

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1 NOME DO MEDICAMENTO

Piasky 340 mg solução injetável ou para perfusão

2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém 340 mg de crovalimab.

Cada ml de solução injetável ou para perfusão contém 170 mg de crovalimab.

O crovalimab é um anticorpo monoclonal humanizado produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3 FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão (injetável ou perfusão).

Solução límpida a fortemente opalescente e quase incolor a amarelo-acastanhada. A solução tem um pH de aproximadamente 5.8 e uma osmolalidade de aproximadamente 297 mOsm/kg.

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Piasky em monoterapia está indicado para o tratamento de doentes adultos e pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos com um peso de 40 kg e superior com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN):

- Em doentes com hemólise com sintoma(s) clínico(s) indicativo(s) de atividade elevada da doença.
- Em doentes clinicamente estáveis após tratamento com um inibidor do componente do complemento 5 (C5) durante, pelo menos, os últimos 6 meses.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de perturbações hematológicas.

Posologia

O regime posológico recomendado consiste numa dose de carga administrada por perfusão intravenosa (no Dia 1), seguida de quatro doses de carga adicionais semanais administradas por injeção subcutânea (nos Dias 2, 8, 15 e 22). A dose de manutenção começa no Dia 29 e é depois administrada a cada 4 semanas por injeção subcutânea. As doses a administrar baseiam-se no peso corporal do doente, como se mostra na Tabela 1.

Para doentes que mudam de tratamento com outro inibidor do complemento, a primeira dose de carga intravenosa de Piasky deve ser administrada na altura da próxima administração programada do inibidor do complemento (ver secção 4.4 para informação adicional relacionada com a mudança entre tratamentos com inibidores do componente do complemento 5 [C5]). A administração das doses de carga subcutânea adicionais e das doses de manutenção de Piasky seguirão o esquema apresentado na Tabela 1.

Tabela 1: Regime posológico de Piasky com base no peso corporal

Peso corporal	≥ 40 kg a < 100 kg	≥ 100 kg
Dose de carga		
Dia 1	1000 mg (via intravenosa)	1500 mg (via intravenosa)
Dias 2, 8, 15, 22	340 mg (via subcutânea)	340 mg (via subcutânea)
Dose de manutenção		
Dia 29 e Q4W ^a posteriormente	680 mg (via subcutânea)	1020 mg (via subcutânea)

^a Q4W= cada 4 semanas

O esquema posológico pode ocasionalmente variar dentro de 2 dias em relação ao dia de administração programado (exceto no Dia 1 e no Dia 2). Se tal ocorrer, a dose subsequente deve ser administrada de acordo com o esquema habitual.

Duração do tratamento

Piasky destina-se a tratamento de longo prazo, a menos que a interrupção deste medicamento seja clinicamente indicada (ver secção 4.4).

Doses em falta ou atrasadas

Se a totalidade de uma dose planeada ou parte de uma dose planeada de Piasky for esquecida, a dose em falta ou o resto da dose planeada deve ser administrada o mais cedo possível antes do dia da dose seguinte planeada. A dose seguinte deve ser administrada no dia da administração regular prevista. Não tome duas doses nem administre mais do que a dose prescrita no mesmo dia para compensar uma dose em falta.

Modificações da dose

É necessária a modificação da dose de manutenção se o peso corporal do doente se alterar em 10% ou mais tornando-se consistentemente superior ou inferior a 100 kg durante o curso do tratamento (ver Tabela 1 para a dose recomendada). Consequentemente, o peso corporal do doente deve ser monitorizado periodicamente e numa base contínua, conforme apropriado.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em doentes com idade ≥ 65 anos, embora a experiência com crovalimab em doentes idosos em estudos clínicos seja limitada (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não se recomenda o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não se recomenda o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro. O crovalimab não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado a grave e não pode ser fornecida qualquer recomendação sobre a posologia (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não é necessário ajuste da dose de crovalimab em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos e peso corporal ≥ 40 kg. A segurança e eficácia de crovalimab em crianças com menos de 12 anos de idade e em crianças com peso corporal < 40 kg não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Piasky é administrado por perfusão intravenosa (primeira dose) e por injeção subcutânea (doses subsequentes).

Administração intravenosa

Piasky deve ser preparado para administração intravenosa utilizando técnica asséptica apropriada. Piasky deve ser diluído e administrado por um profissional de saúde sob a forma de uma perfusão intravenosa durante 60 minutos ± 10 minutos (1000 mg) ou 90 minutos ± 10 minutos (1500 mg). Piasky não deve ser administrado por injeção intravenosa rápida ou bólus.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

A perfusão de crovalimab pode ser retardada ou interrompida se o doente desenvolver uma reação relacionada com a perfusão. A perfusão deve ser imediatamente interrompida se o doente apresentar uma reação de hipersensibilidade grave (ver secção 4.4).

Administração subcutânea

Piasky tem de ser utilizado sem diluição e deve ser preparado empregando uma técnica asséptica adequada. Recomenda-se injetar Piasky no abdómen. No abdómen, os locais de injeção devem ser alternados em cada injeção. As injeções nunca devem ser administradas em sinais, cicatrizes ou áreas em que a pele esteja sensível, ferida, vermelha, áspera ou não intacta.

Administração pelo doente e/ou cuidador

Após formação adequada na técnica de injeção subcutânea, o doente pode autoadministrar Piasky ou o cuidador pode administrar Piasky sem supervisão de um profissional de saúde, se o médico assistente determinar que é apropriado.

No final do Folheto Informativo são dadas instruções completas para a administração de Piasky.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com infeção por *Neisseria meningitidis* não resolvida.
- Doentes que não estão atualmente vacinados contra a *Neisseria meningitidis*, a menos que recebam tratamento profilático com antibióticos adequados até 2 semanas após a vacinação (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Infeção meningocócica grave

Devido ao seu mecanismo de ação, a utilização de crovalimab pode aumentar a suscetibilidade do doente a infeções meningocócicas (septicemia e/ou meningite). Foram notificados casos de infeções meningocócicas/sepse graves ou fatais em doentes tratados com inibidores do complemento terminal, o que é um efeito de classe conhecido.

A infeção meningocócica pode tornar-se rapidamente fatal ou potencialmente fatal se não for reconhecida e tratada precocemente. Para reduzir o risco de infeção, todos os doentes têm de ser vacinados com uma vacina meningocócica tetravalente pelo menos 2 semanas antes de receberem a primeira dose de crovalimab. Se estiver indicado tratamento imediato com crovalimab num doente não vacinado, a vacina necessária deve ser administrada o mais cedo possível e os doentes devem receber antibióticos profiláticos desde o momento em que iniciam o tratamento com crovalimab até 2 semanas após a vacinação. As vacinas contra os serogrupos A, C, Y, W e B, quando disponíveis, são recomendadas para prevenir infeções com os serogrupos meningocócicos frequentemente patogénicos. Os doentes têm de manter a vacinação atualizada de acordo com as orientações locais atuais para a utilização da vacinação. Se o doente estiver a mudar de outro tratamento inibidor do complemento terminal, os médicos devem verificar se a vacinação meningocócica está de acordo com as orientações locais para a utilização da vacinação. A vacinação pode ativar ainda mais o sistema complemento. Como resultado, os doentes com doenças mediadas pelo complemento, incluindo HPN, podem sofrer um agravamento transitório dos sinais e sintomas da sua doença subjacente, tais como hemólise. Assim, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sintomas da doença após a vacinação recomendada.

A vacinação pode não ser suficiente para prevenir a infeção meningocócica. Deve considerar-se a utilização profilática de agentes antibacterianos com base nas orientações locais. Todos os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais precoces de infeção meningocócica, avaliados imediatamente caso se suspeite de infeção e tratados com antibióticos apropriados, se necessário. Os doentes devem ser informados sobre estes sinais e sintomas e sobre as medidas que devem tomar para procurar cuidados médicos imediatos. Os médicos devem discutir os benefícios e os riscos do tratamento com Piasky com os doentes e fornecer-lhes um guia do doente/cuidador e um cartão do doente (ver abaixo, “Materiais educacionais”). Conforme indicado nos lembretes anuais, os profissionais de saúde devem garantir que as vacinas dos doentes estão em dia.

Outras infeções sistémicas

Devido ao seu mecanismo de ação, o crovalimab deve ser administrado com precaução a doentes com infeções sistémicas ativas. Os doentes podem ter uma suscetibilidade aumentada a infeções, especialmente com *Neisseria* spp. e outras bactérias encapsuladas. As vacinas para a prevenção das infeções por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) devem ser administradas de acordo com as orientações locais.

Se as orientações locais determinarem a vacinação para a prevenção das infeções por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), esta deve ser efetuada pelo menos 2 semanas antes de receber a primeira dose de crovalimab. Se estiver indicado tratamento imediato com crovalimab num doente não vacinado, a vacina necessária deve ser administrada o mais rapidamente possível e os doentes devem receber antibióticos profiláticos desde o momento em que iniciam o tratamento com crovalimab até 2 semanas após a vacinação ou de acordo com o padrão local de tratamento, o que for mais longo.

Se Piasky for administrado a doentes com infeções sistémicas ativas, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de agravamento da infeção. Os doentes que tivessem tido qualquer infeção fúngica, viral ou bacteriana sistémica ativa nos 14 dias anteriores ao início do tratamento foram excluídos dos estudos clínicos com crovalimab.

Os doentes devem receber as informações do folheto informativo para aumentar a sua consciência para os sinais e sintomas de potenciais infeções graves.

Reações por imunocomplexos de tipo III

Ocorre formação de imunocomplexos em doentes que mudam de inibidores do complemento que se ligam a diferentes epitopos (ver secção 4.5). Em alguns doentes, a formação destes complexos pode resultar em reações de tipo III mediadas por imunocomplexos, também referidas como reações por imunocomplexos de tipo III. Os doentes que nunca foram tratados previamente com um inibidor do C5 ou os doentes em que o tratamento prévio com um inibidor do C5 foi eliminado do organismo (isto é, passaram pelo menos 5,5 semividas do tratamento anterior desde a última dose) não estão em risco de reações por imunocomplexos de tipo III. Estudos clínicos com crovalimab notificaram acontecimentos adversos de reações de tipo III mediadas por imunocomplexos (ver secção 4.8).

Os sinais e sintomas de reações por imunocomplexos de tipo III observados em estudos clínicos foram artralgia e outras afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos, erupção cutânea e outras perturbações cutâneas e subcutâneas, pirexia, astenia/fadiga, perturbações gastrointestinais, cefaleias e neuropatia axonal. As reações por imunocomplexos de tipo III podem também manifestar-se como anomalias renais; no entanto, isto não foi observado durante os estudos clínicos com crovalimab.

Com base no tempo decorrido até ao início das reações por imunocomplexos de tipo III observadas em estudos clínicos, recomenda-se que os doentes sejam monitorizados durante os primeiros 30 dias após a mudança de eculizumab ou ravulizumab para crovalimab (ou vice-versa) para deteção da ocorrência dos sintomas de reações por imunocomplexos de tipo III. Em caso de reações por imunocomplexos de tipo III ligeiras ou moderadas, pode ser considerada a administração de tratamento sintomático (por exemplo, corticosteroides tópicos, anti-histamínicos, antipiréticos e/ou analgésicos). Para reações graves, a terapêutica com corticosteroides orais ou parentéricos pode ser iniciada e ajustada conforme indicado clinicamente.

Reações relacionadas com a perfusão e a injeção

A administração de crovalimab pode provocar reações relacionadas com a perfusão ou reações sistémicas relacionadas com a injeção, dependendo da via de administração. Estas podem incluir reações alérgicas ou de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia), mas também uma série de outros sintomas, tais como cefaleias ou dores musculares.

No caso de uma reação grave relacionada com a perfusão, após administração intravenosa de Piasky, o tratamento deve ser interrompido e deve ser administrada terapêutica médica adequada. No caso de ocorrer uma reação grave relacionada com a injeção após administração subcutânea ou qualquer incidência de reação alérgica grave após administração intravenosa ou subcutânea, os doentes/cuidadores/cuidadores devem procurar assistência médica imediata e deve ser administrada terapêutica médica apropriada. Os doentes devem confirmar com o seu profissional de saúde se o tratamento com Piasky pode ser continuado.

Hemólise grave após interrupção do tratamento em doentes com HPN

Em caso de interrupção de Piasky, os doentes que não mudam para outro tratamento para HPN devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais e sintomas de hemólise intravascular grave, identificados por níveis elevados de lactato desidrogenase (LDH), juntamente com uma diminuição súbita do tamanho do clone de HPN ou hemoglobina, ou o reaparecimento de sintomas, tais como fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, falta de ar (dispneia), acontecimentos vasculares adversos

graves (incluindo trombose), disfagia ou disfunção erétil. Se ocorrerem sinais e sintomas de hemólise após a descontinuação, incluindo LDH elevado, considerar reiniciar o tratamento adequado.

Imunogenicidade conducente a perda de exposição e eficácia

Os doentes podem desenvolver anticorpos antifármaco (AAF) que podem interferir com a exposição ao crovalimab. O desenvolvimento de AAF pode levar à perda de exposição ao crovalimab, o que pode, subsequentemente, resultar na perda de eficácia do crovalimab. Em estudos clínicos, foi observada perda de eficácia e perda de exposição resultante do desenvolvimento de AAF em doentes tratados com crovalimab. Os doentes devem ser monitorizados por rotina para deteção de sinais clínicos de perda de exposição e eficácia, incluindo hemólise intravascular grave. No caso de hemólise intravascular grave persistente, apesar da adesão ao tratamento com crovalimab, os doentes devem ser prontamente avaliados para avaliar a etiologia e deve ser considerada a possibilidade de desenvolvimento de AAF que leva a perda de exposição e eficácia. Deve ser feita uma avaliação dos benefícios relativamente aos riscos da continuação de crovalimab e deve ser considerada a mudança para uma terapêutica alternativa. Os doentes/cuidadores devem ser aconselhados a procurar assistência médica imediata se o doente desenvolver sinais de agravamento da HPN. Ver secções 4.8 e 5.1.

Materiais educacionais

Todos os profissionais de saúde que se prevê que prescrevam, utilizem ou supervisionem a administração de Piasky devem garantir que receberam e estão familiarizados com o guia para profissionais de saúde. Os profissionais de saúde receberão um lembrete anual para garantir que as vacinas dos doentes estão em dia. Os prescritores devem explicar e discutir os benefícios e riscos da terapêutica com Piasky com o doente e/ou os seus cuidadores e garantir que é fornecido o guia do doente/cuidador e o cartão do doente.

Os profissionais de saúde devem instruir os doentes e/ou os seus cuidadores a trazer sempre consigo o cartão do doente com informações sobre os principais sinais e sintomas de infeções meningocócicas e reações alérgicas graves, e a procurar cuidados médicos urgentes se apresentarem sintomas de infeções meningocócicas e/ou reações alérgicas graves.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O crovalimab e outros inibidores C5 ligam-se a diferentes epitopos no C5, de modo que podem formar-se imunocomplexos compostos por anticorpos ligados por C5, quando ambos estão presentes na circulação. Estes imunocomplexos, também referidos como complexos fármaco-alvo-fármaco (CFAF), podem incluir uma ou mais unidades de C5 ligadas tanto ao crovalimab como a outro inibidor do C5 e espera-se que sejam eliminados no espaço de aproximadamente 8 semanas (no caso do eculizumab). Os imunocomplexos podem ser eliminados após uma maior duração no caso de mudança de inibidores do C5 com uma semivida prolongada, como o ravulizumab. Em alguns doentes, a formação destes complexos resulta em reações por imunocomplexos de tipo III (ver secções 4.4 e 4.8). Nos doentes que mudam de outra terapêutica com inibidores do C5, observa-se um aumento transitório da depuração devido à formação de imunocomplexos, conduzindo a uma eliminação mais rápida do crovalimab. No entanto, este aumento transitório da depuração não é clinicamente relevante e não requer ajuste da dose em doentes que mudam de outro inibidor do C5.

Não foram realizados estudos de interação específicos.

Não se espera que o crovalimab mostre interações farmacocinéticas com outros medicamentos que interferem com as enzimas do citocromo P450 (CYP) metabolizadoras, uma vez que as vias de depuração das imunoglobulinas G (IgG) são distintas das de moléculas pequenas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não há dados provenientes da utilização de crovalimab em mulheres grávidas.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Sabe-se que a IgG humana atravessa a placenta após o primeiro trimestre de gravidez. Com base no seu mecanismo de ação, o crovalimab pode potencialmente causar inibição do complemento terminal na circulação fetal.

Assim, o uso de Piasky pode ser considerado em mulheres grávidas se a condição clínica da mulher requerer tratamento com crovalimab.

Amamentação

Desconhece-se se o crovalimab é excretado no leite materno humano. Sabe-se que a IgG1 humana é excretada no leite humano. Não pode ser excluído um risco para a criança lactante.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com Piasky, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mãe.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre o efeito do crovalimab na fertilidade humana. Os dados em animais de estudos de toxicidade de dose repetida não revelaram qualquer efeito nos órgãos reprodutores masculinos ou femininos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Piasky sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes observadas foram reação de tipo III mediada por imunocomplexos (18,9%) em doentes que mudaram do tratamento com outro inibidor do C5 para crovalimab, infeção das vias respiratórias superiores (18,6%), pirexia (13,5%), cefaleia (10,9%) e reação relacionada com a perfusão (10,2%). As reações adversas graves mais frequentes observadas foram reação de tipo III mediada por imunocomplexos (4,0%) em doentes que mudaram do tratamento com outro inibidor do C5 para crovalimab e pneumonia (1,5%).

Os resultados de segurança dos 44 doentes no estudo COMPOSER em que a duração mediana do tratamento foi de 4,69 anos (intervalo: 0,4 - 6,3 anos) não revelaram quaisquer preocupações de segurança adicionais associadas à utilização de crovalimab a longo prazo.

Lista tabelada de reações adversas

A segurança do crovalimab em doentes com HPN foi avaliada em três estudos de Fase III, COMMODE 2 (BO42162), COMMODE 3 (YO42311) e COMMODE 1 (BO42161) e um estudo de Fase I/II (COMPOSER, BP39144).

A Tabela 2 lista as reações adversas que foram notificadas em associação com o uso de crovalimab numa análise agrupada de 393 doentes envolvidos nos estudos de Fase III, salvo indicação em

contrário. A duração mediana do tratamento para o crovalimab, com base na análise agrupada de 393 doentes, foi de 64 semanas (intervalo: 0,1 - 136,4 semanas).

As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa baseia-se na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$). Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Resumo das reações adversas ocorridas em doentes tratados com Piasky

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas (MedDRA)	Categoria da frequência
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores	Muito frequentes
	Pneumonia	Frequentes
	Infeção das vias respiratórias	
	Infeção do trato urinário	
	Nasofaringite	
	Sepsia	Pouco frequentes
	Choque séptico	
	Bacteremia	
	Pielonefrite	
Doenças do sistema imunitário	Reação mediada por complexo imune de tipo III	Muito frequentes
	Hipersensibilidade	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequentes
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal	Frequentes
	Diarreia	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Muito frequentes
	Astenia	Frequentes
	Fadiga	
	Reação no local da injeção	Pouco frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reação relacionada com a perfusão	Muito frequentes
	Reação relacionada com a injeção	Frequentes

*A reação de tipo III mediada por imunocomplexos (também referida como reação por imunocomplexos de tipo III) é limitada a doentes que mudam de outro inibidor do C5 para crovalimab ou de crovalimab para outro inibidor do C5. A frequência de reações por imunocomplexos de tipo III é notificada para um subconjunto de doentes N = 201 que mudaram do tratamento com outro inibidor do C5 para crovalimab, com as taxas de incidência a serem calculadas utilizando estes doentes N = 201 como denominador. Consulte abaixo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações por imunocomplexos de tipo III (ver secções 4.4 e 4.5)

Nos estudos de Fase III, 19,4% (39 em 201) dos doentes que mudaram do tratamento com eculizumab ou ravulizumab para crovalimab tiveram uma reação por imunocomplexos de tipo III (notificada como reação de tipo III mediada por imunocomplexos). Destes 39 doentes, 2 doentes tiveram uma segunda reação por imunocomplexos de tipo III após a interrupção do tratamento com crovalimab e a mudança para ravulizumab. Os sinais e sintomas mais frequentes notificados foram artralgia e erupção cutânea; outros sintomas notificados incluem pirexia, cefaleia, mialgia, dor abdominal, astenia/fadiga e neuropatia axonal. O tempo médio até ao início de uma reação por imunocomplexos de tipo III em doentes que mudaram do tratamento com eculizumab ou ravulizumab para crovalimab foi de 1,6 semanas (intervalo: 0,7 - 4,4 semanas), com 5,1% dos doentes (2 em 39) a manifestarem uma reação por imunocomplexos de tipo III com um tempo até ao início dos sintomas que excedeu as 4 semanas. A maioria dos casos de reação por imunocomplexos de tipo III foram transitórios com uma duração mediana de 1,7 semanas (intervalo de 0,4 - 34,1 semanas). A maioria dos doentes teve um acontecimento de Grau 1 ou 2 (23 em 39 doentes), com acontecimentos de Grau 3 afetando 8% (16 em 39) dos doentes tratados com crovalimab que mudaram de eculizumab ou ravulizumab. A maioria dos acontecimentos resolveu-se sem alteração no tratamento do estudo com crovalimab.

No estudo COMPOSER, entre os 26 doentes que mudaram de eculizumab para crovalimab, 2 doentes notificaram cada 1 acontecimento adverso de reação por imunocomplexos de tipo III. Estes acontecimentos foram ligeiros/moderados e não graves. Um doente adicional desenvolveu uma reação por imunocomplexos de tipo III ligeira após a interrupção do tratamento com crovalimab e mudança para um inibidor do C5 diferente.

Imunogenicidade

Em dois estudos de Fase III aleatorizados (COMMODORE 1 e COMMODORE 2) e num estudo de Fase III de braço único (COMMODORE 3), o estado de AAF foi avaliável em 392 doentes. Destes 392 doentes, 118 (30,1%) foram positivos para AAF. Não foram observadas diferenças nas taxas de reações adversas tipicamente associadas à imunogenicidade (tais como reações relacionadas com a perfusão, reações no local da injeção ou hipersensibilidade) entre doentes positivos para AAF e negativos para AAF (ver secção 5.1).

Imunogenicidade conducente a perda de exposição e eficácia

Os doentes podem desenvolver AAF que podem interferir com a exposição ao crovalimab. Dos 392 doentes avaliados quanto ao estado de AAF, foi observada perda parcial ou completa da exposição associada ao início de AAF em 23 doentes (5,9%); entre estes, 17 (4,3%) tiveram uma perda de atividade farmacológica que coincidiu com uma perda de exposição e com uma perda de eficácia, manifestada como perda sustentada do controlo de hemólise em 7 doentes (1,8%).

Em caso de sinais clínicos de perda de eficácia, deve ser efetuada uma avaliação imediata por um profissional de saúde (ver secção 4.4).

Reações relacionadas com a perfusão e a injeção

Nos estudos de Fase III, 10,2% dos doentes tratados com crovalimab tiveram uma reação relacionada com a perfusão. Os sinais e sintomas mais frequentes notificados foram cefaleias (7,1%), erupção cutânea (0,8%), tonturas (0,8%), dor abdominal (0,5%), eritema (0,5%), náuseas (0,5%), pirexia (0,5%) e parestesia (0,3%). Todos os acontecimentos notificados foram de Grau 1-2.

Nos estudos de Fase III, 8,4% dos doentes que foram tratados com crovalimab tiveram uma reação relacionada com a injeção. Os sinais e sintomas mais frequentes notificados foram cefaleias (2,5%), eritema no local da injeção (1,0%), dor no local da injeção (1,0%) e erupção cutânea no local da injeção (1,0%). A maioria dos acontecimentos foi de Grau 1-2.

Infeções por bactérias encapsuladas

Com base no seu mecanismo de ação, o uso do crovalimab pode potencialmente aumentar o risco de infeções, particularmente infeções causadas por bactérias encapsuladas incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipos A, C, W, Y e B, e *Haemophilus influenzae* (ver secção 4.4).

Nos estudos de Fase III, as infeções por bactérias encapsuladas que foram notificadas foram *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (não especificada de outro modo), *Haemophilus influenzae* e *Neisseria subflava*, a última das quais provocou um acontecimento adverso de bacteremia num doente.

População pediátrica

Em 12 doentes pediátricos com HPN e peso corporal ≥ 40 kg (com idades compreendidas entre os 13 e os 17 anos) incluídos nos estudos COMMODORE 1, COMMODORE 2 e COMMODORE 3, o perfil de segurança pareceu semelhante ao observado em doentes adultos com HPN. As reações adversas associadas ao crovalimab que foram notificadas em doentes pediátricos com HPN são infeções das vias respiratórias superiores (16,7%), infeção do trato urinário (16,7%), fadiga (16,7%), pirexia (16,7%), cefaleias, reações relacionadas com a perfusão (8,3%) e reações relacionadas com a injeção (8,3%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e deve instituir-se um tratamento sintomático apropriado.

5 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores, inibidores do complemento, código ATC: L04AJ07

Mecanismo de ação

O crovalimab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante baseado na imunoglobulina G1 (IgG1) que se liga especificamente com elevada afinidade ao componente 5 (C5) do sistema complemento, inibindo a sua clivagem em C5a e C5b e impedindo assim a formação do complexo de ataque de membrana (MAC). O crovalimab causa inibição da atividade do complemento terminal. Em doentes com HPN, o crovalimab inibe a hemólise intravascular mediada pelo complemento terminal.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos com doentes com HPN, foi observada uma inibição dependente da concentração da atividade do complemento terminal após o tratamento com crovalimab. A inibição da atividade do complemento terminal (CH50 medida por Imunoensaio Lipossómico [LIA]) foi atingida imediatamente no final da perfusão inicial de crovalimab e manteve-se geralmente durante o tratamento com crovalimab. Da mesma forma, as concentrações médias de C5 livre diminuíram para níveis baixos ($< 0,0001$ g/l) em comparação com os valores da *baseline* e permaneceram baixas durante o período de tratamento.

Os níveis de C5 e CH50 livres foram semelhantes entre doentes pediátricos e adultos tratados com crovalimab.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia do crovalimab em doentes com HPN foram avaliadas num estudo de Fase III de não inferioridade (COMMODORE 2, BO42162) e apoiadas por evidências clínicas de dois estudos adicionais de Fase III (COMMODORE 3, YO42311 e COMMODORE 1, BO42161).

Em todos os estudos de Fase III, era exigido que os doentes estivessem vacinados contra a *Neisseria meningitidis*, quer nos 3 anos antes do início do tratamento, quer nos 7 dias após o início do tratamento com crovalimab. Os doentes vacinados nas 2 semanas anteriores ao início do tratamento com crovalimab ou após o início do tratamento do estudo receberam antibióticos profiláticos adequados desde o início do tratamento com Piasky até pelo menos 2 semanas após a vacinação (ver secção 4.4 relativamente às advertências e precauções relacionadas com a infeção meningocócica grave). Foram excluídos doentes com história de infeção por *Neisseria meningitidis* nos 6 meses anteriores à seleção e até à primeira administração do medicamento experimental.

Os doentes foram também excluídos se tivessem antecedentes de transplante alogénico de medula óssea.

O crovalimab foi administrado em estudos de Fase III de acordo com a dose recomendada descrita na secção 4.2. Com base na avaliação dos investigadores, foram permitidas doses de resgate de 340 mg de crovalimab administradas por via intravenosa se um doente demonstrasse sinais e sintomas de HPN; contudo, estes estudos não foram concebidos para avaliar o impacto da dose de emergência na eficácia do crovalimab. O eculizumab foi administrado de acordo com as informações de prescrição locais ou, num país sem acesso ao eculizumab comercial (COMMODORE 2), eculizumab 600 mg foi administrado por via intravenosa uma vez por semana durante as primeiras 4 semanas, seguido de 900 mg a cada 2 semanas a partir desse momento. Não foram permitidas doses de resgate de eculizumab no estudo.

Os estudos de Fase III consistiram num período de tratamento primário de 24 semanas, após o qual os doentes tiveram a opção de continuar/mudar para crovalimab num período de extensão.

Estudo em doentes com HPN não sujeitos a terapêutica prévia com inibidores do complemento

COMMODORE 2 (Estudo BO42162)

COMMODORE 2 foi um estudo clínico multicêntrico, de Fase III, aleatorizado, aberto e controlado por substância ativa, concebido para avaliar a eficácia e a segurança do crovalimab comparado com eculizumab em doentes com HPN que não foram tratados previamente com um inibidor do complemento. 204 doentes (peso corporal ≥ 40 kg) foram aleatorizados numa proporção 2:1 para receber crovalimab ($n = 135$) ou eculizumab ($n = 69$). O estudo inscreveu adicionalmente 6 doentes pediátricos (com < 18 anos e peso corporal ≥ 40 kg) num braço descritivo para receber crovalimab (ver secção 5.1). Os doentes elegíveis tinham uma elevada atividade da doença na seleção, demonstrada pelo nível de LDH $\geq 2 \times$ o limite superior do normal (LSN) e pela presença de um ou mais sinais ou sintomas relacionados com HPN nos últimos 3 meses: fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, falta de ar (dispneia), anemia (hemoglobina < 10 g/dl), história de um acontecimento vascular adverso grave (incluindo trombose), disfagia ou disfunção erétil; ou por história de transfusão de eritrócitos compactados devido a HPN.

A aleatorização foi estratificada pelo valor de LDH mais recente (≥ 2 a $\leq 4 \times$ o LSN, ou $> 4 \times$ o LSN) e pela história de transfusões (0, > 0 a ≤ 6 , ou > 6 unidades de eritrócitos compactados administradas nos 6 meses anteriores à aleatorização); as respetivas categorias de estratificação foram equilibradas nos braços de tratamento.

As características demográficas e de *baseline* da população do estudo aleatorizada foram, de um modo geral, equilibradas entre os braços de tratamento e são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: Características demográficas e de *baseline* do COMMODORE 2 (população aleatorizada)

Parâmetros	Crovalimab (N = 135)	Eculizumab (N = 69)
Idade (anos) aquando do diagnóstico de HPN Média (DP) Mediana (Intervalo)	35,8 (15,5) 31,0 (11,5-74,7)	37,4 (16,4) 32,1 (11,2-76,8)
Idade (anos) na primeira administração do tratamento do estudo* Média (DP) Mediana (Intervalo) < 18 anos (n, %) 18-64 anos (n, %) ≥ 65 anos (n, %)	40,5 (15,2) 36,0 (18-76) 0 122 (90,4 %) 13 (9,6 %)	41,9 (16,0) 38,0 (17-78) 2 (2,9 %) 58 (84,1 %) 9 (13,0 %)
Peso 40 – < 100 kg (n, %) ≥ 100 kg (n, %)	131 (97,0 %) 4 (3,0 %)	66 (95,7 %) 3 (4,3 %)
Sexo Masculino, (n, %) Feminino, (n, %)	77 (57,0 %) 58 (43,0 %)	35 (50,7 %) 34 (49,3 %)
Níveis de LDH na <i>baseline</i> (x ULN) Mediana (Intervalo)	7,0 (2,0-16,3)	7,7 (2,0-20,3)
História de transfusões de eritrócitos compactados nos 12 meses anteriores à seleção Sim (n, %)	103 (77,4 %)	50 (73,5 %)
Unidades de eritrócitos compactados transfundidos nos 12 meses anteriores à seleção Mediana (Intervalo)	3,8 (0-43,5)	3,0 (0-41,0)
Tamanho total do clone HPN em granulócitos (%) Mediana (Intervalo)	91,4 (5,8-100)	93,6 (6,8-99,9)
Tamanho total do clone HPN em monócitos (%) Mediana (Intervalo)	90,9 (42,5-99,9)	95,1 (41,5-99,9)
Tamanho total dos clones HPN em eritrócitos (%) Mediana (Intervalo)	25,3 (3,5-96,0)	44,6 (0,1-88,9)
Níveis de <i>baseline</i> de hemoglobina (g/l) Mediana (IIQ)	85,0 (77,0-93,0)	87,0 (81,0-97,0)
História de anemia aplástica Sim (n, %)	53 (39,3 %)	26 (37,7 %)
História de síndrome mielodisplásica Sim (n, %)	6 (4,4 %)	6 (8,7 %)
História de acontecimentos vasculares adversos <i>major</i> Sim (n, %)	21 (15,6 %)	10 (14,5 %)
Medicamentos na <i>baseline</i> ** Anticoagulantes (n, %) Esteroides (n, %) Terapêutica imunossupressora (n, %)	35 (25,9 %) 46 (34,1 %) 23 (17,0 %)	17 (24,6 %) 25 (36,2 %) 13 (18,8 %)

Parâmetros	Crovalimab (N = 135)	Eculizumab (N = 69)
Sinais ou sintomas relacionados com HPN nos 3 meses anteriores à seleção		
Dor abdominal	21 (15,6%)	11 (15,9%)
Anemia	109 (80,7%)	57 (82,6%)
Disfagia	8 (5,9%)	2 (2,9%)
Disfunção erétil	13 (9,6%)	4 (5,8%)
Fadiga	113 (83,7%)	63 (91,3%)
Hemoglobínúria	79 (58,5%)	45 (65,2%)
Acontecimentos vasculares adversos <i>major</i> (incluindo trombose)	9 (6,7%)	5 (7,2%)
Falta de ar (dispneia)	29 (21,5%)	14 (20,3%)

Nota: IQQ = intervalo interquartil.

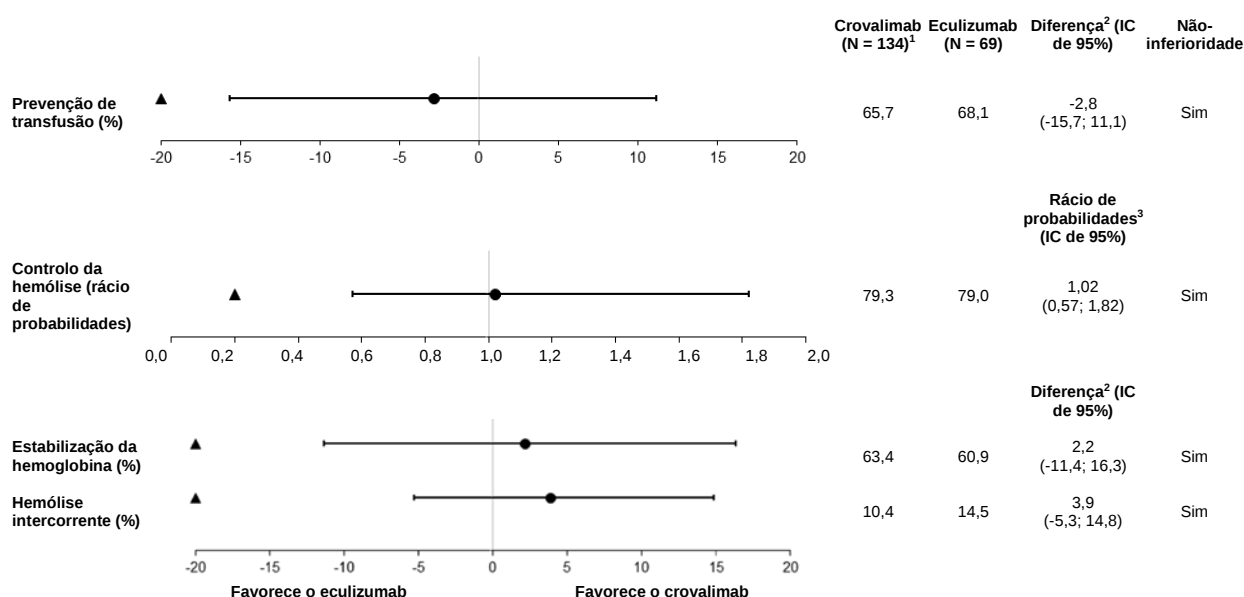
* Dois doentes adolescentes (ambos com 17 anos de idade) foram aleatorizados no braço de eculizumab antes da abertura do braço pediátrico descritivo separado. Ambos os doentes mudaram para crovalimab no período de extensão após completar o período de tratamento primário; um doente ainda tinha < 18 anos, enquanto o outro doente tinha completado 18 anos na altura do primeiro tratamento com crovalimab. Ver abaixo "População pediátrica"

** Inclui medicamentos que foram iniciados antes do início do tratamento do estudo e que foram interrompidos antes ou estavam em curso no momento do início do tratamento do estudo.

O objetivo principal do estudo foi avaliar a eficácia do crovalimab em comparação com o eculizumab, com base na avaliação de não-inferioridade (NI) dos seguintes parâmetros de avaliação (*endpoints*) coprimários: controlo da hemólise, medido pela proporção média de doentes com $LDH \leq 1,5 \times$ o LSN da semana 5 à semana 25; e a proporção de doentes que atingiram a prevenção da transfusão, definida como doentes sem transfusão de eritrócitos compactados, desde a *baseline* até à semana 25. Os *endpoints* secundários de eficácia incluíram a proporção de doentes com hemólise intercorrente, a proporção de doentes com hemoglobina estabilizada e alterações na fadiga (medidas pela escala de fadiga FACIT [Avaliação Funcional de Terapêutica de Doença Crónica]-Fatigue) desde o início até à semana 25.

O crovalimab não foi inferior ao eculizumab tanto para os *endpoints* coprimários de controlo da hemólise e prevenção de transfusões como para os *endpoints* secundários da estabilização da hemoglobina e da hemólise intercorrente (Figura 1). A Figura 2 mostra a proporção de doentes com $LDH \leq 1,5 \times$ LSN desde a *baseline* até à semana 25.

Figura 1: Resultados dos endpoints coprimários e secundários no (COMMODORE 2, população da análise primária)



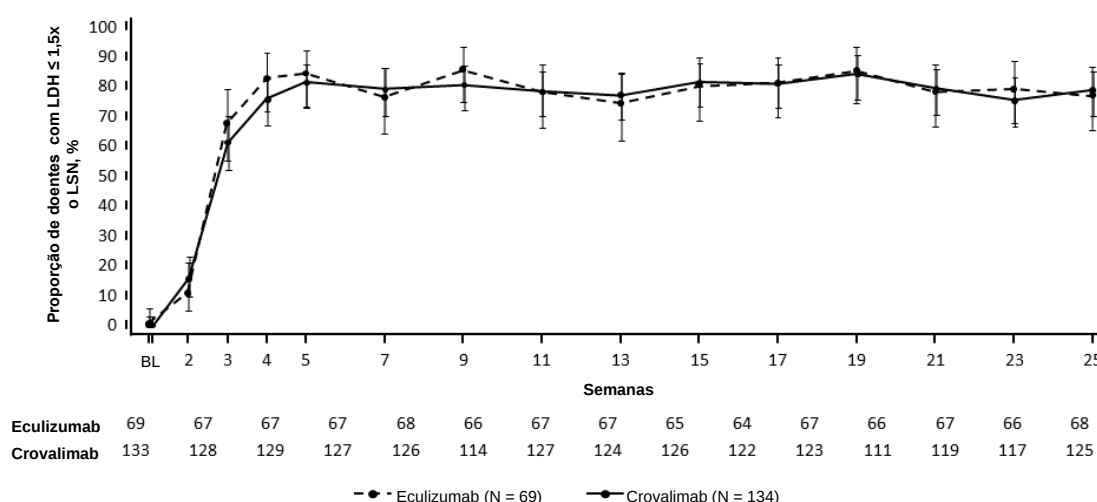
Nota: Os triângulos indicam as margens de não-inferioridade e os círculos indicam estimativas pontuais. IC = intervalo de confiança.

¹ Um doente aleatorizado para crovalimab não tinha LDH pós-baseline e não foi incluído na análise de eficácia primária.

² Para a prevenção das transfusões e a estabilização da hemoglobina, a diferença é calculada como uma diferença ponderada de crovalimab menos eculizumab. Para a hemólise intercorrente, a diferença é calculada como uma diferença ponderada de eculizumab menos crovalimab.

³ Rácio de probabilidades calculada como probabilidades para o crovalimab divididas pelas probabilidades para o eculizumab

Figura 2: Proporção de doentes com LDH $\leq 1,5 \times$ o LSN desde o valor da baseline até à semana 25, com IC de 95% (COMMODORE 2, população de análise primária)



Estudos em doentes com HPN sujeitos a terapêutica prévia com inibidores do complemento C5

COMMODORE 1 (Estudo BO42161) — doentes transitados de eculizumab aleatorizados

COMMODORE 1 foi um estudo clínico multicêntrico, de Fase III, aleatorizado, aberto e controlado por substância ativa, que avaliou a segurança, farmacodinâmica, farmacocinética e eficácia exploratória do crovalimab em doentes que mudaram de outra terapêutica inibidora do complemento

C5. O objetivo primário deste estudo foi avaliar a segurança (ver secção 4.8). Oitenta e nove doentes foram aleatorizados numa proporção 1:1 para receber crovalimab (n = 45) ou eculizumab (n = 44). Os doentes eram elegíveis para se inscreverem nos braços aleatorizados se mudassem de doses aprovadas de eculizumab e tivessem a hemólise controlada na seleção, definida pelo nível de LDH $\leq 1,5 \times$ o LSN. Os doentes eram excluídos se tivessem sofrido um acontecimento vascular adverso *major* nos 6 meses anteriores à primeira administração do medicamento experimental. A aleatorização foi estratificada segundo a história de transfusão do doente (se um doente recebeu uma transfusão de eritrócitos compactados nos 12 meses anteriores à aleatorização).

As características demográficas e de *baseline* da população do estudo aleatorizada foram equilibradas entre os braços de tratamento. O valor mediano do LDH na *baseline* foi de $1,01 \times$ o LSN (intervalo: 0,6-1,7) para o crovalimab e $0,96 \times$ o LSN (intervalo: 0,7-1,9) para o eculizumab. A proporção de doentes com história de transfusões nos 12 meses anteriores à seleção foi de 22,7% no braço de crovalimab e 25% no braço de eculizumab, com uma média (DP) de 1,6 (3,7) e 2,3 (5,4) unidades de eritrócitos compactados transfundidos nos braços de crovalimab e eculizumab, respetivamente. Os tamanhos do clone de HPN medianos (intervalo) na *baseline* para os eritrócitos, monócitos e granulócitos totais para o braço de crovalimab vs. os braços de eculizumab são os seguintes: 44,6% (2,6 - 100) vs. 54,2% (1,3 - 100), 88,6% (13,8 - 100) vs. 96,4% (7,6 - 99,9) e 88,1% (5,2 - 100), vs. 95,7% (7,9 - 99,9), respetivamente.

Dos 89 doentes aleatorizados, a eficácia foi avaliada de forma exploratória em 76 (n = 39 para o crovalimab e n = 37 para o eculizumab) que foram inscritos pelo menos 24 semanas antes da data limite para a análise primária. Globalmente, os resultados dos *endpoints* de eficácia exploratória mostraram que os doentes que mudaram para o crovalimab a partir de eculizumab mantiveram o controlo da doença. A proporção média de doentes que mantiveram o controlo da hemólise desde o início até à semana 25 foi de 92,9% [IC de 95%: 86,6; 96,4] para doentes aleatorizados para crovalimab e de 93,7% [IC de 95%: 87,3; 97,0] para doentes aleatorizados para eculizumab. Observou-se a prevenção da transfusão em 79,5% [IC de 95%: 63,1; 90,1] dos doentes aleatorizados para crovalimab e 78,4% [IC de 95%: 61,3; 89,6] dos doentes aleatorizados para eculizumab.

COMMODORE 1 (Estudo BO42161) e COMMODORE 2 (Estudo BO42162) — doentes transitados clinicamente estáveis

Foram notificados dados de suporte em doentes transitados de eculizumab clinicamente estáveis provenientes de doentes no COMMODORE 1 (25 doentes avaliáveis quanto à eficácia) e no COMMODORE 2 (29 doentes avaliáveis quanto à eficácia) que tinham sido tratados com eculizumab durante pelo menos 24 semanas no período de tratamento primário e tinham LDH $\leq 1,5 \times$ LSN na *baseline* da transição para crovalimab.

A eficácia foi avaliada nos doentes que tinham pelo menos 24 semanas de exposição ao crovalimab (ou que descontinuaram antes de terem alcançado 24 semanas de tratamento). A proporção média de doentes transitados clinicamente estáveis que mantinham um controlo da hemólise desde a *baseline* da transição até à Semana 25 da transição no COMMODORE 1 e no COMMODORE 2 foi de 98,7% [IC de 95%: 96,2; 99,5] e 95,3% [IC de 95%: 89,5; 97,9], respetivamente. Foi observada prevenção de transfusões em 80,0% [IC de 95%: 58,70; 92,39] e 86,2% [IC de 95%: 67,43; 95,49] dos doentes transitados clinicamente estáveis, respetivamente. Estes resultados em doentes transitados de eculizumab clinicamente estáveis foram consistentes com os resultados em doentes transitados de eculizumab aleatorizados durante o período de tratamento primário do COMMODORE 1.

Adicionalmente, no braço não aleatorizado do COMMODORE 1, dos 19 doentes clinicamente estáveis que transitaram de ravulizumab, 95,8% [IC de 95%: 89,11; 98,43] mantiveram o controlo da hemólise e 57,9% [IC de 95%: 33,97; 78,88] atingiram a prevenção da transfusão desde a *baseline* até à Semana 25.

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe o potencial de resposta imunitária ao crovalimab.

Os resultados do ensaio de imunogenicidade são altamente dependentes de vários fatores, incluindo a sensibilidade e especificidade do ensaio, a metodologia do ensaio, o manuseamento das amostras, o momento da colheita das amostras, os medicamentos concomitantes e a doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra o crovalimab com a incidência de anticorpos contra outros medicamentos pode induzir em erro.

No estudo de Fase III COMMODORE 2, foram observados anticorpos antifármaco (AAF) emergentes do tratamento em 35,0% (49/140) dos doentes não sujeitos a terapêutica prévia que receberam crovalimab e em 38,2% (26/68) dos doentes que mudaram do tratamento com outro inibidor do C5 para crovalimab. O tempo mediano até ao desenvolvimento dos primeiros AAF pós-*baseline* foi de 16,1 semanas (intervalo: 1,1 a 72,3 semanas) e 16,6 semanas (intervalo: 2,1 a 36,3 semanas) nos doentes não sujeitos a terapêutica prévia e nos doentes que foram previamente tratados com outro inibidor do C5, respetivamente. Nos estudos de Fase III, a incidência de AAF emergentes do tratamento foi de 35,1% (67 doentes em 191) e 25,4% (51 doentes em 201) em doentes não sujeitos a terapêutica prévia e doentes que mudaram do tratamento com outro inibidor do C5 para o crovalimab, respetivamente.

Nos estudos de Fase III, os cursos temporais da concentração mediana nos doentes positivos para AAF foram ligeiramente inferiores em comparação com os doentes negativos para AAF. Apesar deste efeito, as concentrações permaneceram acima de 100 µg/ml (limiar para inibição completa do complemento terminal) em mais de 80% dos doentes positivos para AAF. A presença de AAF não foi associada a um impacto clinicamente significativo na farmacocinética, farmacodinâmica e eficácia na maioria dos doentes. No entanto, dos 392 doentes avaliados quanto ao estado de AAF, foi observada perda parcial ou completa da exposição associada ao início de AAF em 23 doentes (5,9%); entre estes, 17 (4,3%) doentes positivos para AAF registaram uma perda de atividade farmacológica (com base no CH50 ou no C5 livre) coincidindo com uma perda de exposição, e perda de eficácia manifestada como perda sustentada do controlo de hemólise em 7 doentes (1,8%). Não houve evidências de impacto clínico do estado de AAF no perfil de segurança de Piasky (ver secções 4.4 e 4.8).

População pediátrica

Dez doentes pediátricos (com peso corporal ≥ 40 kg) tratados com crovalimab no COMMODORE 2 (n = 7; 13-17 anos de idade) e COMMODORE 3 (n = 3; 15-17 anos de idade) foram avaliados quanto à eficácia.

Nove doentes não tinham sido sujeitos a terapêutica prévia e 1 doente mudou de eculizumab para crovalimab no período de extensão. Todos os doentes pediátricos receberam a mesma dose que os doentes adultos com base no peso corporal. Todos os 9 doentes não sujeitos a terapêutica prévia atingiram o controlo da hemólise (definido como $LDH \leq 1,5 \times o\ LSN$) na semana 4 e este foi mantido em 7 doentes em cada visita desde o início até à semana 25; o doente que mudou de eculizumab para crovalimab manteve o controlo da hemólise durante 24 semanas de tratamento no período de extensão. Sete dos 10 doentes pediátricos alcançaram a prevenção das transfusões e a estabilização da hemoglobina e nenhum doente teve um acontecimento de hemólise intercorrente durante o período de tratamento de 24 semanas.

Globalmente, o efeito do tratamento com crovalimab em doentes pediátricos com HPN foi semelhante ao observado em doentes adultos com HPN.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Piasky em um ou mais subgrupos da população pediátrica com HPN (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do crovalimab foi caracterizada tanto em voluntários saudáveis como em doentes com HPN. A farmacocinética foi caracterizada utilizando métodos de análise farmacocinética de efeitos mistos não lineares, com base numa base de dados agregada composta por 9 voluntários saudáveis e 210 e 211 doentes não sujeitos a terapêutica prévia de tratamento e doentes que mudaram do tratamento anterior com outro inibidor do C5 para crovalimab, respetivamente.

O curso temporal da concentração do crovalimab é melhor descrito utilizando um modelo aberto de dois compartimentos com eliminação de primeira ordem e uma constante de absorção subcutânea de primeira ordem. Para descrever o aumento transitório da depuração devido à formação de imunocomplexos observados em doentes que mudaram do tratamento com outro inibidor do C5 para o crovalimab, foi adicionado um parâmetro adicional de depuração variável no tempo, que diminui exponencialmente com o tempo. No estado estacionário, espera-se que a exposição seja semelhante entre os doentes não sujeitos a terapêutica prévia e os doentes que mudam de terapêutica.

Absorção

A constante da taxa de absorção foi estimada em 0,126 dias⁻¹ [CV%: 38,3]. Após administração subcutânea, a biodisponibilidade foi estimada em 83,0% [CV%: 116].

Distribuição

O volume de distribuição central foi estimado em 3,23 L [CV%: 22,4] e o volume de distribuição periférico foi estimado em 2,32 L [CV%: 70,6].

O pequeno volume de distribuição indica que é provável que o crovalimab seja distribuído principalmente no soro e/ou em tecidos ricos em vascularidade.

Biotransformação

O metabolismo do crovalimab não foi diretamente estudado. Os anticorpos IgG são principalmente catabolizados por proteólise lisossomal e depois eliminados ou reutilizados pelo organismo.

Eliminação

A depuração foi estimada em 0,0791 L/dia [CV%: 20,6]. A semivida terminal do crovalimab foi estimada em 53,1 dias [CV%: 39,9], a qual é mais longa quando comparada com outros anticorpos IgG humanizados. Esta semivida longa é consistente com as propriedades de reciclagem do crovalimab.

Populações especiais

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com crovalimab em populações especiais. O peso corporal mostrou ser uma covariante significativa, com as depurações e os volumes de distribuição a aumentarem e a exposição ao crovalimab a diminuir à medida que o peso corporal aumenta. Portanto, a posologia de crovalimab baseia-se no peso corporal do doente (ver secção 4.2).

Após a inclusão do peso corporal no modelo, as análises de farmacocinética populacional em doentes com HPN mostraram que a idade (13-85 anos) e o sexo não influenciaram significativamente a farmacocinética do crovalimab. Não é necessário qualquer ajuste adicional da dose.

A raça/etnia também mostrou não ter impacto na farmacocinética do crovalimab; no entanto, os dados são limitados em doentes de raça negra e, portanto, não são considerados conclusivos nesta população.

Idosos

Não foram realizados estudos dedicados para investigar a farmacocinética do crovalimab em doentes com ≥ 65 anos de idade; contudo, 46 (10,9%) doentes idosos com HPN foram incluídos em estudos clínicos, incluindo 35 doentes com idade entre 65-74 anos, 10 doentes com idade entre 75-84 anos e 1 doente com idade ≥ 85 anos. Os dados obtidos em estudos clínicos com HPN indicam que a exposição em doentes com idade ≥ 65 anos é comparável à de doentes mais jovens noutros grupos etários; contudo, devido aos dados limitados em doentes com idade ≥ 85 anos, desconhece-se a farmacocinética do crovalimab nestes indivíduos.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos dedicados para investigar a farmacocinética do crovalimab em doentes com compromisso renal; contudo, os dados obtidos em estudos clínicos com HPN (62 [14,7%] doentes com compromisso renal ligeiro, 38 [9%] doentes com compromisso renal moderado e 4 [1%] doentes com compromisso renal grave) indicam que a exposição em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave é comparável à dos doentes sem compromisso renal. Contudo, os dados obtidos em estudos clínicos com HPN para doentes com compromisso renal grave são limitados.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos dedicados em doentes com compromisso hepático; no entanto, os dados obtidos em estudos clínicos com HPN indicam que a exposição em doentes com compromisso hepático ligeiro (46 [11%] classificados com base nos níveis de alanina aminotransferase) é comparável à dos doentes sem compromisso hepático. Os dados farmacocinéticos disponíveis em doentes com HPN com compromisso hepático moderado (0 [0%]) a grave (1 [0,23%]) são limitados, pelo que se desconhece o impacto do compromisso hepático moderado ou grave na farmacocinética do crovalimab, não podendo ser fornecidas quaisquer recomendações de dose (ver secção 4.2).

População pediátrica

Os dados obtidos em 12 doentes pediátricos (13-17 anos de idade) nos estudos clínicos com HPN indicam que a exposição em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos com um peso igual ou superior a 40 kg foi considerada comparável à dos doentes adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais relacionados com o tratamento com crovalimab em seres humanos, com base em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida (incluindo *endpoints* de segurança farmacológica) e toxicidade para a reprodução e desenvolvimento.

Genotoxicidade

Não foram realizados estudos específicos para estabelecer o potencial genotóxico do crovalimab. Não se espera que os anticorpos monoclonais interajam diretamente com o ADN ou outro material cromossómico.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos para estabelecer o potencial carcinogénico do crovalimab. A avaliação das evidências disponíveis relacionada com os efeitos farmacodinâmicos e os dados de toxicologia animal não indicam qualquer potencial carcinogénico do crovalimab.

Toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento

A administração repetida de crovalimab a macacas cynomolgus grávidas durante o período de gestação não induziu toxicidade materna e não afetou o resultado da gravidez. Não foram observados

efeitos na viabilidade, crescimento e desenvolvimento das crias durante o período pós-parto de 6 meses.

Fertilidade

Não foram observados efeitos nos órgãos reprodutores femininos ou masculinos em macacos cynomolgus após administração repetida de crovalimab durante um período máximo de 6 meses. Não foram realizados estudos de fertilidade separados em animais com crovalimab.

6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina
Ácido aspártico
Cloridrato de arginina
Poloxâmero 188
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

3 anos.

Antes da administração, os frascos para injetáveis fechados de Piasky poderão ser conservados fora do frigorífico à temperatura ambiente, se necessário, e depois devolvidos à refrigeração. Para desvios de temperatura fora do intervalo de 2 °C – 8 °C, o frasco para injetáveis fechado pode ser mantido à temperatura ambiente (até 30 °C) na respetiva embalagem exterior por um período cumulativo não superior a 7 dias. Elimine se conservado fora do frigorífico à temperatura ambiente por um período superior a 7 dias.

Solução diluída para perfusão intravenosa

Do ponto de vista microbiológico, exceto se o método de diluição eliminar o risco de contaminação microbiana, a solução diluída para perfusão intravenosa deve ser utilizada imediatamente. Se não for usada imediatamente, os tempos e as condições de armazenamento durante o uso são da responsabilidade do utilizador.

Se a solução diluída for preparada em condições assépticas controladas e validadas, o medicamento pode ser conservado no frigorífico entre 2 °C e 8 °C e à temperatura ambiente (até 30 °C). Na Tabela 4 são apresentadas as condições detalhadas de conservação da solução preparada para perfusão, dependendo do tipo de sacos para perfusão utilizados.

Tabela 4: Condições de conservação da solução para perfusão preparada usando condições assépticas

Sacos para perfusão	Condições de armazenamento
PO/PE/PP	Até 30 dias entre 2 °C e 8 °C, protegidos da luz, e até 24 horas à temperatura ambiente (até 30 °C), sob condições de luz ambiente. Proteger da luz solar direta.
PVC	Até 12 horas entre 2 °C e 8 °C, protegidos da luz, e até 12 horas à temperatura ambiente (até 30 °C), sob condições de luz ambiente. Proteger da luz solar direta.

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

Solução não diluída para injeção subcutânea

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e as condições de conservação anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não deverão ser superiores a 24 horas entre 2 °C e 8 °C, exceto se a preparação tiver ocorrido sob condições assépticas controladas e validadas.

Se Piasky for transferido do frasco para injetáveis para a seringa em condições assépticas controladas e validadas, o medicamento na seringa com tampa pode ser conservado no frigorífico entre 2 °C e 8 °C durante um máximo de 14 dias, protegido da luz, e à temperatura ambiente (até 30 °C) durante um período máximo de 24 horas, à luz ambiente.

A solução de Piasky deve ser protegida da luz solar direta.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco para injetáveis fechado

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Para as condições de conservação da solução diluída para perfusão intravenosa e da solução não diluída para injeção subcutânea, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Solução injetável/para perfusão num frasco para injetáveis de 2 ml de utilização única (vidro de tipo I) com uma rolha (borracha) e um selo (alumínio).

Cada caixa contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O frasco para injetáveis de Piasky destina-se apenas a uma única utilização.

Piasky é utilizado diluído para perfusão intravenosa ou não diluído para injeção subcutânea.

Piasky deve ser inspecionado visualmente para assegurar que não há partículas ou alteração de cor, antes da administração. Piasky é uma solução límpida a fortemente opalescente e quase incolor a amarelo-acastanhada. Piasky deve ser eliminado se o medicamento se apresentar turvo, com alteração de cor ou com partículas no interior.

Administração intravenosa

Piasky tem de ser preparado por um profissional de saúde utilizando técnica asséptica. A solução de Piasky tem de ser diluída numa solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) antes da administração. Tem de ser utilizado um filtro interno de 0,2 µm com o sistema de perfusão durante a administração.

Durante a administração intravenosa tem de ser utilizada uma linha de perfusão dedicada.

Diluição

1. Retire o volume necessário de Piasky do frasco para injetáveis (ver Tabela 5) utilizando uma seringa estéril e dilua no saco para perfusão. É necessário utilizar vários frascos para injetáveis para cumprir o volume necessário de Piasky a adicionar ao saco para perfusão. Elimine qualquer parte não utilizada restante no frasco para injetáveis.

A diluição de Piasky em sacos para perfusão contendo solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) para perfusão tem de situar-se no intervalo de 4-15 mg/ml (concentração final após diluição).

Podem ser utilizados sacos para perfusão intravenosa com um volume de 100 ml ou 250 ml.

Tabela 5: Exemplo de determinação do volume da dose

Dose (mg)	Concentração no saco (mg/ml)	Volume de Piasky em solução de cloreto de sódio a 0,9%* (ml)	Tamanho dos sacos para perfusão (ml)
1000	4	5,9	250
1500	6	8,8	250
1000	10	5,9	100
1500	15	8,8	100

*Cada frasco para injetáveis de 340 mg contém um volume de enchimento nominal de 2,0 ml

2. Misture suavemente o saco de perfusão invertendo lentamente o saco. Não agite.
3. Inspeccione o saco para perfusão para verificar se há partículas e elimine, caso existam.
4. É necessário lavar a linha de perfusão para assegurar a administração completa da dose.

Não foram observadas incompatibilidades entre Piasky e sacos de perfusão intravenosos com materiais em contacto com o produto feitos de cloreto de polivinilo (PVC), ou poliolefinas (PO), tais como polietileno (PE) e polipropileno (PP). Além disso, não foram observadas incompatibilidades com sistemas de perfusão ou auxiliares de perfusão com materiais em contacto com o produto fabricados em PVC, PE, poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), policarbonato (PC) ou politetrafluoretileno (PTFE).

Condições de conservação dos sacos para perfusão, ver secção 6.3.

Administração subcutânea

Piasky deve ser utilizado não diluído e deve ser preparado utilizando técnica asséptica. São necessárias uma seringa, uma agulha de transferência e uma agulha de injeção para retirar a solução de Piasky do frasco para injetáveis e injetá-la por via subcutânea.

Cada injeção tem um volume de 2 ml, correspondente a 340 mg. Para cada injeção deve ser utilizada uma seringa de 2 ml ou de 3 ml. Obtém-se uma dose de 680 mg efetuando duas injeções subcutâneas consecutivas de 340 mg. Obtém-se uma dose de 1020 mg efetuando três injeções subcutâneas consecutivas de 340 mg.

Seringa de 2 ml ou 3 ml

Critérios: seringa transparente de polipropileno ou de policarbonato com ponta *Luer-Lock* (caso não esteja disponível localmente, pode utilizar-se uma seringa com ponta *Luer Slip*), estéril, de utilização única, isenta de látex e apirrogénica.

Agulha de transferência

Critérios: aço inoxidável, estéril, de preferência com calibre 18 G com bisel simples a aproximadamente 45 graus para reduzir o risco de ferimentos com seringa, ou agulha padrão com calibre 21 G como uma alternativa, de utilização única, isenta de látex e apirrogénica. Recomenda-se uma agulha de transferência sem filtro.

Agulha de injeção

Critérios: agulha hipodérmica, aço inoxidável, estéril, calibre 25 G, 26 G ou 27 G, comprimento de 9 mm a 13 mm, de utilização única, isenta de látex e apirrogénica, de preferência incluindo proteção de agulha de segurança.

Consulte a secção 4.2 para obter informações adicionais sobre a administração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Os seguintes pontos devem ser rigorosamente observados no que diz respeito à utilização e eliminação de seringas e outros instrumentos médicos cortantes:

- As agulhas e as seringas nunca devem ser reutilizadas ou partilhadas com outras pessoas.
- Coloque todas as agulhas e seringas usadas num recipiente para objetos cortantes (recipiente descartável à prova de furos).

7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8 NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1848/001

9 DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de agosto de 2024

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA (S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Alemanha

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Medidas adicionais de minimização do risco

Antes do lançamento de Piasky em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar com a Autoridade Nacional Competente quanto ao conteúdo e formato dos materiais educacionais e lembrete de vacinação/revacinação.

Os materiais educacionais destinam-se aos profissionais de saúde, para os informar sobre os riscos de Piasky e como minimizar e gerir as preocupações de segurança através de vacinação adequada, e aos doentes/cuidadores, para os informar sobre os sinais e sintomas dos riscos, sobre a melhor forma de agir quando estes riscos se apresentam e sobre quando devem procurar atenção urgente do seu cuidador.

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde o Piasky é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores que se espera que prescrevam/dispensem e utilizem Piasky têm acesso a/recebem o seguinte pacote educacional:

- Guia para profissionais de saúde
- Guia do doente/cuidador
- Cartão do doente
- Lembretes de vacinação/revacinação dirigidos aos profissionais de saúde

O guia para os profissionais de saúde conterá informação sobre infeções graves, infeção meningocócica e hemólise grave após interrupção do crovalimab em doentes com HPN, podendo incluir:

- Detalhes sobre como minimizar o problema de segurança através de vacinação, monitorização e gestão adequadas
- Mensagens principais a serem transmitidas no aconselhamento aos doentes
- Instruções sobre como lidar com possíveis acontecimentos adversos
- Observações sobre a importância da notificação de reações adversas

O Titular da AIM deve enviar anualmente aos médicos prescritores e/ou aos farmacêuticos que prescrevem/dispensam crovalimab um lembrete para assegurar que os doentes que receberam crovalimab foram vacinados (utilizando a vacina tetravalente) contra infeções por *Neisseria meningitidis*.

O guia para os doentes/cuidadores conterá informação sobre infeções graves, reações relacionadas com a perfusão e a injeção, infeção meningocócica e hemólise grave após interrupção do crovalimab em doentes com HPN, podendo incluir:

- Uma descrição dos sinais e sintomas dos riscos
- Uma descrição da melhor forma de agir se os sinais e sintomas desses riscos se apresentarem
- Uma descrição de quando procurar atenção urgente do cuidador se os sinais e sintomas destes riscos se apresentarem
- Observações sobre a importância da notificação de reações adversas

Os doentes receberão um cartão que deverão levar sempre consigo com informação sobre os principais sinais e sintomas de infeções meningocócicas e reações alérgicas graves, e instruções para procurar cuidados médicos de emergência se sentirem sintomas de infeções meningocócicas e/ou reações alérgicas graves.

O cartão do doente também inclui uma mensagem de advertência para os profissionais de saúde que tratam o doente informando que o doente está a receber crovalimab.

Os principais elementos do cartão do doente fornecem:

- Uma descrição dos principais sinais e sintomas de infeções meningocócicas e reações alérgicas graves
- Uma indicação de que o cartão do doente deverá ser guardado durante 11 meses após a última dose de crovalimab

- Uma descrição de quando procurar cuidados médicos urgentes, caso os sinais e sintomas destes riscos se apresentem
- Contactos do médico responsável pelo tratamento

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Piasky 340 mg solução injetável ou para perfusão
crovalimab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém 340 mg de crovalimab.
Cada ml de solução injetável ou para perfusão contém 170 mg de crovalimab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Histidina, ácido aspártico, cloridrato de arginina, poloxâmero 188, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável ou para perfusão
340 mg/2 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não agitar
Via intravenosa após diluição ou via subcutânea
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Apenas para uma única utilização

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz
Consultar o folheto informativo para obter informações sobre desvios de temperatura
Assinalar uma caixa por cada dia de conservação fora da refrigeração; não exceder 7 dias
Não congelar

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1848/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILE**

piasky 340 mg/2 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Piasky 340 mg injetável/perfusão
crovalimab
Via IV após diluição/via SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

340 mg/2 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Piasky 340 mg solução injetável ou para perfusão crovalimab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

Para além deste folheto, o seu médico dar-lhe-á um "**Cartão do Doente**" que indica os sinais de infeção meningocócica e sepsia:

- Mantenha-o sempre consigo durante o tratamento, e
- Durante 11 meses após a sua última dose de Piasky

O que contém este folheto

1. O que é Piasky e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Piasky
3. Como utilizar Piasky
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Piasky
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

1. O que é Piasky e para que é utilizado

O que é Piasky

Piasky contém a substância ativa crovalimab. Pertence a uma classe de medicamentos denominados "anticorpos monoclonais", que são proteínas que são desenhadas para se ligarem a um alvo específico no organismo.

Piasky também é chamado de inibidor do componente do complemento 5 (C5).

Para que é utilizado Piasky

Piasky é utilizado no tratamento de uma doença chamada hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). É utilizado em adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade que pesam 40 kg ou mais, incluindo doentes com hemólise (a destruição dos glóbulos vermelhos) e sintomas clínicos indicadores de elevada atividade da doença e doentes cuja doença está estável após tratamento com um inibidor do C5 durante, pelo menos, os últimos 6 meses.

A HPN pode causar o ataque do sistema imunitário aos glóbulos vermelhos do organismo, causando hemólise que pode levar a:

- Sintomas de anemia (níveis baixos de glóbulos vermelhos), tal como sentir-se cansado ou ter baixa energia e urina escura
- Dor de barriga

- Dificuldades em engolir
- Dificuldades em obter ou manter uma ereção (disfunção erétil)
- Os rins não funcionam corretamente
- Coágulos sanguíneos com sintomas, tais como inchaço progressivo numa perna ou falta de ar quando não está a realizar atividades intensas

Os doentes com HPN podem precisar de transfusões de sangue regulares.

Como funciona Piasky

A substância ativa no Piasky, crovalimab, liga-se à proteína do complemento 5 (C5), que faz parte do sistema de defesa do organismo chamado “sistema complemento”. Ao fazê-lo, bloqueia a ativação do C5, o que evita que o sistema imunitário ataque e danifique os glóbulos vermelhos, reduzindo assim a degradação dos glóbulos vermelhos. Isto ajuda a reduzir os sintomas da HPN e o número de transfusões de sangue necessárias.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Piasky

Não utilize Piasky

- se tem alergia ao crovalimab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem uma infeção meningocócica (uma infeção grave causada por bactérias *Neisseria meningitidis* que pode afetar o revestimento do cérebro e da medula espinhal e espalhar-se através do sangue)
- se não foi vacinado contra a infeção meningocócica, a menos que tome tratamento preventivo com antibióticos até 2 semanas após ter recebido esta vacinação.

Não utilize Piasky se alguma das situações acima se aplicar a si. Em caso de dúvida, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Piasky.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Piasky. Você e/ou o seu cuidador também receberão um guia do doente/cuidador que contém mais informações sobre Piasky.

Infeções meningocócicas graves

Piasky pode aumentar o risco de infeções meningocócicas causadas por bactérias *Neisseria meningitidis*, uma vez que bloqueia parte do sistema imunitário. Isto inclui infeções graves tais como septicemia (intoxicação do sangue) e meningite (inflamação das membranas que revestem o cérebro e a medula espinhal).

- Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes sinais, que podem ser sinais de infeção meningocócica:
 - Febre
 - Sensação de enjoo (náuseas)
 - Vômitos
 - Dor de cabeça
 - Confusão ou irritabilidade
 - Rigidez no pescoço ou costas
 - Dores musculares, com sinais ou sintomas gripais
 - Sensibilidade dos olhos à luz
 - Erupções ou manchas na pele

Fale com o seu médico antes de começar a utilizar Piasky para se certificar de que a sua vacinação contra infeções meningocócicas está atualizada — tem de ter a vacinação completa pelo menos

2 semanas antes de começar a utilizar Piasky. Mesmo que tenha recebido vacinação em criança, o seu médico pode decidir que necessita de vacinação novamente.

Se não tiver a vacinação completa, mas necessitar de Piasky imediatamente, deve receber a vacina o mais rapidamente possível. O seu médico irá receitar-lhe antibióticos desde o momento em que inicia o tratamento com Piasky até 2 semanas após a vacinação para reduzir o risco de infeção.

A vacinação pode nem sempre prevenir este tipo de infeção. O seu médico pode decidir que necessita de medidas adicionais para prevenir infeção.

Cartão do doente

O seu médico dar-lhe-á um "**Cartão do Doente**" que indica os sinais de infeção meningocócica e sepsia:

- mantenha-o sempre consigo durante o tratamento com Piasky, e
- durante 11 meses após a sua última dose de Piasky

Outras infeções graves

Piasky também pode aumentar o risco de outras infeções graves, tais como infeções causadas por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.

- Informe o seu médico ou farmacêutico se tiver algum dos seguintes sinais, que podem ser sinais de infeção:
 - Febre
 - Tosse
 - Dor no peito
 - Cansaço
 - Sensação de falta de ar
 - Erupção dolorosa
 - Dor de garganta
 - Ardor acompanhado de dor ao urinar
 - Sensação de fraqueza ou mal-estar geral

Fale com o seu médico antes de começar a utilizar Piasky para se certificar de que a sua vacinação contra infeções causadas por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* está atualizada — tem de ter a vacinação completa pelo menos 2 semanas antes de começar a utilizar Piasky. Mesmo que tenha recebido vacinação em criança, o seu médico pode decidir que necessita de vacinação novamente.

Se não tiver a vacinação completa, mas necessitar de Piasky imediatamente, deve receber a vacina o mais rapidamente possível. O seu médico irá receitar-lhe antibióticos desde o momento em que inicia o tratamento com Piasky até 2 semanas após a vacinação para reduzir o risco de infeção.

O seu médico pode recomendar que receba outras vacinas antes do tratamento. Consulte o seu médico antes de iniciar o tratamento.

Reação devido à mudança de outro inibidor do C5

Antes de tomar Piasky, informe o seu médico se já foi tratado com qualquer outro inibidor do C5. Isto porque pode ter um tipo de reação temporária, conhecida como reação por imunocomplexos de tipo III, durante os primeiros 30 dias após ter mudado de outro inibidor do C5 para Piasky. Isto também pode acontecer se parar de utilizar Piasky e mudar para um inibidor do C5 diferente.

- Informe o seu médico se tiver quaisquer sinais deste tipo de reação, tais como
 - dor articular ou outros problemas relacionados com os músculos, ossos e tecidos
 - falta de sensibilidade e formigamento, especialmente nas mãos e nos pés

- erupção cutânea ou outros problemas de pele
- febre

Reações à perfusão e à injeção

Quando Piasky é administrado por perfusão intravenosa (gota a gota para uma veia) ou por injeção subcutânea (sob a pele), pode ter reações à perfusão ou à injeção. Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes sinais, que podem ser sinais de uma reação à perfusão ou à injeção:

- Dor de cabeça
- Dor lombar
- Dor no local de perfusão e noutros locais
- Inchaço
- Nódos negros ou sangramento
- Pele vermelha
- Comichão e erupção na pele

Pode também ter uma reação alérgica à perfusão ou à injeção. Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes sinais de reações alérgicas graves:

- Peito apertado ou sibilos
- Sensação de falta de ar
- Febre ou arrepios
- Tonturas graves ou vertigens
- Inchaço dos lábios, língua, rosto
- Comichão da pele, urticária ou erupção cutânea

Se já teve uma reação à perfusão ou à injeção, incluindo uma reação alérgica, deve confirmar com o seu médico ou enfermeiro se deve continuar ou não o tratamento com Piasky.

Parar o tratamento com Piasky

Se parar de tomar Piasky e não mudar para outro tratamento para a HPN, informe o seu médico imediatamente se desenvolver sintomas que sejam sinais de hemólise intravascular (destruição dos glóbulos vermelhos nos vasos sanguíneos) incluindo:

- Sintomas de anemia (níveis baixos de glóbulos vermelhos), tal como sentir-se cansado ou ter baixa energia e urina escura
- Dor de barriga
- Dificuldades em engolir
- Dificuldades em obter ou manter uma ereção (disfunção erétil)
- Os rins não funcionam corretamente
- Coágulos sanguíneos com sintomas, tais como inchaço progressivo numa perna ou falta de ar quando não está a realizar atividades intensas

Formação de anticorpos (imunogenicidade)

O seu sistema imunitário poderá produzir anticorpos (proteínas produzidas pelo organismo contra uma substância indesejada) contra o crovalimab, podendo causar uma resposta reduzida ou perda de resposta ao Piasky. Se tiver qualquer um dos seguintes sintomas, deve informar o seu médico imediatamente

- Sintomas de anemia (níveis baixos de glóbulos vermelhos), tal como sentir-se cansado ou ter baixa energia e urina escura
- Dor de barriga
- Dificuldades em engolir
- Dificuldades em obter ou manter uma ereção (disfunção erétil)
- Os rins não funcionam corretamente

- Coágulos sanguíneos com sintomas, tais como inchaço progressivo numa perna ou falta de ar quando não está a realizar atividades intensas

Crianças e adolescentes

Não dê Piasky a crianças com menos de 12 anos de idade ou a crianças com peso inferior a 40 kg. Isto porque o medicamento ainda não foi estudado nesse grupo.

Outros medicamentos e Piasky

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos.

Em particular, deve informar o seu médico se está atualmente a ser tratado ou se alguma vez foi tratado com qualquer outro inibidor do C5. Isto porque pode ter um tipo de reação temporária, conhecida como reação por imunocomplexos de tipo III (ver “Advertências e precauções”).

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Não existe informação sobre a utilização de Piasky em mulheres grávidas e os efeitos sobre o feto são desconhecidos. O seu médico falará consigo sobre os potenciais riscos de utilizar Piasky durante a gravidez.

Se estiver a amamentar, não se sabe se Piasky passa para o leite humano, mas, dadas as suas características, espera-se que passe para o leite. O seu médico falará consigo sobre os potenciais riscos de utilizar Piasky durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Piasky sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas são nulos ou reduzidos.

3. Como utilizar Piasky

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Vacinas administradas antes de utilizar Piasky

Pelo menos 2 semanas antes de iniciar o tratamento com Piasky, o seu médico administrar-lhe-á uma vacina contra infeções meningocócicas se não tiver recebido uma vacina antes, ou se a sua vacinação estiver desatualizada.

Se iniciar o tratamento com Piasky menos de 2 semanas após receber esta vacinação, o seu médico irá prescrever antibióticos durante pelo menos 2 semanas após ter sido vacinado para reduzir o risco de infeção.

Como utilizar Piasky

Piasky é administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa (gota a gota numa veia) ou de uma injeção sob a pele (injeção subcutânea).

Apenas a primeira dose será administrada por perfusão intravenosa por um profissional de saúde. As doses seguintes são administradas por injeção subcutânea. Depois de receber formação, a injeção subcutânea de Piasky pode ser administrada por si ou pelo seu cuidador em casa sem supervisão médica.

O seu médico ou enfermeiro irão ensinar-lhe ou ao seu cuidador como preparar este medicamento e como administrar as injeções subcutâneas. Leia atentamente e siga as instruções fornecidas nas **"Instruções de Utilização"** no final deste folheto informativo.

Quando utilizar Piasky

A sua primeira dose será administrada no Dia 1 por um profissional de saúde. Esta é a primeira dose de carga, que é mais alta do que as doses administradas posteriormente no seu tratamento. Serão administradas doses de carga adicionais nos Dias 2, 8, 15 e 22.

Depois disto, Piasky será administrado no Dia 29 e depois a cada 4 semanas sob a forma de injeção subcutânea. Estas são as doses de manutenção.

Se estava anteriormente a tomar outro medicamento para a HPN conhecido como "inibidor do complemento", a primeira dose de carga de Piasky deve ser administrada quando estava previsto que recebesse a dose seguinte desse medicamento.

Quanto Piasky deve utilizar

O seu médico irá prescrever-lhe uma dose e um plano de tratamento com base no seu peso.

Se pesar 40 kg ou mais, mas menos de 100 kg:

- A sua primeira dose de carga no Dia 1 será de 1000 mg, administrados por perfusão intravenosa durante 60 minutos
- As doses seguintes nos Dias 2, 8, 15 e 22 serão de 340 mg, administrados na forma de uma única injeção subcutânea
- Receberá uma dose de manutenção de 680 mg, administrados na forma de duas injeções subcutâneas, no Dia 29 e depois a cada 4 semanas a partir daí.

Se pesar 100 kg ou mais:

- A sua primeira dose de carga no Dia 1 será de 1500 mg, administrados por perfusão intravenosa durante 90 minutos
- As doses seguintes nos Dias 2, 8, 15 e 22 serão de 340 mg, administrados na forma de uma única injeção subcutânea
- Receberá uma dose de manutenção de 1020 mg, administrados na forma de três injeções subcutâneas, no Dia 29 e depois a cada 4 semanas a partir daí.

A sua dose de manutenção pode alterar-se se o seu peso corporal mudar durante o tratamento com Piasky. Fale com o seu médico se o seu peso ficar superior ou inferior a 100 kg. O seu médico ou enfermeiro deve monitorizar o seu peso numa base contínua.

Se utilizar mais Piasky do que deveria

Se pensa que utilizou mais Piasky do que o prescrito, contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para aconselhamento.

Caso se tenha esquecido de utilizar Piasky

Para que o tratamento seja totalmente eficaz, é muito importante tomar Piasky tal como prescrito.

- Se faltar a uma consulta com o seu médico ou enfermeiro para receber as injeções, marque outra imediatamente.

- Se o doente ou o seu cuidador se esquecer de injetar a totalidade ou parte da dose de Piasky em casa, administre a dose em falta ou a parte da dose em falta o mais rapidamente possível e depois tome a dose seguinte à hora normal prevista. Não duplique uma dose para compensar a dose esquecida. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Se parar de utilizar Piasky

Não interrompa o tratamento com Piasky a não ser que tenha discutido primeiro este assunto com o seu médico. Isto porque parar o tratamento irá parar o efeito do medicamento. Tal pode fazer com que os seus sintomas de HPN voltem ou piores.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O seu médico discutirá consigo os possíveis efeitos indesejáveis e explicará os riscos e benefícios de Piasky antes do tratamento.

Piasky pode causar alguns efeitos indesejáveis para os quais necessita de informar o seu médico imediatamente.

Os efeitos indesejáveis mais graves são **infecção meningocócica e reação alérgica grave**.

- Se tiver algum dos seguintes sinais de uma **infecção meningocócica**, deve informar imediatamente o seu médico:
 - Febre
 - Sensação de enjoo (náuseas ou vômitos)
 - Dores de cabeça
 - Confusão ou irritabilidade
 - Rigidez no pescoço ou costas
 - Dores musculares com sintomas gripais
 - Sensibilidade dos olhos à luz
 - Erupções ou manchas na pele
- Se tiver algum dos seguintes sinais de uma **reação alérgica grave**, deve informar imediatamente o seu médico:
 - Peito apertado ou sibilos
 - Sensação de falta de ar
 - Febre ou arrepios
 - Tonturas graves
 - Vertigens
 - Inchaço dos lábios, língua, rosto
 - Comichão da pele, urticária ou erupção na pele

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- Febre
- Uma reação causada por mudar de outro inibidor do C5 (reação por imunocomplexos de tipo III; os sintomas poderão incluir pele vermelha, comichão ou dor)
- Infecção do nariz e garganta (vias respiratórias superiores). Os sintomas poderão incluir nariz com corrimento, espirros, dor de garganta e tosse
- Reações à perfusão
- Dor de cabeça

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Reações alérgicas (hipersensibilidade)
- Infecção do trato urinário

- Infecção dos pulmões (pneumonia)
- Reação à injeção
- Dor de garganta e nariz com corrimento (nasofaringite)
- Dor das articulações (artralgia)
- Dor de barriga
- Diarreia
- Fraqueza/cansaço extremo (astenia)
- Fadiga
- Erupção cutânea
- Infecção das vias respiratórias

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Infecção bacteriana (bacteremia)
- Infecção dos rins (pielonefrite)
- Reação grave a uma infecção (sepsia), que pode ser acompanhada por tensão arterial baixa acentuada (choque séptico)
- Reação local no local da injeção

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se sentir algum dos outros efeitos indesejados mencionados acima. Se tiver dúvidas sobre o que são os efeitos indesejáveis acima, peça ao seu médico que lho explique.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Piasky

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar.

Antes da administração, os frascos para injetáveis fechados de Piasky poderão ser conservados fora do frigorífico à temperatura ambiente, se necessário, e depois devolvidos à refrigeração. Para desvios de temperatura fora do intervalo de 2 °C – 8 °C, os frascos para injetáveis fechados no interior das respetivas embalagens de origem podem ser mantidos à temperatura ambiente (até 30 °C) por um período combinado total não superior a 7 dias. Pode assinalar uma caixa no interior da embalagem do frasco para injetáveis por cada dia de conservação de Piasky fora da refrigeração. Elimine se conservado fora do frigorífico à temperatura ambiente por um período superior a 7 dias.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não guardar as seringas cheias com este medicamento. As seringas cheias com Piasky devem ser utilizadas imediatamente.

Não utilizar este medicamento se verificar que está turvo, está com alteração de cor ou contém partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

São fornecidos mais detalhes nas Instruções de utilização. Leia cuidadosamente antes de utilizar o frasco para injetáveis de Piasky.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Piasky

- A substância ativa é o crovalimab. Cada frasco para injetáveis de vidro contém 340 mg de crovalimab em 2 ml de solução. Cada ml de solução injetável ou para perfusão contém 170 mg de crovalimab.
- Os outros componentes são histidina, ácido aspártico, cloridrato de arginina, poloxâmero 188 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Piasky e conteúdo da embalagem

Piasky é uma solução injetável/para perfusão (injetável/perfusão) transparente a fortemente opalescente e quase incolor a amarelo-acastanhada.

Cada embalagem de Piasky contém 1 frasco para injetáveis de vidro de 2 ml.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Instruções de utilização

Antes de utilizar o frasco para injetáveis

Leia todas estas Instruções de utilização antes de o doente ou o seu cuidador começarem a utilizar o frasco para injetáveis de Piasky e sempre que receberem uma nova receita. Pode haver novas informações. Esta informação não substitui a conversa com o seu médico sobre a sua doença ou o seu tratamento.

O seu médico pode decidir se o doente ou o seu cuidador podem tomar ou administrar as injeções de Piasky.

- Neste caso, o seu médico ou enfermeiro irão mostrar-lhe, a si ou ao seu cuidador, como injetar a sua dose de Piasky da forma correta.
- **Não** utilize o frasco para injetáveis de Piasky até que o seu médico ou enfermeiro lhe tenham dado formação ou ao seu cuidador sobre a forma correta de injetar.
- **Não** injete numa veia (injeção intravenosa).

Conservação e manuseamento

- Conservar o frasco para injetáveis de Piasky na respetiva embalagem de origem no frigorífico entre 2 °C – 8 °C até estar pronto a utilizar.
- Uma vez retirados do frigorífico, os frascos para injetáveis fechados no interior das respetivas embalagens de origem podem ser mantidos à temperatura ambiente (até 30 °C) por um período combinado total não superior a 7 dias.
- Para desvios de temperatura fora do intervalo de 2 °C – 8 °C, à temperatura ambiente, pode assinalar uma caixa no interior da embalagem do frasco para injetáveis por cada dia de conservação de Piasky fora da refrigeração. Elimine se conservado fora do frigorífico à temperatura ambiente por um período superior a 7 dias.
- Mantenha o frasco para injetáveis Piasky dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- **Depois de retirar o frasco para injetáveis de Piasky da embalagem, mantenha Piasky afastado da luz solar direta.**
- Mantenha os frascos para injetáveis de Piasky, seringas e agulhas fora do alcance das crianças.
- Cada frasco para injetáveis de Piasky, seringa e agulha só pode ser utilizado 1 vez.
- Mantenha as mãos afastadas da extremidade da agulha durante a utilização e a eliminação.
- **Não** congele o frasco para injetáveis. **Não** utilize o frasco para injetáveis se este tiver sido congelado. Elimine em segurança o frasco para injetáveis, colocando-o num recipiente para objetos cortantes (ver passo 43), e contacte o seu médico ou farmacêutico.
- **Não** utilize o frasco para injetáveis se tiver sido mantido à temperatura ambiente, até 30 °C, durante mais de 7 dias. Elimine em segurança o frasco para injetáveis, colocando-o num recipiente para objetos cortantes (ver passo 43), e contacte o seu médico ou farmacêutico.
- **Não** guarde seringas cheias com Piasky. Uma seringa cheia com o medicamento deve ser utilizada imediatamente.
- **Não** agite o frasco para injetáveis.
- **Não** reutilize o frasco para injetáveis, a seringa ou as agulhas para outra injeção.
- **Não** partilhe a sua seringa e agulhas com outras pessoas.

Dose completa e número de injeções

A sua dose de Piasky pode **implicar até 3 injeções, uma após a outra. Pode necessitar de até 3 frascos para injetáveis de Piasky para receber a sua dose completa.**

- O seu médico ou farmacêutico irão dizer-lhe ou ao seu cuidador quantas injeções necessita e com que frequência precisa de injetar o medicamento.
- **Se a sua dose prescrita de Piasky é de 680 mg, faça 2 injeções separadas, uma após a outra.**
- **Se a sua dose prescrita de Piasky é de 1020 mg, faça 3 injeções separadas, uma após a outra.**
- Utilize sempre um frasco para injetáveis de Piasky novo para cada injeção.

- Se não tem a certeza da dose, pergunte ao seu médico ou farmacêutico.
- **Não** divida a sua dose completa se não tiver todos os frascos para injetáveis de Piasky de que necessita. Contacte o seu médico ou farmacêutico.

Materiais necessários para 1 injeção

Esta lista destina-se a uma única injeção. Altere o número de materiais de acordo com o número de injeções necessárias (ver a secção “Dose completa e número de injeções” acima).

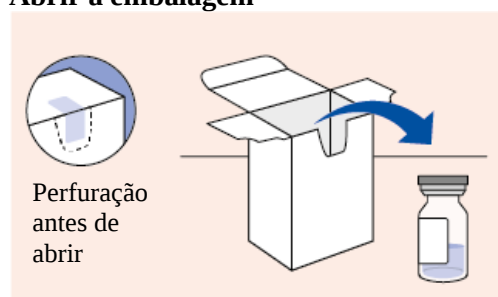
Incluído na embalagem exterior:

- 1 frasco para injetáveis de Piasky

Não incluído na embalagem exterior:

- Agulha de 18 G com agulha de transferência de bisel simples ou agulha padrão de 21 G
- Agulha de injeção de calibre 25, 26 ou 27 com proteção de segurança. O comprimento da agulha deve ser de 9 mm ($\frac{3}{8}$ ") a 13 mm ($\frac{1}{2}$ ") .
- Seringa de 2 ml ou 3 ml
- 2 compressas embebidas em álcool (1 para a sua pele e 1 para o frasco para injetáveis)
- 1 gaze ou bola de algodão estéril
- 1 penso pequeno
- 1 recipiente resistente a furos ou para eliminação de objetos cortantes (ver passo 43)

Abrir a embalagem



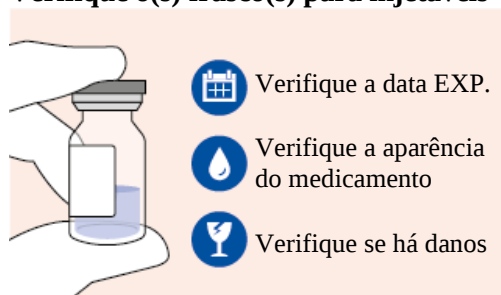
- 1** Retire do frigorífico a(s) embalagem(ens) para injetáveis de Piasky de que necessita. Abra a(s) embalagem(s) e remova o(s) frasco(s) para injetáveis.

Verifique a dose que o seu médico lhe prescreveu. A dose completa pode implicar até 3 injeções, uma após a outra. Pode necessitar de até 3 frascos para injetáveis para receber uma dose completa. Reúna todos os frascos para injetáveis de que precisar.

- 2** Coloque o(s) frasco(s) para injetáveis numa superfície limpa e plana.

- **Não** utilize o frasco para injetáveis se a embalagem estiver danificada ou se a perfuração da abertura estiver quebrada. Elimine em segurança o frasco para injetáveis, colocando-o num recipiente para objetos cortantes (ver passo 43), e contacte o seu médico ou farmacêutico.

Verifique o(s) frasco(s) para injetáveis



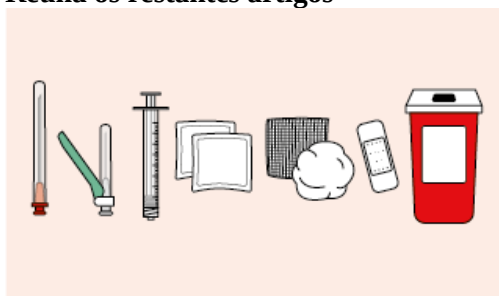
- 3 Verifique o prazo de validade (EXP) no(s) frasco(s) para injetáveis.
- 4 Verifique o aspeto do medicamento.
O medicamento tem de ser transparente a fortemente opalescente e quase incolor a amarelado-acastanhado.
- 5 Verifique o(s) frasco(s) para injetáveis quanto a danos — como fissuras ou arranhões.
 - **Não** utilize se o prazo de validade (EXP) tiver expirado.
 - **Não** utilize se o medicamento se apresentar turvo, com mudança de cor ou com partículas.
 - **Não** utilize se o frasco apresentar fissuras ou estiver partido.Caso se depare com alguma das situações acima mencionadas, elimine em segurança o frasco para injetáveis, colocando-o num recipiente para objetos cortantes (ver passo 43), e contacte o seu médico ou farmacêutico.

Tempo de aquecimento



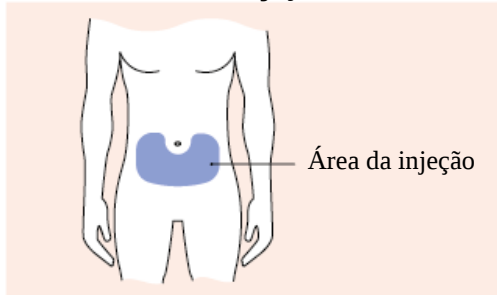
- 6 Coloque o(s) frasco(s) numa superfície limpa e plana durante 30 minutos, **afastado(s) da luz solar direta**. Isto permite ao medicamento atingir a temperatura ambiente.
Se o frasco para injetáveis não estiver à temperatura ambiente, o medicamento frio pode dificultar a sua retirada e dificultar a injeção do medicamento. Também pode causar desconforto.
 - **Não** acelere o processo de aquecimento de forma alguma, como micro-ondas, água quente ou luz solar direta.
 - **Não** retire a tampa do frasco para injetáveis enquanto este atinge a temperatura ambiente.

Reúna os restantes artigos



- 7 Reúna os restantes materiais, enquanto o frasco atinge a temperatura ambiente.
A lista destina-se a uma única injeção. Altere o número de artigos de acordo com o número de injeções de que precisa.
Observação: a cor dos artigos pode ser diferente das ilustrações.
 - 1 agulha de transferência
 - 1 agulha para injeção com proteção de segurança
 - 1 seringa
 - 2 compressas embebidas em álcool — 1 para a sua pele e 1 para o frasco para injetáveis
 - 1 gaze ou bola de algodão estéril
 - 1 penso pequeno
 - 1 recipiente para eliminação de objetos cortantes

Escolha o local da injeção

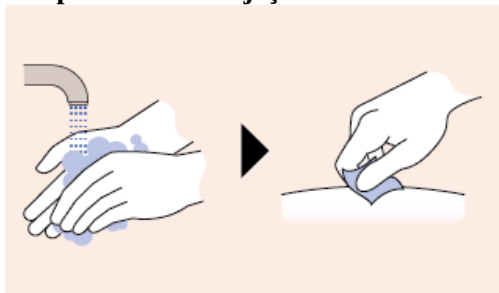


8 Piasky só pode ser injetado na área da barriga (abdômen).

Assegure-se de que não injeta no mesmo local várias vezes seguidas. Cada injeção deve ter pelo menos 5 cm de distância em relação à anterior.

- **Não** injete no braço ou na coxa.
- **Não** injete na área de 5 cm à volta do umbigo.
- **Não** injete em sinais, cicatrizes ou áreas em que a pele esteja sensível, ferida, vermelha, áspera ou não intacta.

Limpe o local da injeção

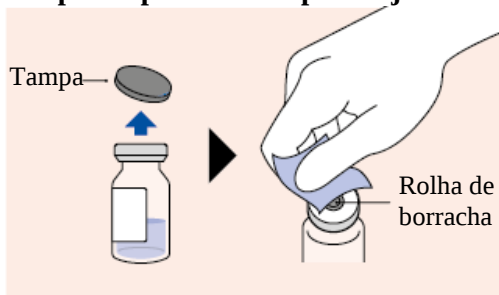


9 Lave as mãos com água e sabão.

10 Limpe o local da injeção com uma compressa embebida em álcool e deixe secar ao ar.

- **Não** toque, ventile ou sopre na área que limpou.

Limpe o topo do frasco para injetáveis

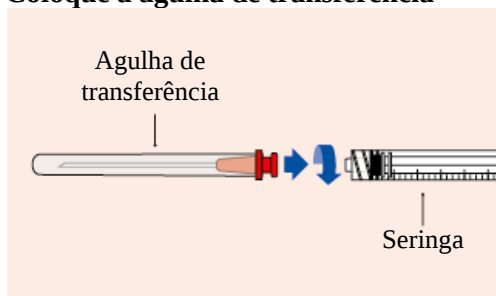


11 Retire a tampa colorida do frasco para injetáveis. Deite fora a tampa colorida no recipiente para objetos cortantes (ver passo 43).

12 Limpe a rolha de borracha com a outra compressa embebida em álcool.

- **Não** toque na rolha de borracha após a sua limpeza.

Coloque a agulha de transferência

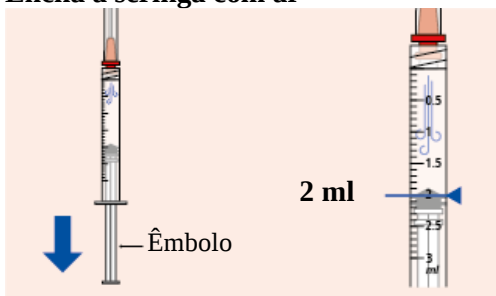


13 Retire a seringa e a agulha de transferência da embalagem.

14 Empurre e rode a agulha de transferência até estar completamente encaixada na seringa. Mantenha a tampa colocada na agulha.

- **Não** utilize a agulha para injeção (com a proteção de segurança) para retirar o medicamento.

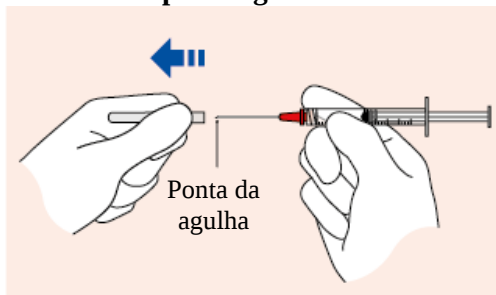
Encha a seringa com ar



15 Com a tampa da agulha ainda colocada, puxe lentamente o êmbolo para trás e introduza ar na seringa **até à linha de 2 ml**.

Nota: o frasco não contém ar. O ar injetado no frasco para injetáveis permitirá que o medicamento seja retirado mais facilmente e impedirá que o êmbolo se mova.

Retire a tampa da agulha de transferência



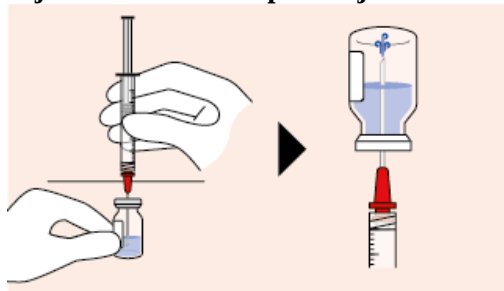
16 Segure a seringa no meio e retire cuidadosamente a tampa da agulha da seringa.

17 Mantenha a tampa na superfície plana.

Terá de voltar a colocá-la na agulha após a transferência do medicamento.

- **Não** deite a tampa fora.
- **Não** toque na agulha nem deixe a agulha tocar em qualquer superfície após a tampa ter sido removida.

Injete o ar no frasco para injetáveis



18 Segure o frasco na superfície plana e insira a agulha na vertical no centro da rolha de borracha.

19 Mantenha a agulha no frasco para injetáveis e inverta o frasco para injetáveis.

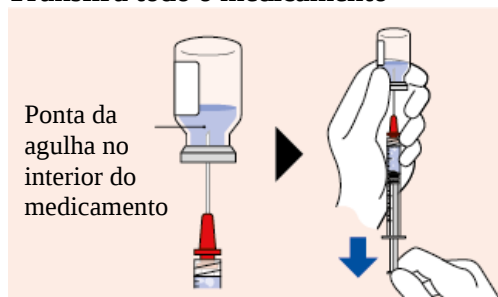
20 Certifique-se de que a ponta da agulha está acima do medicamento.

21 Com o frasco para injetáveis no topo, empurre o êmbolo para injetar o ar no frasco para injetáveis.

22 Mantenha os dedos pressionados no êmbolo para impedir que se mova.

- **Não** injete ar no medicamento, uma vez que isso originaria bolhas no medicamento.

Transfira todo o medicamento



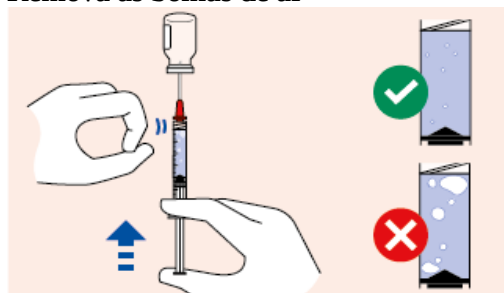
23 Deslize a ponta da agulha para baixo, de modo que fique dentro do medicamento.

24 Puxe lentamente o êmbolo para **transferir todo o medicamento para** a seringa.

Certifique-se de que **mantém sempre a ponta da agulha dentro do medicamento** à medida que este é transferido para a seringa. **Pode ter de deslizar a agulha para baixo** ou pode transferir algum ar para a seringa.

- **Não** retire completamente a agulha do frasco para injetáveis.
- **Não** puxe completamente o êmbolo para fora da seringa.

Remova as bolhas de ar

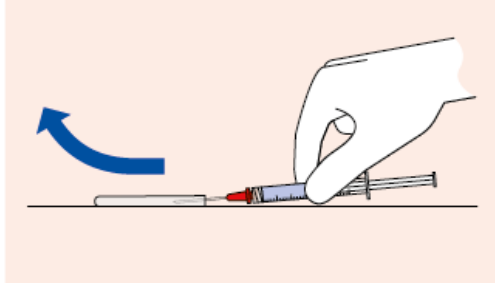


25 Se tiver bolhas de ar ou espaço com ar na seringa, dê pequenos toques com o dedo na face lateral da seringa até que as bolhas de ar subam para o topo da seringa.

26 Empurre lentamente o êmbolo para cima para empurrar as bolhas de ar para dentro do frasco para injetáveis.

Se empurrar algum medicamento para o frasco para injetáveis, puxe lentamente o êmbolo (desta vez de forma mais lenta) para transferir todo o medicamento para o frasco para injetáveis inteiro (ver passos 23 e 24).

Volte a tapar a agulha de transferência



27 Retire a seringa do frasco para injetáveis.

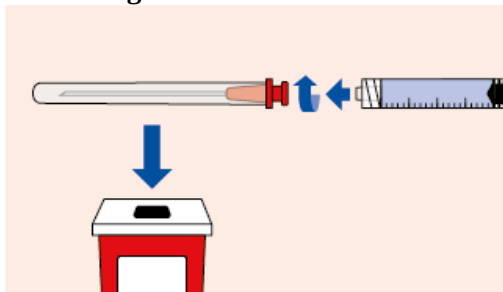
28 Utilizando apenas uma mão, deslize a agulha para dentro da tampa colocada na superfície plana.

29 Quando a agulha estiver tapada, levante a seringa e empurre a tampa para a colocar completamente sobre a agulha.

- Não segure a tampa com os dedos enquanto desliza a agulha.

Aviso: Não utilize a agulha de transferência para injetar o medicamento. A agulha de transferência é demasiado grande para injetar o medicamento.

Retire a agulha de transferência

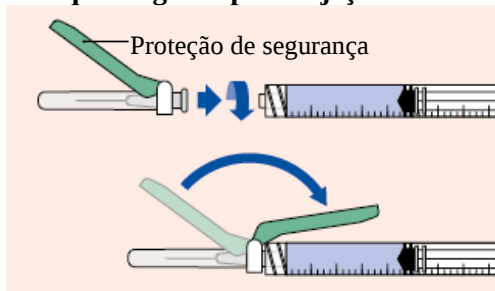


30 Segure na seringa, rode a agulha de transferência para a remover.

31 Deite fora a agulha de transferência para um recipiente adequado para eliminação de objetos cortantes (ver passo 43).

- Não toque na ponta da seringa depois de retirar a agulha de transferência.

Coloque a agulha para injeção

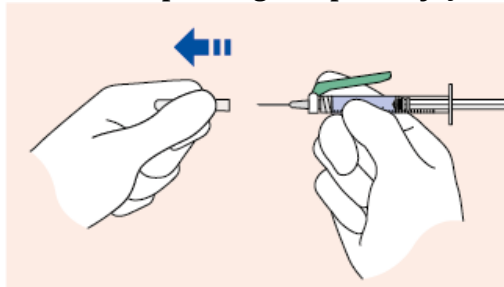


32 Retire a agulha para injeção da respectiva embalagem.

33 Empurre e rode a agulha para injeção até que esteja completamente encaixada na seringa.

34 Mova a proteção de segurança para trás em direção à seringa, como ilustrado na figura acima.

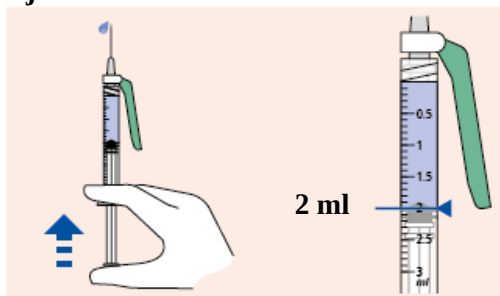
Retire a tampa da agulha para injeção



35 Segure a seringa no meio e retire cuidadosamente a tampa da agulha da seringa.

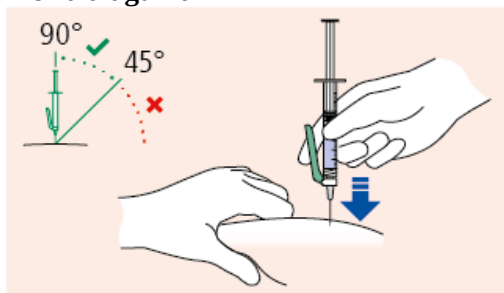
- **Não** torça nem dobre a tampa enquanto a estiver a puxar.
- **Não** toque na agulha nem a deixe tocar em qualquer superfície após retirar a tampa da agulha.
- **Não** volte a colocar a tampa depois de a ter retirado, porque pode danificar a agulha.
- **Não** utilize a seringa se ela tiver sido deixada cair ou danificada.

Ajuste o êmbolo



36 Empurre lentamente o êmbolo até à linha de 2 ml.

Insira a agulha



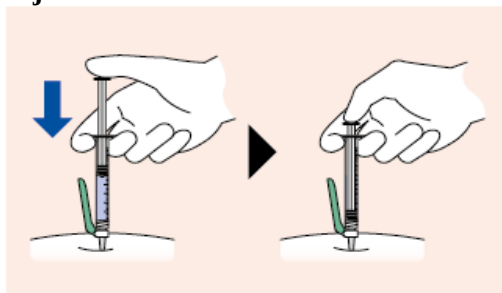
37 Com uma mão, aperte a área da pele limpa.

38 Com a outra mão, segure a seringa pelo meio, fazendo um ângulo entre 45° e 90° com a pele.

39 Com um movimento rápido, insira a agulha completamente na prega da pele.

- **Não** segure nem empurre o êmbolo enquanto insere a agulha.

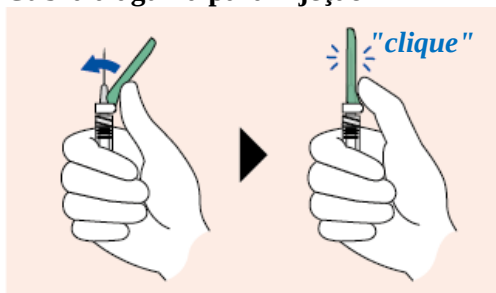
Injete o medicamento



40 Empurre lentamente o êmbolo até ao fim para injetar todo o medicamento.

41 Solte a pele apertada e retire a agulha.

Cubra a agulha para injeção



42 Após a injeção, pressione a proteção de segurança sobre a agulha com o polegar **até ouvir ou sentir um "clique"**. Se não ouvir um "clique", observe se a agulha está completamente coberta pela proteção de segurança.

- **Não** volte a tapar a agulha com a tampa original.
- **Não** utilize as duas mãos para cobrir a agulha.
- **Não** retire a agulha da seringa.

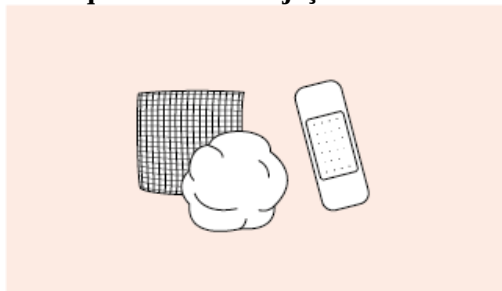
Elimine a seringa e o frasco para injetáveis



43 Coloque o frasco para injetáveis de Piasky, a seringa, as agulhas e o restante material usado num recipiente para eliminação de objetos cortantes logo após a utilização.

- **Não** deite fora as agulhas soltas, a seringa e o frasco para injetáveis no lixo doméstico.
- **Não** tente separar a seringa.

Verifique o local da injeção



44 Pode verificar-se uma pequena quantidade de sangue ou medicamento no local da injeção.

Pode pressionar uma bola de algodão ou gaze até que qualquer sangramento pare. Se necessário, cubra o local da injeção com um penso pequeno. Se o sangramento não parar, contacte o seu médico.

A sua injeção está agora completa.

- **Não** esfregue nem massage a área onde injetou.

Segunda ou terceira injeção

Se a dose prescrita for de 2 ou 3 injeções, uma após a outra, recomece no passo 8 com outro frasco para injetáveis de Piasky e novos artigos. Pode necessitar de até 3 frascos para injetáveis para uma dose completa. Assegure-se de que a injeção seguinte não é aplicada no mesmo local que já utilizou.

Eliminação de seringas e frascos para injetáveis



Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico.

Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

Quando o recipiente estiver cheio, elimine-o de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.