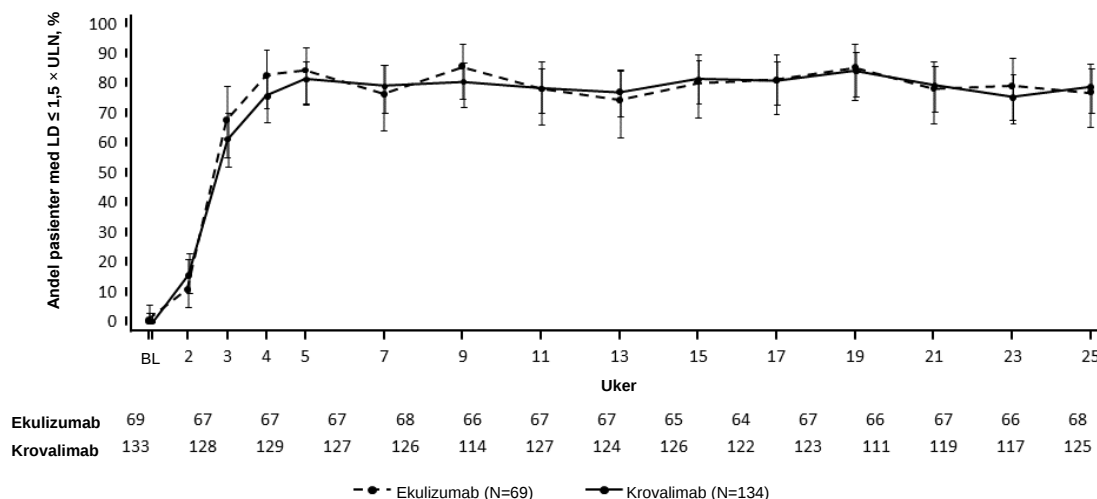
Merknad: Trekantene angir marginene som ikke er underlegne, og sirklene angir punktestimater. KI = konfidensintervall.

¹ En pasient randomisert til krovalimab, hadde ikke LD etter baseline og var ikke inkludert i den primære effektanalysen.

² For «Ingen transfusjon under behandling» og «Hemoglobinstabilisering» er forskjellen beregnet som en vektet forskjell av krovalimab minus ekulizumab. For «Gjenoppstått hemolyse» er forskjellen beregnet som en vektet forskjell av ekulizumab minus krovalimab.

³ Odds ratio beregnet som odds for krovalimab delt på odds for ekulizumab

Figur 2: Andel pasienter med LD $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ fra baseline til uke 25, med 95 % KI (COMMODORE 2, populasjon ved primæranalyse)



Studier hos PNH-pasienter tidligere behandlet med komplement C5-hemmer

COMMODORE 1 (Studie BO42161) – randomiserte pasienter med bytte til ekulizumab

COMMODORE 1 var en fase III, randomisert, åpen, aktivt kontrollert multisenterstudie som evaluerte sikkerhet, farmakodynamikk, farmakokinetikk og eksploratorisk effekt av krovalimab hos pasienter

som byttet fra en annen C5-hemmerbehandling. Hovedmålet med denne studien var å evaluere sikkerhet (se pkt. 4.8). 89 pasienter ble randomisert 1:1 for å få enten krovalimab (n = 45) eller ekulizumab (n = 44). Pasientene var kvalifiserte til å delta i de randomiserte studiearmene dersom de byttet fra godkjente doser med ekulizumab og hadde hemolyse-kontroll ved screening, definert ved LD-nivå $\leq 1,5 \times \text{ULN}$. Pasienter ble ekskludert hvis de hadde hatt en større vaskulær bivirkning (MAVE, Major Adverse Vascular Event) i løpet av de siste 6 månedene før første administrering av studielegemidlet. Randomiseringen ble stratifisert etter pasientens transfusjonshistorie (om en pasient hadde fått transfusjon med pRBC de siste 12 månedene før randomisering, eller ikke).

Demografi og baselinekarakteristika av den randomiserte studiepopulasjonen var balansert mellom behandlingsarmene. Median LD-verdi ved baseline var $1,01 \times \text{ULN}$ (variasjonsbredde: 0,6–1,7) for krovalimab og $0,96 \times \text{ULN}$ (variasjonsbredde: 0,7–1,9) for ekulizumab. Andelen pasienter med tidligere transfusjoner i de 12 månedene før screening var 22,7 % i krovalimabarmen og 25 % i ekulizumabarmen, med gjennomsnittlig (SD) 1,6 (3,7) og 2,3 (5,4) enheter med transfundert pRBC i henholdsvis krovalimab- og ekulizumabarmen. Median (variasjonsbredde) PNH-klonstørrelser ved baseline for henholdsvis totale erytrocytter, monocytter og granulocytter for krovalimabarmen vs. ekulizumabarmene er som følger: 44,6 % (2,6 – 100) vs. 54,2 % (1,3 – 100), 88,6 % (13,8 – 100) vs. 96,4 % (7,6 – 99,9) og 88,1 % (5,2 – 100) vs. 95,7 % (7,9 – 99,9).

Blant 89 randomiserte pasienter, ble effekten evaluert ved bruk av eksploratoriske analysemetoder hos 76 (n=39 for krovalimab og n=37 for ekulizumab) personer som ble inkludert minst 24 uker før "cut-off"-datoen for den primære analysen. Generelt viste resultatene av de eksplorative effekt-endepunktene at pasienter som byttet til krovalimab fra ekulizumab, opprettholdt sykdomskontroll. Gjennomsnittlig andel av pasienter som opprettholdt hemolysekontroll fra baseline til uke 25, var 92,9 % [95 % KI: 86,6; 96,4] for pasienter randomisert til krovalimab og 93,7 % [95 % KI: 87,3; 97,0] for pasienter randomisert til ekulizumab. 79,5 % [95 % KI: 63,1; 90,1] av pasientene som var randomisert til krovalimab hadde ikke behov for transfusjon under behandling, og 78,4 % [95 % KI: 61,3; 89,6] av pasientene randomisert til ekulizumab hadde ikke behov for transfusjon under behandling.

COMMODORE 1 (studie BO42161) og COMMODORE 2 (studie BO42162) – klinisk stabile pasienter med bytte

Hos klinisk stabile ekulizumabpasienter med bytte, som ble behandlet med ekulizumab i minst 24 uker i den primære behandlingsperioden og hadde LD $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ved baseline for byttet til krovalimab, ble støttende data rapportert i COMMODORE 1 (25 effekt-evaluerbare pasienter) og COMMODORE 2 (29 effekt-evaluerbare pasienter).

Effekt ble evaluert hos pasientene som hadde minst 24 uker med eksponering for krovalimab (eller der behandling ble seponert før 24 uker var nådd). Den gjennomsnittlige andelen klinisk stabile pasienter med bytte som opprettholdt hemolysekontroll fra "bytte-baseline" og frem til uke 25 etter bytte i COMMODORE 1 og COMMODORE 2, var henholdsvis 98,7 % [95 % KI: 96,2; 99,5] og 95,3 % [95 % KI: 89,5; 97,9]. Henholdsvis 80,0 % [95 % KI: 58,70; 92,39] og 86,2 % [95 % KI: 67,43; 95,49] av de klinisk stabile pasientene med bytte hadde ikke behov for transfusjon under behandling. Disse resultatene hos klinisk stabile ekulizumabpasienter med bytte, samsvarer med resultatene hos randomiserte ekulizumabpasienter med bytte under den primære behandlingsperioden for COMMODORE 1.

I tillegg, i den ikke-randomiserte armen av COMMODORE 1, av 19 klinisk stabile pasienter med bytte fra ravulizumab, opprettholdt 95,8 % [95 % KI: 89,11; 98,43] hemolysekontroll fra baseline til uke 25, og 57,9 % [95 % KI: 33,97; 78,88] hadde ikke behov for transfusjon.

Immunogenisitet

Som for alle terapeutiske proteiner er det en sannsynlighet for immunrespons mot krovalimab.

Resultatene fra immunogenisitetsanalyser er sterkt avhengige av flere faktorer, inkludert analysefølsomhet og -spesifisitet, analysemetodikk, håndtering av prøver, tidspunkt for prøvetaking, samtidig bruk av legemidler og underliggende sykdom. På grunn av dette kan en sammenligning av forekomsten av antistoffer mot krovalimab og forekomsten av antistoffer mot andre produkter være misvisende.

I fase III-studien COMMODORE 2 ble behandlingsrelaterte antistoffer (ADA-er) observert hos 35,0 % (49/140) av behandlingsnaive pasienter som fikk krovalimab, og hos 38,2 % (26/68) av pasientene som byttet fra behandling med en annen C5-hemmer til krovalimab. Median tid til utvikling av første ADA-er etter baseline var henholdsvis 16,1 uker (variasjonsbredde: 1,1 til 72,3 uker) og 16,6 uker (variasjonsbredde: 2,1 til 36,3 uker) hos behandlingsnaive pasienter og pasienter som tidligere var behandlet med en annen C5-hemmer. På tvers av fase III-studiene var forekomsten av behandlingsrelaterte ADA-er 35,1 % (67 av 191 pasienter) og 25,4 % (51 av 201 pasienter) hos henholdsvis behandlingsnaive pasienter og pasienter som byttet fra behandling med en annen C5-hemmer til krovalimab.

På tvers av fase III-studiene var median konsentrasjon ved gitte tidspunkter hos ADA-positive pasienter litt lavere sammenlignet med ADA-negative pasienter. Til tross for dette, forble konsentrasjonene over 100 mikrog/ml (terskel for fullstendig terminal komplementhemming) hos mer enn 80 % av ADA-positive pasienter. Forekomst av ADA var ikke forbundet med klinisk relevant innvirkning på farmakokinetikk, farmakodynamikk og effekt hos de fleste pasientene. Av 392 pasienter evaluert for ADA-status, ble imidlertid delvis eller fullstendig tap av eksponering forbundet med ADA-debut observert hos 23 pasienter (5,9 %); av disse hadde 17 (4,3 %) ADA-positive pasienter et tap av farmakologisk aktivitet (basert på CH50 eller fritt C5) som sammenfalt med et tap av eksponering og tap av effekt, manifestert som vedvarende tap av hemolysekontroll hos 7 pasienter (1,8 %). Det var ingen holdepunkter for at ADA-status hadde klinisk innvirkning på sikkerhetsprofilen til Piasky (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatrik populasjon

Ti pediatriske pasienter (med kroppsvekt ≥ 40 kg) som ble behandlet med krovalimab i COMMODORE 2 (n = 7; 13 – 17 år) og COMMODORE 3 (n = 3; 15 – 17 år) ble evaluert for effekt.

Ni pasienter var behandlingsnaive og 1 pasient byttet fra ekulizumab til krovalimab i utvidelsesperioden. Alle pediatriske pasienter fikk samme dosering som voksne pasienter basert på kroppsvekt. Alle 9 behandlingsnaive pasienter oppnådde hemolysekontroll (definert som LD $\leq 1,5 \times$ ULN) ved uke 4, og dette ble opprettholdt hos 7 pasienter ved hvert besøk fra baseline til uke 25. Pasienten som byttet fra ekulizumab til krovalimab, opprettholdt hemolysekontroll gjennom 24 ukers behandling i utvidelsesperioden. Syv av de 10 pediatriske pasientene oppnådde unngåelse av transfusjon og hemoglobinstabilisering, og ingen pasienter hadde en gjentakende hemolysehendelse i løpet av den 24 uker lange behandlingsperioden.

Generelt var behandlingseffekten av krovalimab hos pediatriske PNH-pasienter lik den som ble observert hos voksne PNH-pasienter.

Det Europeiske legemiddelkontoret har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Piasky i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved PNH (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til krovalimab har blitt karakterisert hos friske frivillige og hos pasienter med PNH. Farmakokinetikken ble karakterisert ved bruk av farmakokinetiske ikke-lineære blandet effekt - analysemetoder, basert på en sammenslått database bestående av 9 friske frivillige og henholdsvis 210 behandlingsnaive pasienter og 211 pasienter som byttet fra tidligere behandling med en annen C5-hemmer til krovalimab.

Konsentrasjon-tid-forløpet for krovalimab kan best beskrives ved bruk av en åpen to-kompartiment modell med førsteordens eliminasjon og en førsteordens subkutan absorpsjonskonstant. For å beskrive den forbigående økningen i clearance som følge av dannelsen av immunkomplekser observert hos pasienter som byttet fra behandling med en annen C5-hemmer til krovalimab, ble det lagt til en ekstra tidsvarierende clearance-parameter som minsker eksponentielt med tiden. Ved steady state forventes eksponeringen å være lik hos behandlingsnaive pasienter og pasienter som har byttet behandling.

Absorpsjon

Absorpsjonshastighetskonstanten ble estimert til å være $0,126 \text{ dag}^{-1}$ [CV%: 38,3]. Etter subkutan administrering ble biotilgjengeligheten estimert til 83,0 % [CV%: 116].

Distribusjon

Det sentrale distribusjonsvolumet ble estimert til 3,23 l [CV%: 22,4] og det perifere distribusjonsvolumet ble estimert til 2,32 l [CV%: 70,6].

Det lave distribusjonsvolumet indikerer at krovalimab sannsynligvis hovedsakelig distribueres i serum og/eller i vev som er godt forsynt med blodkar.

Biotransformasjon

Metabolismen til krovalimab er ikke direkte undersøkt. IgG-antistoffer kataboliseres hovedsakelig ved lysosomal proteolyse og elimineres deretter fra, eller gjenbrukes av kroppen.

Eliminasjon

Clearance ble estimert til å være 0,0791 l/dag [CV%: 20,6]. Den terminale halveringstiden til krovalimab ble estimert til 53,1 dager [CV%: 39,9], som er lengre sammenlignet med andre humaniserte IgG-antistoffer. Denne lange halveringstiden stemmer overens med resirkuleringssegenskapene til krovalimab.

Spesielle populasjoner

Det er ikke utført farmakokinetiske studier med krovalimab i spesielle populasjoner. Kroppsvekt ble vist å være et signifikant kovariat, med økende clearance og distribusjonsvolum og avtagende eksponering for krovalimab når kroppsvekten økte. Derfor er doseringen av krovalimab basert på pasientens kroppsvekt (se pkt. 4.2).

Etter at kroppsvekt ble inkludert i modellen, viste farmakokinetiske populasjonsanalyser hos pasienter med PNH at alder (13 – 85 år) og kjønn ikke hadde noen relevant påvirkning på farmakokinetikken til krovalimab. Ingen ytterligere dosejustering er nødvendig.

Herkomst/etnisitet viste seg også å ikke ha noen innvirkning på farmakokinetikken til krovalimab; imidlertid er data begrenset til mørkhudede pasienter og anses derfor ikke som endelige hos denne populasjonen.

Eldre

Ingen spesifikke studier er utført for å undersøke farmakokinetikken til krovalimab hos pasienter i alderen ≥ 65 år, imidlertid var 46 (10,9 %) eldre PNH-pasienter inkludert i kliniske studier, inkludert 35 pasienter mellom 65–74 år, 10 pasienter mellom 75–84 år og 1 pasient i alderen ≥ 85 år. Data fra kliniske PNH-studier indikerer at eksponering hos pasienter ≥ 65 år er sammenlignbart med den hos yngre pasienter i andre aldersgrupper, men på grunn av begrensede data hos pasienter ≥ 85 år er farmakokinetikken til krovalimab hos disse pasientene ukjent.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen spesifikke studier er utført for å undersøke farmakokinetikken til krovalimab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, men dataene fra kliniske PNH-studier (62 [14,7 %] pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon, 38 [9 %] pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og 4 [1 %] pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon) indikerer at eksponeringen hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon er sammenlignbar med den hos pasienter uten nedsatt nyrefunksjon. Dataene som er innhentet i kliniske PNH-studier for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, er imidlertid begrensede.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen spesifikke studier er utført på pasienter med nedsatt leverfunksjon, men data fra kliniske PNH-studier indikerer at eksponering hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (46 [11 %] gradert basert på alaninaminotransferasenivåer) er sammenlignbar med den hos pasienter uten nedsatt leverfunksjon. De farmakokinetiske dataene som er tilgjengelige hos PNH-pasienter med moderat (0 [0 %]) til alvorlig (1 [0,23 %]) nedsatt leverfunksjon, er begrensede, og påvirkningen av moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til krovalimab er derfor ukjent. Ingen doseanbefalinger kan gis (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Data fra 12 pediatriske pasienter (13–17 år) i de kliniske PNH-studiene, indikerer at eksponering hos pediatriske pasienter fra 12 års alder med en vekt på 40 kg eller mer, ble funnet å være sammenlignbar med den hos voksne pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering (inkludert endepunkter for sikkerhetsfarmakologi) og reproduksjons- og utviklingstoksisitet, indikerer ingen spesiell risiko for mennesker relatert til behandling med krovalimab.

Gentoksitet

Ingen spesifikke studier for å fastslå det gentoksiske potensialet til krovalimab har blitt utført. Monoklonale antistoffer forventes ikke å interagere direkte med DNA eller annet kromosomalt materiale.

Karsinogenisitet

Ingen spesifikke studier for å fastslå det karsinogene potensialet til krovalimab har blitt utført. Vurdering av tilgjengelig kunnskap relatert til farmakodynamiske effekter og data fra dyretoksikologi tyder på at krovalimab ikke har karsinogent potensiale.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Gjentatt administrering av krovalimab til drektige cynomolgusaper i drektighetsperioden induserte ingen maternal toksisitet og påvirket ikke utfallet av drektigheten. Ingen effekter på levedyktighet, vekst og utvikling hos ungene i løpet av den 6 måneder lange postnatale perioden ble observert.

Fertilitet

Ingen effekter på kvinnelige eller mannlige reproduksjonsorganer ble observert hos cynomolgusaper etter gjentatt administrering av krovalimab i opptil 6 måneder. Det er ikke utført separate fertilitetsstudier med krovalimab hos dyr.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Histidin
Aspartinsyre
Argininhydroklorid
Poloksamer 188
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Før administrering kan uåpnede Piasky-hetteglass oppbevares utenfor kjøleskap ved romtemperatur om nødvendig, og deretter settes tilbake i kjøleskap. Ved temperaturer utenfor 2 °C – 8 °C kan uåpnet hetteglass oppbevares ved romtemperatur (høyst 30 °C) i ytteremballasjen i høyst 7 dager til sammen. Kast det hvis det har vært oppbevart utenfor kjøleskap i romtemperatur i mer enn 7 dager.

Fortynnet oppløsning til intravenøs infusjon

Av mikrobiologiske hensyn bør den fortynnede infusjonsvæsken brukes umiddelbart, med mindre fortynningsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar.

Hvis den fortynnede oppløsningen er tilberedt under kontrollerte og validerte aseptiske forhold, kan legemidlet oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C og ved romtemperatur (høyst 30 °C). Detaljerte oppbevaringsbetingelser for ferdig tilberedt infusjonsvæske, oppløsning, avhengig av typen infusjonsposer, er angitt i tabell 4.

Tabell 4: Oppbevaringsbetingelser for infusjonsvæske, oppløsning tilberedt under aseptiske forhold

Infusjonsposser	Oppbevaringsbetingelser
PO/PE/PP	Inntil 30 dager ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys og inntil 24 timer ved romtemperatur (høyst 30 °C) under generelle innendørs lysforhold. Beskyttes mot direkte sollys.
PVC	Inntil 12 timer ved 2 °C til 8 °C, beskyttet mot lys og inntil 12 timer ved romtemperatur (høyst 30 °C) under generelle innendørs lysforhold. Beskyttes mot direkte sollys.

polyolefiner (PO), polyetylen (PE), polypropylen (PP), polyvinylklorid (PVC)

Ufortynnet oppløsning til subkutan injeksjon

Av mikrobiologiske hensyn bør produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid til bruk og oppbevaringsbetingelser brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2-8 °C, med mindre tilberedning har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Dersom Piasky overføres fra hetteglasset til sprøyten under kontrollerte og validerte aseptiske forhold, kan legemidlet i sprøyten med hette oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i opptil 14 dager, beskyttet mot lys og ved romtemperatur (høyst 30 °C) i inntil 24 timer i generelle innendørs lysforhold.

Piasky-oppløsningen må beskyttes mot direkte sollys.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnet hetteglass

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser for fortynnet oppløsning til intravenøs infusjon og ufortynnet oppløsning til subkutan injeksjon, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i et 2 ml hetteglass til engangsbruk (type I glass) med en propp (gummi) og en forsegling (aluminium).

Hver eske inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hetteglasset med Piasky er kun til engangsbruk.

Piasky brukes fortynnet til intravenøs infusjon eller ufortynnet til subkutan injeksjon.

Piasky skal inspiseres visuelt før administrering for å sikre at det ikke finnes partikler eller misfarging. Piasky er en klar til sterkt opaliserende og nesten fargeløs til brungul oppløsning. Piasky skal kastes hvis legemidlet er uklart, misfarget eller inneholder partikler.

Intravenøs administrasjon

Piasky må tilberedes av helsepersonell med aseptisk teknikk. Piasky oppløsning må fortynnes i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning før administrering. Et 0,2 mikrometer in-line-filter må brukes sammen med infusjonssettet ved administrering.

Det må brukes en egen infusjonsslange ved intravenøs administrering.

Fortynning

1. Trekk opp det nødvendige volumet med Piasky fra hetteglasset (se tabell 5) ved hjelp av en steril sprøyte, og fortynn i infusjonsposen. For å oppnå det nødvendige volumet av Piasky som skal tilsettes infusjonsposen, er det nødvendig med flere hetteglass. Kasser eventuell ubrukt andel som er igjen i hetteglasset.

Fortynning av Piasky i infusjonsposer som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, må være i området 4–15 mg/ml (sluttkonsentrasjon etter fortynning).

Intravenøse infusjonsposer med et volum på 100 ml eller 250 ml kan brukes.

Tabell 5: Doseringseksempel basert på bestemmelse av volum

Dose (mg)	Konsentrasjon i pose (mg/ml)	Volum av Piasky i 0,9 % natriumklorid-oppløsning* (ml)	Størrelse på infusjonsposer (ml)
1 000	4	5,9	250
1 500	6	8,8	250
1 000	10	5,9	100
1 500	15	8,8	100

* Hvert 340 mg hetteglass inneholder et nominelt fyllvolum på 2,0 ml

2. Bland infusjonsposen forsiktig ved å snu den sakte. Skal ikke ristes.
3. Inspiser infusjonsposen for partikler og kast den dersom partikler er tilstede.
4. Skylling av infusjonsslangen er nødvendig for å sikre fullstendig administrering av hele dosen.

Det er ikke observert noen uforlikelighet mellom Piasky og intravenøse infusjonsposer med materialer som kommer i kontakt med produktet, laget av polyvinylklorid (PVC) eller polyolefiner (PO) som polyetylen (PE) og polypropylen (PP). Det er heller ikke observert uforlikeligheter med infusjonssett eller infusjonsutstyr med materialer som kommer i kontakt med produktet, laget av PVC, PE, polyuretan (PU), polybutadien (PBD), akrylonitrilbutadienstyren (ABS), polykarbonat (PC) eller polytetrafluoretylen (PTFE).

For oppbevaringsbetingelser for infusjonsposene, se pkt. 6.3.

Subkutan administrasjon

Piasky skal brukes ufortynnet og tilberedes med aseptisk teknikk. For å trekke Piasky-oppløsningen ut av hetteglasset og injisere den subkutan, trenger man en sprøyte, en overføringskanyle og en injeksjonskanyle.

Hver injeksjon har et volum på 2 ml, tilsvarende 340 mg. En sprøyte på 2 ml eller 3 ml bør brukes til hver injeksjon. En dose på 680 mg oppnås ved å utføre to påfølgende subkutane injeksjoner på 340 mg hver. En dose på 1 020 mg oppnås ved å utføre tre påfølgende subkutane injeksjoner på 340 mg hver.

2 ml eller 3 ml sprøyte

Kriterier: Gjennomsiktig sprøyte av polypropylen eller polykarbonat med Luer-Lock-spiss (i tilfelle den ikke er tilgjengelig lokalt, kan en sprøyte med Luer-Slip-spiss brukes), steril, engangssprøyte, lateksfri og ikke-pyrogen.

Overføringskanyle

Kriterier: Rustfritt stål, steril, fortrinnsvis 18 G med enkel skråkant ved omtrent 45 grader for å redusere risiko for nålestikkskade, eller 21 G standardkanyle som et alternativ, til engangsbruk, lateksfri og ikke-pyrogen. En overføringskanyle uten filter anbefales.

Injeksjonskanyle

Kriterier: Hypodermisk kanyle, rustfritt stål, steril, 25 G, 26 G eller 27 G, lengde fra 9 til 13 mm, til engangsbruk, lateksfri og ikke-pyrogen, fortrinnsvis inkludert kanylebeskyttelse.

For ytterligere informasjon om administrering, se pkt. 4.2.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Følgende punkter bør overholdes nøye med hensyn til bruk og kassering av sprøyter og annet skarpt medisinsk utstyr:

- Kanyler og sprøyter skal aldri gjenbrukes eller deles med andre.
- Legg alle brukte kanyler og sprøyter i en kanylebøtte (beholder til destruksjon av skarpe gjenstander).

7 INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8 MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1848/001

9 DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. august 2024

10 OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF
OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG
FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk virkestoff

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Tyskland

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til det Europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra det Europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) skal avtale detaljene for innhold og format av opplæringsmateriell og påminnelse om vaksinasjon/revaksinasjon med hver enkelt nasjonal myndighet før lansering av Piasky.

Opplæringsmateriell har som mål å informere helsepersonell om risikoene ved Piasky og hvordan sikkerhetsbetrygninger kan reduseres og håndteres gjennom hensiktsmessig vaksinerings, og å informere pasienter/omsorgspersoner om tegn og symptomer på risiko, beste tiltak når disse risikoene er tilstede, og når de skal søke øyeblikkelig hjelp fra helsepersonell.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alt helsepersonell som forventes å forskrive/utlevere, og pasienter/omsorgspersoner som forventes å bruke Piasky i hvert medlemsland hvor Piasky markedsføres, har tilgang til / får tilgang til følgende opplæringspakke:

- Veiledning til helsepersonell
- Veiledning til pasient/omsorgsperson
- Pasientkort
- Påminnelse om vaksinasjon/revaksinasjon rettet til helsepersonell

Veiledningen til helsepersonell vil inneholde informasjon om alvorlige infeksjoner, meningokokkinfeksjon og alvorlig hemolyse etter seponering av krovalimab hos PNH-pasienter, og kan omfatte:

- Detaljer om hvordan sikkerhetsbetrygninger kan minimeres gjennom hensiktsmessig vaksinerings, overvåking og håndtering
- Hovedbudskap som skal formidles i pasientveiledning
- Bruksanvisning for håndtering av mulige bivirkninger
- Beskjed om viktigheten av rapportering av bivirkninger

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal årlig sende ut en påminnelse til forskrivere og/eller farmasøyter som forskriver/utleverer krovalimab, for å sikre at pasienter som får krovalimab, er vaksinert (ved bruk av tetravalent vaksine) mot infeksjoner forårsaket av *Neisseria meningitidis*.

Veiledningen til pasient/omsorgsperson vil inneholde informasjon om alvorlige infeksjoner, infusjons- og injeksjonsrelaterte reaksjoner, meningokokkinfeksjon og alvorlig hemolyse etter seponering av krovalimab hos PNH-pasienter, og kan omfatte:

- En beskrivelse av tegn og symptomer på risiko
- En beskrivelse av hva som er det beste tiltaksforløpet hvis tegn og symptomer på slike risikoer oppstår
- En beskrivelse av når man skal søke øyeblikkelig hjelp fra helsepersonell dersom tegn og symptomer på slike risikoer skulle vise seg
- Beskjed om viktigheten av rapportering av bivirkninger

Pasientene vil bli gitt et kort som de alltid skal ha med seg, med informasjon om de viktigste tegnene og symptomene på meningokokkinfeksjoner og alvorlige allergiske reaksjoner, og instruksjoner om å oppsøke medisinsk akuttbehandling dersom de opplever symptomer på meningokokkinfeksjoner og/eller alvorlige allergiske reaksjoner.

Pasientkortet inneholder også en advarsel til helsepersonell som behandler pasienten, som sier at pasienten mottar krovalimab.

Hovedelementene i pasientkortet gir:

- en beskrivelse av de viktigste tegnene og symptomene på meningokokkinfeksjoner og alvorlige allergiske reaksjoner
- en uttalelse om at pasientkortet skal beholdes i 11 måneder etter siste dose av krovalimab
- en beskrivelse av når man skal oppsøke øyeblikkelig legehjelp dersom man skulle oppleve tegn og symptomer på slike risikoer
- kontaktopplysninger til behandlende lege

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Piasky 340 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
krovalimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass på 2 ml inneholder 340 mg krovalimab.
Hver ml oppløsning til injeksjon/infusjon inneholder 170 mg krovalimab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Histidin, aspartinsyre, argininhydroklorid, poloksamer 188, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

340 mg/2 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Skal ikke ristes

Til intravenøs bruk etter fortynning, eller subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys
Se pakningsvedlegget for informasjon om oppbevaring ved annen temperatur
Kryss av én boks for hver dag med oppbevaring utenfor kjøleskap, høyst 7 dager
Skal ikke fryses

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1848/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

piasky 340 mg/2 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS-ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Piasky 340 mg injeksjons-/infusjonsvæske
krovalimab
i.v. etter fortynning / s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

340 mg/2 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Piasky 340 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning krovalimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkluder mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I tillegg til dette pakningsvedlegget vil legen gi deg et «**pasientkort**» som beskriver tegn på meningokokkinfeksjon og sepsis:

- Ha det med deg til enhver tid under behandlingen, og
- i 11 måneder etter din siste dose med Piasky

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Piasky er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Piasky
3. Hvordan du bruker Piasky
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Piasky
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Piasky er og hva det brukes mot

Hva Piasky er

Piasky inneholder virkestoffet krovalimab. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles «monoklonale antistoffer», som er proteiner som er laget for å bindes til et spesifikt mål i kroppen.

Piasky kalles også komplementfaktor 5 (C5)-hemmer.

Hva Piasky brukes mot

Piasky brukes til å behandle en sykdom som kalles paroxsysmal nattlig hemoglobinuri (PNH). Det brukes hos voksne og ungdom som er 12 år eller eldre og som veier 40 kg eller mer, inkludert til pasienter med nedbrytning av røde blodceller (hemolyse) og kliniske symptomer som tyder på høy sykdomsaktivitet samt til pasienter med sykdom som er stabil etter behandling med en C5-hemmer i minst de siste 6 månedene.

PNH kan føre til at immunsystemet angriper kroppens røde blodceller, noe som forårsaker hemolyse som kan føre til:

- Symptomer på lavt nivå av røde blodceller (anemi), som tretthetsfølelse eller lavt energinivå og mørk urin
- Magesmerter
- Svelgevansker

- Problemer med å få eller beholde en ereksjon (erektile dysfunksjon)
- At nyrene ikke fungerer som de skal
- Blodpropper, med symptomer som gradvis økende hevelse i ett ben eller kortpustethet når man ikke utfører anstrengende aktiviteter

Pasienter med PNH kan ha behov for jevnlig blodoverføringer.

Hvordan Piasky virker

Virkestoffet i Piasky, krovalimab, binder seg til komplement 5 (C5)-proteinet, som er en del av kroppens forsvarssystem som kalles «komplementsystemet». På den måten blokkerer det aktiveringen av C5, noe som forhindrer at immunsystemet angriper og skader røde blodceller, og dermed reduseres nedbrytningen av røde blodceller. Dette bidrar til å redusere symptomene på PNH og antall blodoverføringer som trengs.

2. Hva du må vite før du bruker Piasky

Bruk ikke Piasky

- dersom du er allergisk overfor krovalimab eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har meningokokkinfeksjon (en alvorlig infeksjon forårsaket av bakterien *Neisseria meningitidis*, som kan påvirke hjerne- og ryggmargshinnen og spre seg gjennom blodet)
- dersom du ikke er vaksinert mot meningokokkinfeksjon, med mindre du skal ta forebyggende behandling med antibiotika frem til 2 uker etter at du har fått denne vaksinasjonen.

Bruk ikke Piasky dersom noe av dette gjelder deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Piasky dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Piasky. Du og/eller din omsorgsperson vil også få utdelt en veiledning for pasient/omsorgsperson som inneholder ytterligere informasjon om Piasky.

Alvorlige meningokokkinfeksjoner

Piasky kan øke risikoen for meningokokkinfeksjoner som skyldes bakterien *Neisseria meningitidis*, da det blokkerer deler av immunsystemet. Dette inkluderer alvorlige infeksjoner som blodforgiftning (sepsis) og betennelse i hjerne- og ryggmargshinnen (meningitt).

- Informer legen din umiddelbart dersom du har noe av det følgende, som kan være tegn på meningokokkinfeksjon:
 - Feber
 - Kvalme
 - Oppkast
 - Hodepine
 - Forvirring eller irritabilitet
 - Stiv nakke eller rygg
 - Muskelsmerter, med influensalignende tegn eller symptomer
 - Øynene er følsomme for lys
 - Utslett eller flekker på huden

Snakk med lege før du begynner med Piasky, for å være sikker på at din vaksinasjon mot meningokokkinfeksjon ikke er utdatert – du skal være fullvaksinert minst 2 uker før du begynner å bruke Piasky. Selv om du ble vaksinert som barn, kan legen din bestemme at du skal vaksineres på nytt.

Dersom du ikke er fullvaksinert, men du trenger Piasky umiddelbart, skal du ta vaksinen så snart som mulig. Legen din vil forskrive antibiotika til deg fra du starter med Piasky inntil 2 uker etter vaksinasjonen, for å redusere risikoen for infeksjon.

Vaksinasjon forebygger ikke alltid denne typen infeksjon. Legen din kan bestemme at det trengs ekstra tiltak for å forhindre infeksjon.

Pasientkort

I tillegg til dette pakningsvedlegget vil legen gi deg et «**pasientkort**» som beskriver tegn på meningokokkinfeksjon og sepsis:

- Ha det med deg til enhver tid under behandlingen med Piasky, og
- i 11 måneder etter din siste dose med Piasky

Andre alvorlige infeksjoner

Piasky kan også øke risikoen for andre alvorlige infeksjoner, slik som infeksjoner forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*.

- Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du har noe av det følgende, som kan være tegn på en infeksjon:
 - Feber
 - Hoste
 - Brystsmerter
 - Tretthet
 - Følelse av kortpustethet
 - Smertefullt utslett
 - Sår hals
 - Brennende smerter ved vannlating
 - Følelse av svakhet, eller generell uvelhet

Snakk med lege før du begynner med Piasky for å være sikker på at vaksinasjonen du har fått mot infeksjoner forårsaket av bakteriene *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* ikke er utdatert – du skal være fullvaksinert minst 2 uker før du begynner å bruke Piasky. Selv om du ble vaksinert som barn, kan legen din bestemme at du skal vaksineres på nytt.

Dersom du ikke er fullvaksinert, men du trenger Piasky umiddelbart, skal du ta vaksinen så snart som mulig. Legen din vil forskrive antibiotika til deg fra du starter med Piasky inntil 2 uker etter vaksinasjonen, for å redusere risikoen for infeksjon.

Legen din kan anbefale at du får andre vaksiner før behandlingen. Snakk med legen din før behandlingen starter.

Reaksjon som følge av bytte fra en annen C5-hemmer

Informér legen din før du bruker Piasky, dersom du noen gang har blitt behandlet med andre C5-hemmere. Dette er fordi du kan få en midlertidig reaksjon, kjent som en type III immunkompleksreaksjon, i løpet av de første 30 dagene etter at du har byttet fra en annen C5-hemmer til Piasky. Dette kan også skje hvis du slutter å bruke Piasky og bytter til en annen C5-hemmer.

- Informér legen din dersom du har tegn på denne typen reaksjon, slik som
 - leddsmerter eller andre problemer relatert til muskler, skjelett og vev
 - nummenhet og prikking eller en stikkende følelse, spesielt i hender og føtter
 - utslett eller andre hudproblemer
 - feber

Infusjons- og injeksjonsrelaterte reaksjoner

Når Piasky gis som drypp i en vene (en intravenøs infusjon) eller injeksjon under huden (subkutan injeksjon), kan du få reaksjoner på infusjonen eller injeksjonen. Informer lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får noe av det følgende, som kan være tegn på en infusjons- eller injeksjonsrelatert reaksjon:

- Hodepine
- Smerter i nedre del av ryggen
- Smerter på infusjonsstedet og andre steder
- Hevelse
- Blåmerker eller blødning
- Rød hud
- Kløe og utslett

Du kan også få en allergisk reaksjon på infusjonen eller injeksjonen. Informer lege eller sykepleier umiddelbart, dersom du får noen av følgende tegn på alvorlige allergiske reaksjoner:

- Tett bryst eller pipende pust
- Følelse av kortpustethet
- Feber eller frysninger
- Alvorlig svimmelhet eller ørhet
- Hevelse i lepper, tunge, ansikt
- Hudkløe, elveblest eller utslett

Du skal konferere med lege eller sykepleier, og få bekreftet om behandlingen med Piasky skal fortsette eller ikke, dersom du har hatt en infusjons- eller injeksjonsreaksjon, inkludert en allergisk reaksjon.

Stoppe behandling med Piasky

Hvis du stopper behandlingen med Piasky og ikke bytter til en annen behandling for PNH, skal du informere lege umiddelbart dersom du utvikler symptomer som er tegn på nedbrytning av røde blodceller i blodkar (intravaskulær hemolyse), inkludert:

- Symptomer på lavt nivå av røde blodceller (anemi), som tretthetsfølelse eller lavt energinivå og mørk urin
- Magesmerter
- Svelgevansker
- Problemer med å få eller beholde en ereksjon (erektil dysfunksjon)
- At nyrene ikke fungerer som de skal
- Blodpropper, med symptomer som gradvis økende hevelse i ett ben eller kortpustethet når man ikke utfører anstrengende aktiviteter

Antistoffdannelse (immunogenisitet)

Immunsystemet ditt kan lage antistoffer (proteiner som kroppen lager mot en uønsket substans) mot krovalimab, noe som kan føre til redusert respons eller tap av respons på Piasky. Du skal informere lege umiddelbart, dersom du opplever noen av de følgende symptomene:

- Symptomer på lavt nivå av røde blodceller (anemi), som tretthetsfølelse eller lavt energinivå og mørk urin
- Magesmerter
- Svelgevansker
- Problemer med å få eller beholde en ereksjon (erektil dysfunksjon)
- At nyrene ikke fungerer som de skal
- Blodpropper, med symptomer som gradvis hevelse i ett ben, eller kortpustethet når man ikke utfører anstrengende aktiviteter

Barn og ungdom

Piasky skal ikke gis til barn under 12 år eller barn som veier mindre enn 40 kg. Dette er fordi det ennå ikke har blitt gjort studier i denne gruppen.

Andre legemidler og Piasky

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du må spesielt informere legen din hvis du behandles med eller noen gang har blitt behandlet med andre C5-hemmere. Dette er fordi du kan få en type midlertidig reaksjon, kjent som en type III immunkompleksreaksjon (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det foreligger ingen informasjon om bruk av Piasky hos gravide kvinner, og effektene på et ufødt barn er ikke kjent. Legen din vil snakke med deg om den potensielle risikoen ved bruk av Piasky under graviditet.

Hvis du ammer: Det er ukjent om Piasky går over i morsmelk hos mennesker, men gitt dets egenskaper forventes det at legemiddelet går over i morsmelk. Legen din vil snakke med deg om den potensielle risikoen ved bruk av Piasky under amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Piasky har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Piasky

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Vaksiner som gis før du bruker Piasky

Minst 2 uker før du starter behandling med Piasky, vil legen gi deg en vaksine mot meningokokkinfeksjon hvis du ikke har fått en tidligere, eller hvis vaksinen er utdatert.

Hvis du starter behandling med Piasky mindre enn 2 uker etter at du har fått denne vaksinen, vil legen din forskrive antibiotika i minst 2 uker etter at du har blitt vaksinert, for å redusere risikoen for infeksjon.

Hvordan du bruker Piasky

Piasky gis som drypp i en vene (en intravenøs infusjon) eller som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

Kun den første dosen vil bli gitt som en intravenøs infusjon av helsepersonell. De neste dosene gis som subkutan injeksjon. Etter opplæring kan du eller omsorgspersonen din utføre den subkutane injeksjonen av Piasky hjemme uten medisinsk tilsyn.

Legen eller sykepleieren vil gi deg eller omsorgspersonen din opplæring i hvordan dette legemidlet skal klargjøres og hvordan de subkutane injeksjonene skal tas eller gis. Les nøye og følg instruksjonene gitt under «**Bruksanvisning**» på slutten av dette pakningsvedlegget.

Når du skal bruke Piasky

Den første dosen vil bli gitt på dag 1 av helsepersonell. Dette er første metningsdose, som er høyere enn dosene som gis senere i behandlingen. Ytterligere metningsdoser vil bli gitt på dag 2, 8, 15 og 22.

Etter dette vil Piasky bli gitt på dag 29 og deretter hver 4. uke som en subkutan injeksjon. Dette er vedlikeholdsdosene.

Dersom du tidligere har fått et annet legemiddel mot PNH kjent som en «komplementhemmer», bør første metningsdose med Piasky gis når det var planlagt at du skulle få neste dose av det legemidlet.

Hvor mye Piasky du skal bruke

Legen din vil forskrive en dose og en behandlingsplan basert på hvor mye du veier.

Dersom du veier 40 kg eller mer, men mindre enn 100 kg:

- Den første metningsdosen din på dag 1 vil være på 1 000 mg, gitt som intravenøs infusjon over 60 minutter
- De neste metningsdosene dine på dag 2, 8, 15 og 22 vil være på 340 mg, gitt som en enkel subkutan injeksjon
- Du får en vedlikeholdsdose på 680 mg, gitt som to subkutane injeksjoner, på dag 29 og deretter hver 4. uke.

Dersom du veier 100 kg eller mer:

- Den første metningsdosen din på dag 1 vil være på 1 500 mg, gitt som intravenøs infusjon over 90 minutter
- De neste metningsdosene dine på dag 2, 8, 15 og 22 vil være på 340 mg, gitt som en enkel subkutan injeksjon
- Du får en vedlikeholdsdose på 1 020 mg, gitt som tre subkutane injeksjoner, på dag 29 og deretter hver 4. uke.

Vedlikeholdsdosen kan endres hvis kroppsvekten din endres i løpet av behandlingen med Piasky. Snakk med lege dersom vekten din overstiger eller faller under 100 kg. Legen eller sykepleieren skal overvåke vekten din fortløpende.

Dersom du tar for mye av Piasky

Dersom du tror du har brukt mer Piasky enn forskrevet, ta kontakt med lege, apotek eller sykepleier for råd.

Dersom du har glemt å ta Piasky

For at behandlingen skal være fullstendig effektiv, er det svært viktig å ta Piasky som forskrevet.

- Dersom du går glipp av en avtale med legen eller sykepleieren for å få injeksjonene dine, må du avtale en ny time med en gang.
- Dersom du eller omsorgspersonen din glemmer å injisere hele eller en del av dosen av Piasky hjemme, skal du ta den glemte dosen eller glemte delen av dosen så snart som mulig og deretter ta neste dose til vanlig planlagt tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Dersom du avbryter behandling med Piasky

Du må ikke avbryte behandlingen med Piasky med mindre du har diskutert dette med legen din. Dette er fordi avbrudd i behandlingen kan stoppe effekten av legemidlet. Dette kan føre til at PNH-symptomene kommer tilbake eller forverres.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Legen din vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risiko og fordeler ved Piasky med deg før behandling.

Piasky kan gi noen bivirkninger som du skal fortelle legen din om med en gang.

De alvorligste bivirkningene er **meningokokkinfeksjon og alvorlig allergisk reaksjon**.

- Dersom du har noen av følgende tegn på en **meningokokkinfeksjon**, skal du umiddelbart informere legen din:
 - Feber
 - Sykdomsfølelse (kvalme eller oppkast)
 - Hodepine
 - Forvirring eller irritabilitet
 - Stiv nakke eller rygg
 - Muskelsmerter, med influensalignende symptomer
 - Øyne er følsomme for lys
 - Hudutslett eller hudflekker
- Dersom du har noen av følgende tegn på en **alvorlig allergisk reaksjon**, skal du umiddelbart informere legen din:
 - Tett bryst eller pipende pust
 - Følelse av kortpustethet
 - Feber eller frysninger
 - Kraftig svimmelhet
 - Ørhet
 - Hevelse i lepper, tunge, ansikt
 - Hudkløe, elveblest eller utslett

Svært vanlige (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer):

- Feber
- Reaksjoner forårsaket av å bytte fra en annen C5-hemmer (type III immunkompleksreaksjon; symptomer kan inkludere rød hud, kløe eller smerte)
- Nese- og halsinfeksjon (øvre luftveisinfeksjon). Symptomer kan inkludere rennende nese, nysing, sår hals og hoste
- Reaksjoner på infusjonen
- Hodepine

Vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer):

- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet)
- Urinveisinfeksjon
- Lungebetennelse (pneumoni)
- Reaksjon på injeksjonen
- Sår hals og rennende nese (nasofaryngitt)
- Leddsmerter (artragi)
- Magesmerter (abdominale smerter)
- Diaré

- Ekstrem tretthet/svakhet (asteni)
- Utømmelse (fatigue)
- Utslett
- Luftveisinfeksjon

Mindre vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 100 personer)

- Bakteriell infeksjon (bakteriemi)
- Infeksjon i nyrene (pyelonefritt)
- Alvorlig reaksjon på en infeksjon (sepsis), som kan ledsages av alvorlig lavt blodtrykk (septisk sjokk)
- Lokal reaksjon på injeksjonsstedet

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du merker noen av bivirkningene nevnt ovenfor. Dersom du er usikker på hva bivirkningene ovenfor er, be legen din forklare dem for deg.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Piasky

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Før administrering kan uåpnede Piasky-hetteglass oppbevares utenfor kjøleskap ved romtemperatur om nødvendig, og deretter settes tilbake i kjøleskap. Ved temperaturer utenfor 2 °C – 8 °C kan uåpnede hetteglass i originalpakningen oppbevares ved romtemperatur (høyst 30 °C) i høyst 7 dager til sammen. Du kan krysse av én boks på innsiden av hetteglassesken for hver dag Piasky oppbevares utenfor kjøleskap. Kast det hvis det har vært oppbevart utenfor kjøleskap i romtemperatur i mer enn 7 dager.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevar ikke sprøyter fylt med dette legemidlet. En sprøyte fylt med Piasky må brukes med en gang.

Bruk ikke dette legemidlet hvis oppløsningen er uklart, misfarget eller inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

Ytterligere informasjon finnes i bruksanvisningen. Les den nøye før du bruker Piasky-hetteglass.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Piasky

- Virkestoff er krovalimab. Hvert hetteglass av glass inneholder 340 mg krovalimab i 2 ml oppløsning. Hver ml oppløsning til injeksjon/infusjon inneholder 170 mg krovalimab.
- Andre innholdsstoffer er histidin, aspartinsyre, argininhydroklorid, poloksamer 188 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Piasky ser ut og innholdet i pakningen

Piasky er en klar til sterkt opaliserende og nesten fargeløs til gulbrun injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning (injeksjon/infusjon).

Hver pakning med Piasky inneholder 1 hetteglass med 2 ml.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

Deutschland
Roche Pharma AG
Tlf: +49 (0) 7624 140

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

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

Österreich

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

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tlf: +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
Tlf: +46 (0) 8 726 1200

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til det Europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/en>.

7. Bruksanvisning

Før du bruker hetteglasset

Les hele denne bruksanvisningen før du eller din omsorgsperson begynner å bruke Piasky hetteglass og hver gang du får en ny resept. Det kan komme ny informasjon. Denne informasjonen erstatter ikke samtaler med legen din om din medisinske tilstand eller behandling.

Legen din kan bestemme at du eller din omsorgsperson kan ta eller gi Piasky-injeksjonene.

- I så fall vil legen eller sykepleieren vise deg eller omsorgspersonen din hvordan Piasky-dosen skal injiseres på riktig måte.
- Bruk **ikke** hetteglasset med Piasky før legen eller sykepleieren har gitt deg eller omsorgspersonen din opplæring i riktig måte å injisere.
- **Injiser ikke** i en blodåre (intravenøs injeksjon).

Oppbevaring og håndtering

- Oppbevar Piasky-hetteglasset i originalpakningen i kjøleskapet mellom 2 °C – 8 °C frem til det skal brukes.
- Uåpnede hetteglass kan oppbevares i originalpakningen ved romtemperatur (opptil 30 °C) i høyst 7 dager til sammen etter at de er tatt ut av kjøleskapet.
- Ved temperaturer utenfor 2 °C – 8 °C ved romtemperatur kan du krysse av én boks på innsiden av hetteglassesken for hver dag Piasky oppbevares utenfor kjøleskap. Kast det hvis det har vært oppbevart utenfor kjøleskap i romtemperatur i mer enn 7 dager.
- Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- **Etter at du har fjernet hetteglasset med Piasky fra esken, skal Piasky holdes unna direkte sollys.**
- Oppbevar Piasky-hetteglass, sprøyter og kanyler utilgjengelig for barn.
- Hver(t) Piasky-hetteglass, sprøyte og kanyler kan kun brukes 1 gang.
- Hold hendene unna kanylespissen under bruk og kassering.
- **Hetteglasset skal ikke** fryses. Bruk **ikke** hetteglasset hvis det har vært frosset. Kast hetteglasset på en sikker måte i en beholder for skarpe gjenstander (se trinn 43) og kontakt lege eller apotek.
- **Bruk ikke** hetteglasset hvis det har vært oppbevart i romtemperatur, inntil 30 °C, i mer enn 7 dager. Kast hetteglasset i en beholder for skarpe gjenstander (se trinn 43) og kontakt lege eller apotek.
- Oppbevar **ikke** sprøyter fylt med Piasky. En sprøyte fylt med legemidlet må brukes med en gang.
- **Hetteglasset skal ikke** ristes.
- **Hetteglasset, sprøyten eller kanylene skal ikke** brukes om igjen til en ny injeksjon.
- Del **ikke** sprøyten og kanylene med andre personer.

Fullstendig dose og antall injeksjoner

Piasky-dosen din kan **kreve inntil 3 injeksjoner etter hverandre. Det kan hende du trenger inntil 3 hetteglass med Piasky for å få hele dosen.**

- Legen din eller apoteket vil fortelle deg eller omsorgspersonen din hvor mange injeksjoner du trenger og hvor ofte du trenger å injisere legemidlet.
- **Dersom din forskrevne dose Piasky er 680 mg, skal du ta 2 separate injeksjoner etter hverandre.**
- **Hvis din forskrevne dose Piasky er 1 020 mg, skal du ta 3 separate injeksjoner etter hverandre.**
- Bruk alltid et nytt hetteglass med Piasky til hver injeksjon.
- Spør lege eller apotek dersom du er usikker på dosen.
- Del **ikke** opp dosen din hvis du ikke har alle Piasky-hetteglassene du trenger. Kontakt lege eller apotek.

Nødvendig utstyr for 1 injeksjon

Denne listen er for en enkelt injeksjon. Endre antall utstyr i henhold til antall injeksjoner som er nødvendig (se «Fullstendig dose og antall injeksjoner» ovenfor).

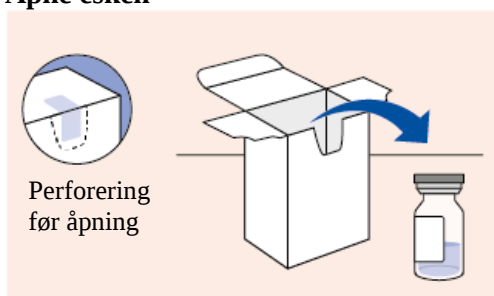
Inkludert i esken:

- 1 Piasky-hetteglass

Dette er ikke inkludert i esken:

- Storlek 18 G overføringskanyle med enkel skråkant eller storlek 21 G standardkanyle
- Storlek 25, 26 eller 27 G injeksjonskanyle med sikkerhetsskjold. Kanylelengden skal være fra $\frac{3}{8}$ " (9 mm) til $\frac{1}{2}$ " (13 mm).
- 2 ml eller 3 ml sprøyte
- 2 injeksjonstørk (1 for huden og 1 for hetteglasset)
- 1 steril bomullsdott eller gasbind
- 1 lite plaster
- 1 beholder for skarpe gjenstander eller punkteringssikker beholder (se trinn 43)

Åpne esken



- 1 Ta de esken(e) med Piasky hetteglass du trenger, ut av kjøleskapet. Åpne esken(e) og ta ut hetteglasset(-ene).

Sjekk dosen legen din har forskrevet. Full dose kan kreve inntil 3 injeksjoner etter hverandre. Det kan hende du trenger inntil 3 hetteglass for å få en full dose. Samle alle hetteglassene du trenger.

- 2 Plasser hetteglasset(-ene) på en ren, flat overflate.

- Bruk **ikke** hetteglasset hvis esken er skadet, eller hvis perforeringen i åpningen er brutt. Kast hetteglasset i en beholder for skarpe gjenstander (se trinn 43) og kontakt lege eller apotek.

Kontroller hetteglasset(-ene)

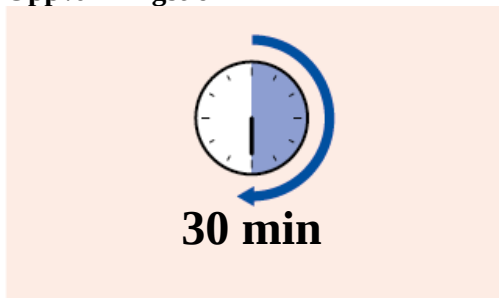


- 3 Kontroller utløpsdatoen (EXP) på hetteglasset(-ene).
- 4 Sjekk hvordan legemidlet ser ut. Legemidlet skal være klart til sterkt opaliserende, og nesten fargeløst til brungult.

5 Kontroller hetteglasset(-ene) for eventuelle skader – som sprekker eller riper.

- **Skal ikke** brukes hvis utløpsdatoen (EXP) har passert.
- **Bruk ikke** legemidlet hvis det er uklart, misfarget, eller inneholder partikler.
- **Skal ikke** brukes hvis hetteglasset er sprukket eller ødelagt.
Dersom du finner noe av det ovennevnte, skal du kaste hetteglasset på en sikker måte i en beholder for skarpe gjenstander (se trinn 43) og kontakte lege eller apotek.

Oppvarmingstid



6 Plasser hetteglasset(-ene) på en ren, flat overflate i 30 minutter, **borte fra direkte sollys**. Dette gjør at legemidlet oppnår romtemperatur. Dersom hetteglasset ikke er romtemperert, kan det kalde legemidlet gjøre det vanskelig å trekke ut, og vanskeligere å injisere legemidlet. Det kan også forårsake ubehag.

- Fremskynd **ikke** oppvarmingsprosessen på noen måte, med for eksempel mikrobølgeovn, varmt vann eller direkte sollys.
- Fjern **ikke** hetteglassdekselet mens hetteglasset når romtemperatur.

Legg frem resten av utstyret

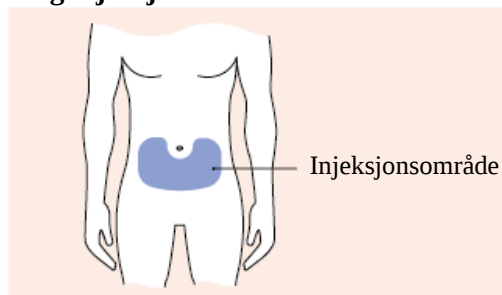


7 Legg frem resten av utstyret mens hetteglasset når romtemperatur. **Denne listen er for en enkelt injeksjon.** Endre antall av hver bestanddel i henhold til antall injeksjoner du trenger.

Merk: Fargen på utstyret kan variere fra illustrasjonene.

- 1 overføringskanyle
- 1 injeksjonskanyle med kanylebeskyttelse
- 1 sprøyte
- 2 injeksjonstørk – 1 for huden din og 1 for hetteglasset
- 1 steril bomullsdott eller gasbind
- 1 lite plaster
- 1 beholder for skarpe gjenstander

Velg injeksjonssted

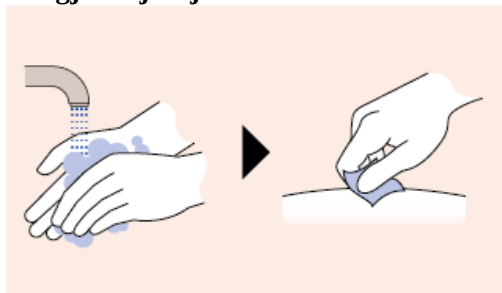


8 Piasky må kun injiseres i mageområdet (abdomen).

Forsikre deg om at du ikke injiserer på samme sted flere ganger på rad. Hver injeksjon må være minst 5 cm fra forrige injeksjon.

- Injiser **ikke** i armen eller låret.
- Injiser **ikke** i området innenfor 5 cm rundt navlen.
- Injiser **ikke** i føflekker, arr eller områder der huden er øm, har blåmerker, er rød, hard eller ikke er intakt.

Rengjør injeksjonsstedet



9 Vask hendene med såpe og vann.

10 Tørk av injeksjonsstedet med et injeksjonstørk og la det lufttørke.

- Berør, vift eller blås **ikke** på området du har rengjort.

Rengjør toppen av hetteglasset

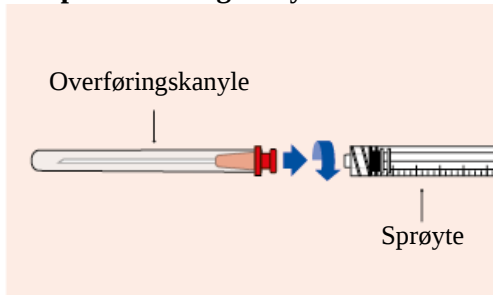


11 Fjern den fargede hetten fra hetteglasset. Kast den fargede hetten i beholderen for skarpe gjenstander (se trinn 43).

12 Tørk av gummiproppen med det andre injeksjonstørket.

- Berør **ikke** gummiproppen etter at den er rengjort.

Sett på overføringskanylen

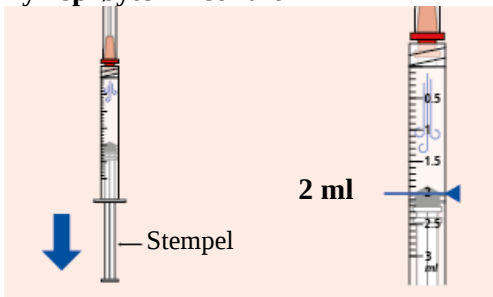


13 Fjern sprøyten og overføringskanylen fra emballasjen.

14 Trykk og vri overføringskanylen til den er helt festet til sprøyten.
Behold hetten på kanylen.

- Bruk **ikke** injeksjonskanylen (med kanylebeskyttelsen) til å trekke ut legemidlet.

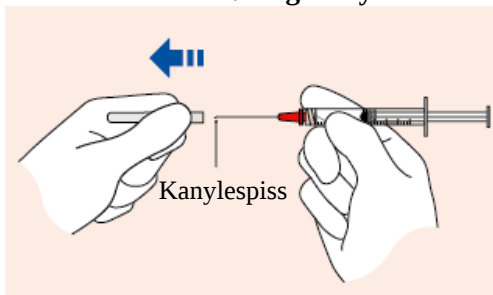
Fyll sprøyten med luft



15 Med kanylehetten fortsatt på, trekk stempelet langsomt tilbake og trekk luft inn i sprøyten **til 2 ml-streken**.

Merk: Hetteglasset inneholder ikke luft. Luften som injiseres i hetteglasset, vil gjøre det lettere å trekke ut legemidlet og hindre stempelet i å bevege seg.

Ta hetten av overføringskanylen

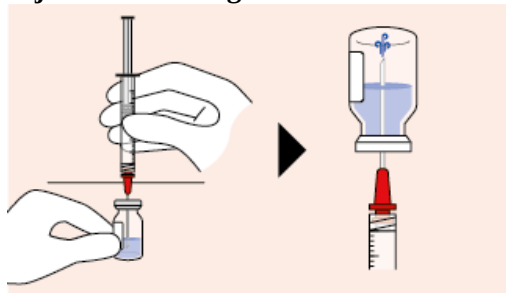


16 Hold midt på sprøyten og trekk forsiktig kanylehetten bort fra sprøyten.

17 Hold hetten på den flate overflaten.
Du vil trenge å sette den tilbake på kanylen etter at du har overført legemidlet.

- Kast **ikke** hetten.
- Berør **ikke** kanylen eller la kanylen berøre noen overflate etter at hetten er fjernet.

Injisjer luft i hetteglasset



18 Hold hetteglasset på den flate overflaten og stikk kanylen rett ned i midten av gummi-proppen.

19 Hold kanylen i hetteglasset og snu hetteglasset opp ned.

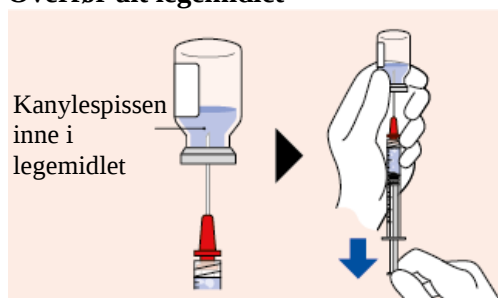
20 Forsikre deg om at kanylespissen er over legemidlet.

21 Med hetteglasset øverst, trykker du på stempelet for å injisere luft i hetteglasset.

22 Hold fingrene presset ned på stempelet for å hindre at det beveger seg.

- Injisjer **ikke** luften inn i legemidlet, da dette vil gi bobler i legemidlet.

Overfør alt legemidlet



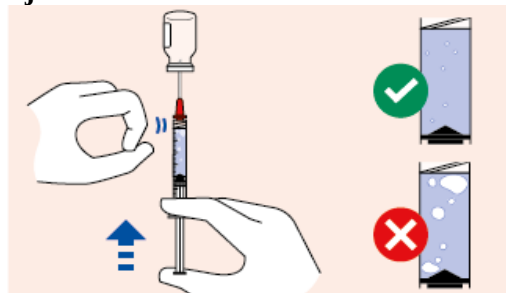
23 Skyv kanylespissen ned slik at den er inne i legemidlet.

24 Trekk stempelet sakte tilbake for å **overføre alt legemidlet** til sprøyten.

Forsikre deg **om at kanylespissen alltid er i legemidlet** når legemidlet overføres til sprøyten. **Det kan hende du trenger å skyve kanylen ned** eller, du kan overføre litt luft til sprøyten.

- Trekk **ikke** kanylen helt ut av hetteglasset.
- Trekk **ikke** stempelet helt ut av sprøyten.

Fjern luftboblene

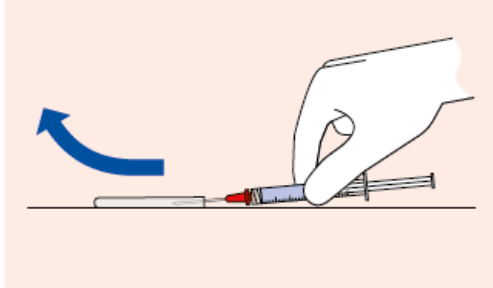


25 Dersom det er luftbobler eller luft fylt i sprøyten, banker du forsiktig på siden av sprøyten med fingeren til luftboblene stiger til toppen av sprøyten.

26 Skyv stempelet sakte opp for å presse luftboblene tilbake inn i hetteglasset.

Hvis du presser noe av legemidlet inn i hetteglasset, skal du trekke stempelet langsomt tilbake (langsommere denne gangen) for å overføre alt legemidlet fra hele hetteglasset (se trinn 23 og 24).

Sett hetten på overføringskanylen igjen



27 Fjern kanylen fra hetteglasset.

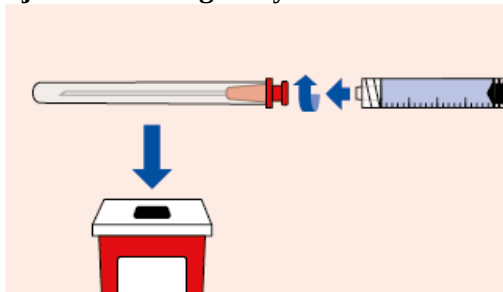
28 Bruk **kun én hånd** og skyv kanylen inn i hetten som er plassert på en overflate.

29 Når kanylen er tildekket, løfter du sprøyten opp og presser hetten helt inn over kanylen.

- Hold **ikke** hetten med fingrene mens du fører kanylen inn i den.

Advarsel: Bruk **ikke** overføringskanylen til å injisere legemidlet. Overføringskanylen er for stor til å injisere legemidlet.

Fjern overføringskanylen

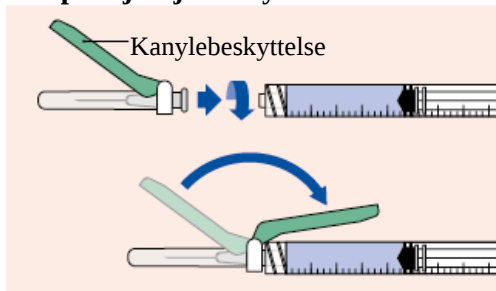


30 Hold i sprøyten og vri overføringskanylen for å fjerne den.

31 Kast overføringskanylen i en beholder for skarpe gjenstander (se trinn 43).

- Berør **ikke** sprøytespissen etter at overføringskanylen er fjernet.

Sett på injeksjonskanylen

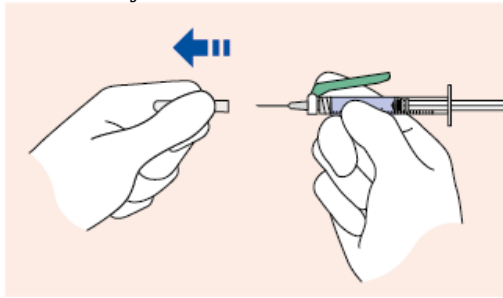


32 Ta injeksjonskanylen ut av emballasjen.

33 Trykk og vri injeksjonskanylen til den er helt festet til sprøyten.

34 Flytt sikkerhetsskjoldet tilbake mot sprøyten som vist i figuren ovenfor.

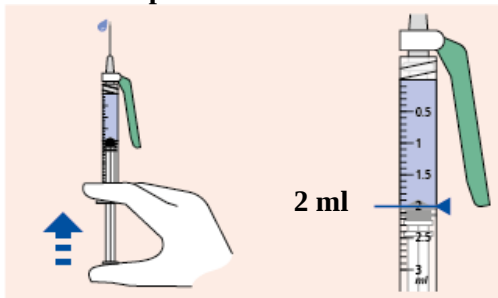
Ta av kanylehetten



35 Hold midt på sprøyten og trekk forsiktig kanylehetten bort fra sprøyten.

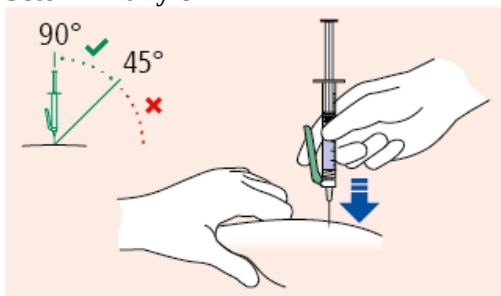
- Vri eller bøy **ikke** hetten mens du trekker i den.
- Berør **ikke** kanylen eller la den berøre noen overflater etter at kanylehetten er fjernet.
- Sett **ikke** hetten på igjen etter at den er fjernet, da dette kan skade kanylen.
- Bruk **ikke** sprøyten hvis den har falt i gulvet eller er skadet.

Juster stempelet



36 Skyv stempelet sakte inn til 2 ml-streken.

Sett inn kanylen



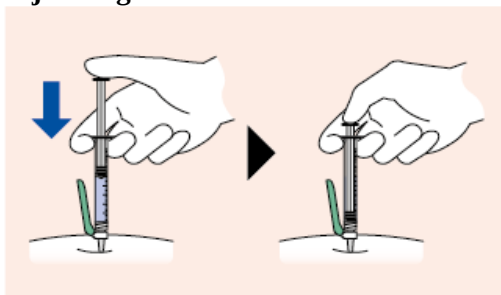
37 Klyp det rengjorte hudområdet med én hånd.

38 Hold sprøyten med den andre hånden i en vinkel på mellom 45° og 90° mot huden.

39 Med en rask bevegelse stikkes kanylen helt inn i den sammenklemte huden.

- Hold eller skyv **ikke** stempelet mens du setter inn kanylen.

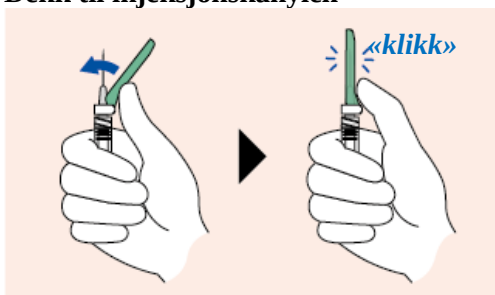
Injisert legemidlet



40 Skyv stempelen sakte helt ned for å injisere alt legemidlet.

41 Slipp den sammenklemte huden og fjern kanylen.

Dekk til injeksjonskanylen



42 Etter injeksjonen trykker du sikkerhetsskjoldet over kanylen med tommelen **til du hører eller føler et «klikk»**. Hvis du ikke hører et «klikk», skal du kontrollere at kanylen er fullstendig dekket av kanylebeskyttelsen.

- Sett **ikke** den opprinnelige hetten tilbake på kanylen.
- Bruk **ikke** to hender til å dekke kanylen.
- Fjern **ikke** kanylen fra sprøyten.

Kast sprøyten og hetteglasset



43 Legg det brukte Piasky-hetteglasset, sprøytene, kanylene og det resterende materialet i en beholder for skarpe gjenstander rett etter bruk.

- Kast **ikke** de løse kanylene, sprøyten eller hetteglasset sammen med husholdningsavfallet.
- Prøv **ikke** å ta sprøyten fra hverandre.

Sjekk injeksjonsstedet



44 Det kan være en liten mengde blod eller legemiddel på injeksjonsstedet.

Du kan trykke med en bomullsdott eller gasbind til blødningen stopper. Dekk om nødvendig til injeksjonsstedet med et lite plaster. Kontakt lege hvis blødningen ikke stopper.

Injeksjonen er nå fullført.

- Gni eller masser **ikke** området der du har injisert.

Andre eller tredje injeksjon

Hvis den forskrevne dosen er 2 eller 3 injeksjoner etter hverandre, starter du på nytt på trinn 8 med et annet Piasky-hetteglass og nytt utstyr. Du kan trenge opptil 3 hetteglass for å få en full dose. Pass på at den neste injeksjonen ikke settes på samme sted som du allerede har brukt.

Kassering av sprøyter og hetteglass



Legemidler skal **ikke** kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall.

Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

Når beholderen er full, må du kassere den slik legen, sykepleieren eller apoteket har fortalt deg.