

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă

2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de 2 ml conține crovalimab 340 mg.

Fiecare ml de soluție injectabilă/perfuzabilă conține crovalimab 170 mg.

Crovalimab este un anticorp monoclonal umanizat produs în celule ovariene de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă (injecție/perfuzie).

Soluție limpede până la puternic opalescentă și aproape incoloră până la galben-marونیu. Soluția are un pH de aproximativ 5,8 și o osmolalitate de aproximativ 297 mOsm/kg.

4 DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Piasky în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN):

- La pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) indicative pentru activitatea crescută a bolii.
- La pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5) cel puțin în decursul ultimelor 6 luni.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

Doze

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare administrată sub formă de perfuzie intravenoasă (în ziua 1), urmată de patru doze de încărcare suplimentare, administrate săptămânal prin injecție subcutanată (în zilele 2, 8, 15 și 22). Doza de întreținere se administrează începând cu ziua 29 și este apoi administrată la interval de 4 săptămâni prin injecție subcutanată. Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului, așa cum se arată în Tabelul 1.

Pentru pacienții care efectuează conversia de la tratamentul cu un alt inhibitor al complementului, prima doză de încărcare de Piasky trebuie administrată intravenos în momentul următoarei administrări programate a inhibitorului de complement (vezi pct. 4.4 pentru informații suplimentare legate de conversia de la un tratament cu un inhibitor al componentei complementului 5 [C5]). Administrarea subcutanată suplimentară a dozelor de încărcare și a dozelor de întreținere de Piasky va urma schema prezentată în Tabelul 1.

Tabelul 1: Schema terapeutică pentru Piasky în funcție de greutatea corporală

Greutate corporală	≥ 40 kg până la <100 kg	≥ 100 kg
Doză de încărcare		
Ziua 1	1000 mg (intravenos)	1500 mg (intravenos)
Ziua 2, 8, 15 și 22	340 mg (subcutanat)	340 mg (subcutanat)
Doză de întreținere		
Ziua 29 și Q4W ^a ulterior	680 mg (subcutanat)	1020 mg (subcutanat)

^a Q4W=la interval de 4 săptămâni

În cadrul schemei terapeutice este permisă o modificare a momentului administrării cu 2 zile față de ziua de administrare programată (cu excepția zilei 1 și 2). Dacă se întâmplă acest lucru, doza ulterioară trebuie administrată conform schemei obișnuite.

Durata tratamentului

Piasky este destinat tratamentului pe termen lung, cu excepția cazului în care întreruperea administrării acestui medicament este indicată clinic (vezi pct. 4.4).

Doze omise sau întârziate

Dacă întreaga doză planificată sau doar o parte a dozei planificate de Piasky este omisă, doza omisă sau restul dozei planificate trebuie administrată cât mai curând posibil, înainte de ziua în care trebuie utilizată următoarea doză programată. Doza următoare trebuie administrată apoi în ziua programată obișnuită pentru administrare. A nu se utiliza o doză dublă sau a nu se administra o doză mai mare decât cea prescrisă în aceeași zi, pentru a compensa doza uitată.

Modificări ale dozei

Modificarea dozei de întreținere este necesară dacă se modifică greutatea corporală a pacientului cu 10% sau mai mult, pentru a fi în mod consecvent mai mare sau mai mică de 100 kg în timpul tratamentului (vezi Tabelul 1 pentru doza recomandată). În consecință, greutatea corporală a pacientului trebuie monitorizată periodic și permanent, după caz.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani, deși experiența privind utilizarea crovalimabului la pacienții vârstnici în studiile clinice este limitată (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Crovalimab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă și nu se poate face nicio recomandare privind dozele (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei de crovalimab la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste și greutate corporală ≥ 40 kg. Siguranța și eficacitatea crovalimabului la copii cu vârsta sub 12 ani și la copii cu greutatea corporală < 40 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Piasky se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă (prima doză) și sub formă de injecție subcutanată (dozele ulterioare).

Administrarea intravenoasă

Piasky trebuie preparat pentru administrare intravenoasă utilizând o tehnică aseptică adecvată. Piasky trebuie diluat și administrat de către un profesionist din domeniul sănătății sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 60 minute $\pm$ 10 minute (1000 mg) sau de 90 minute $\pm$ 10 minute (1500 mg). Piasky nu trebuie administrat prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Perfuzia cu crovalimab poate fi încetinită sau întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacție asociată perfuziei. Perfuzia trebuie oprită imediat dacă pacientul prezintă o reacție de hipersensibilitate gravă (vezi pct. 4.4).

Administrarea subcutanată

Piasky trebuie utilizat nediluat și trebuie preparat utilizând o tehnică aseptică adecvată. Se recomandă injectarea Piasky la nivelul abdomenului. În zona abdomenului, locurile de injectare trebuie alternate la fiecare injecție. Injecțiile nu trebuie niciodată administrate în alunițe, cicatrici sau zone în care pielea este sensibilă, cu echimoze, eritematoasă, indurată sau nu este intactă.

Administrarea de către pacient și/sau persoana care îl îngrijește

După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare subcutanată, pacientul își poate autoadministra Piasky sau persoana care îl îngrijește poate administra Piasky fără supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății (PDS), dacă medicul curant stabilește că acest lucru este adecvat.

Instrucțiuni detaliate privind administrarea Piasky sunt furnizate la sfârșitul prospectului.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu infecție neremisă cu *Neisseria meningitidis*.
- Pacienți care nu sunt vaccinați în prezent împotriva *Neisseria meningitidis*, cu excepția cazului în care urmează tratament profilactic cu antibiotice adecvate în decurs de 2 săptămâni după vaccinare (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecție meningococică gravă

Din cauza mecanismului său de acțiune, utilizarea crovalimabului poate crește susceptibilitatea pacientului la infecții meningococice (septicemie și/sau meningită). Au fost raportate cazuri grave sau letale de infecții meningococice/sepsis meningococic la pacienții tratați cu inhibitori ai complementului terminal, care este un efect de clasă cunoscut.

Infecția meningococică poate pune rapid viața în pericol sau poate fi letală dacă nu este recunoscută și tratată din timp. Pentru a reduce riscul de infecție, toți pacienții trebuie vaccinați cu un vaccin meningococic tetravalent cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a li se administra prima doză de crovalimab. Dacă la un pacient nevaccinat este indicat tratamentul imediat cu crovalimab, vaccinul necesar trebuie administrat cât mai curând posibil, iar pacienților trebuie să li se administreze profilactic antibiotice, din momentul în care încep tratamentul cu crovalimab și până la 2 săptămâni după vaccinare. Vaccinurile împotriva serogrupurilor A, C, Y, W și B, dacă sunt disponibile, sunt recomandate pentru prevenirea infecțiilor cu cele mai frecvente serogrupuri meningococice patogene. Pacienții trebuie să fie la zi cu vaccinările, conform cu ghidurile locale actuale privind vaccinarea. Dacă pacientul trece de la tratamentul cu un alt inhibitor al complement terminal, medicii trebuie să verifice dacă vaccinarea meningococică este efectuată în conformitate cu ghidurile locale privind vaccinarea. Vaccinarea poate activa suplimentar sistemul complement. În consecință, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, pot prezenta temporar semne și simptome crescute ale bolii preexistente, cum este hemoliza. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista simptomele bolii după vaccinarea recomandată.

Este posibil ca vaccinarea să nu fie suficientă pentru prevenirea infecției meningococice. Trebuie luată în considerare utilizarea profilactică a medicamentelor antibacteriene, conform recomandărilor locale. Toți pacienții trebuie să fie monitorizați pentru semne precoce ale infecției meningococice, evaluați imediat ce infecția este suspectată și tratați cu antibiotice adecvate, dacă este necesar. Pacienții trebuie informați cu privire la aceste semne și simptome și trebuie luate măsuri pentru solicitarea imediată a asistenței medicale. Medicii trebuie să discute beneficiile și riscurile tratamentului cu Piasy cu pacienții și să le furnizeze un ghid pentru pacient/ persoana care are grijă de pacient și un card al pacientului (vezi mai jos, "Materiale educaționale"). Conform instrucțiunilor din ghidurile anuale de atenționare, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să se asigure că vaccinările pacienților sunt actualizate.

Alte infecții sistemice

Din cauza mecanismului său de acțiune, crovalimab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu infecții sistemice active. Pacienții pot prezenta o susceptibilitate crescută la infecții, în special cele determinate de *Neisseria* spp. și de alte bacterii încapsulate. Vaccinurile pentru prevenirea infecțiilor cu *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) trebuie administrate conform recomandărilor locale.

Dacă ghidurile locale impun vaccinări pentru prevenirea infecțiilor cu *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), acestea trebuie efectuate cu cel puțin 2 săptămâni înainte de administrarea primei doze de crovalimab. Dacă la un pacient nevaccinat este indicat tratamentul imediat cu crovalimab, vaccinul necesar trebuie administrat cât mai curând posibil, iar pacienților trebuie să li se administreze profilactic antibiotice, din momentul în care încep tratamentul cu crovalimab și până la 2 săptămâni după vaccinare sau în conformitate cu standardul local de îngrijire, oricare dintre acestea survine mai târziu.

Dacă Piaskey este administrat la pacienți cu infecții sistemice active, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de agravare a infecției. Pacienții au fost excluși din studiile clinice cu crovalimab dacă au prezentat orice infecție bacteriană, virală sau fungică activă în decurs de 14 zile înainte de inițierea tratamentului.

Pacienților trebuie să li se furnizeze informații din prospect pentru a crește gradul de conștientizare a semnelor și simptomelor potențialelor infecții grave.

Reacții de tip III mediate de complexe imune

La pacienții care trec de la utilizarea de inhibitori ai complementului care leagă epitopi diferiți, se formează complexe imune (vezi pct. 4.5). La unii pacienți, formarea acestor complexe poate determina reacții de tip III mediate de complexe imune, denumite și reacții de tip III mediate de complexe imune. La pacienții care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor al C5 sau pacienții la care tratamentul anterior cu un inhibitor al C5 a fost eliminat din organism (adică a trecut cel puțin 5,5 ori timpul de înjumătățire al tratamentului anterior de la ultima doză) nu există riscul de reacții de tip III mediate de complexe imune. Studiile clinice cu crovalimab au raportat evenimente adverse cu reacții de tip III mediate de complexe imune (vezi pct. 4.8).

Semnele și simptomele reacțiilor de tip III mediate de complexe imune observate în studiile clinice au fost artralgia și alte tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv, erupția cutanată tranzitorie și alte tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat, pirexia, astenia/fatigabilitatea, tulburarea gastrointestinală, cefaleea și neuropatia axonală. Reacțiile de tip III mediate de complexe imune se pot manifesta și sub formă de tulburări renale, însă acest lucru nu a fost observat în studiile clinice cu crovalimab.

Pe baza timpului până la debutul reacțiilor de tip III mediate de complexe imune observate în studiile clinice, se recomandă ca pacienții să fie monitorizați în primele 30 zile după trecerea de la eculizumab sau ravulizumab la crovalimab (sau viceversa) pentru apariția simptomelor reacțiilor de tip III mediate de complexe imune. În cazul reacțiilor de tip III mediate de complexe imune ușoare sau moderate poate fi luată în considerare administrarea unui tratament simptomatic (de exemplu corticosteroizi topici, antihistaminice, antipiretice și/sau analgezice). În cazul reacțiilor severe, se poate iniția și ulterior se poate reduce treptat tratamentul cu corticosteroizi cu utilizare orală sau parenterală, după cum este indicat din punct de vedere clinic.

Reacții asociate perfuziei și injectiei

Administrarea de crovalimab poate cauza reacții asociate perfuziei sau reacții sistemice asociate injectiei, în funcție de calea de administrare. Acestea pot include reacții alergice sau de hipersensibilitate (inclusiv anafilaxie), dar și o serie de alte simptome, cum sunt cefaleea sau durerea musculară.

În cazul unei reacții severe la perfuzie după administrarea intravenoasă a Piaskey, se va întrerupe tratamentul și se va administra un tratament medical adecvat. În eventualitatea unei reacții severe asociate cu injectia după administrarea subcutanată sau a oricărei reacții alergice grave după administrarea intravenoasă sau subcutanată, pacienții/ persoanele care au grijă de pacienți trebuie să solicite imediat asistență medicală și se va administra tratament medical adecvat. Pacienții trebuie să confirme cu profesionistul din domeniul sănătății dacă tratamentul cu Piaskey poate fi continuat.

Hemoliză gravă după întreruperea tratamentului la pacienții cu HPN

În cazul întreruperii tratamentului cu Piaskey, pacienții care nu trec la un alt tratament pentru HPN trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor hemolizei intravasculare grave, identificată prin valorile crescute de lactat dehidrogenază (LDH), împreună cu scăderea bruscă a dimensiunii clonei de HPN sau a valorilor hemoglobinei sau reapariția simptomelor, cum ar fi fatigabilitate, hemoglobinurie, durere abdominală, dificultăți respiratorii (dispnee), evenimente adverse vasculare majore (inclusiv tromboză), disfagie sau disfuncție erectilă. Dacă apar semne și

simptome de hemoliză după întreruperea tratamentului, inclusiv valori crescute de LDH, aveți în vedere reluarea tratamentului adecvat.

Imunogenitate care duce la scăderea expunerii și a eficacității

Pacienții pot dezvolta anticorpi anti-medicament (AAM), care pot interfera cu expunerea la crovalimab. Apariția AAM poate duce la scăderea expunerii la crovalimab, ceea ce poate duce ulterior la scăderea eficacității crovalimabului. La pacienții tratați cu crovalimab în cadrul studiilor clinice s-a observat scăderea eficacității și a expunerii, ca urmare a dezvoltării de AAM. Pacienții trebuie monitorizați de rutină pentru detectarea semnelor clinice de scădere a expunerii și a eficacității, inclusiv hemoliza intravasculară gravă. În cazul hemolizei intravasculare grave persistente, în pofida respectării tratamentului cu crovalimab, pacienții trebuie evaluați cu promptitudine pentru a stabili etiologia și trebuie luată în considerare posibilitatea apariției AAM care determină scăderea expunerii și a eficacității. Trebuie efectuată o evaluare a beneficiilor în raport cu riscurile continuării tratamentului cu crovalimab și trebuie luată în considerare trecerea la o terapie alternativă. Pacienții/persoanele care au grijă de pacienți trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă pacientul prezintă semne de agravare a HPN. Vezi pct. 4.8 și 5.1.

Materiale educaționale

Toți profesioniștii din domeniul sănătății care urmează să prescrie, să utilizeze sau să supravegheze administrarea Piasky trebuie să se asigure că au primit și sunt familiarizați cu ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății. Profesioniștii din domeniul sănătății vor primi o atenționare în fiecare an, pentru a se asigura că vaccinările pacienților sunt actualizate. Medicii prescriptori trebuie să explice și să discute beneficiile și riscurile tratamentului cu Piasky cu pacientul și/sau persoana care îl îngrijește și să se asigure că le este furnizat pacientului/ persoanei care îl îngrijește ghidul și cardul pacientului.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să instruiască pacienții și/sau persoana care îi îngrijește să aibă întotdeauna asupra lor cardul pacientului ce conține informații despre semnele și simptomele cheie ale infecțiilor meningococice și ale reacțiilor alergice severe și să solicite asistență medicală de urgență dacă prezintă simptome ale infecțiilor meningococice și/sau reacții alergice severe.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Crovalimab și alți inhibitori ai C5 leagă epitopi diferiți pe C5, astfel încât atunci când ambii sunt prezenți în circulație pot apărea complexe imune, formate din anticorpi legați de C5. Aceste complexe imune, denumite și complexe medicament-țintă farmacologică-medicament (DTDC), pot include una sau mai multe unități de C5, legate atât de crovalimab, cât și de un alt inhibitor al C5 și se anticipează că vor fi eliminate în aproximativ 8 săptămâni (în cazul eculizumab). Complexele imune pot fi eliminate după o perioadă mai lungă în cazul trecerii de la inhibitori ai C5 cu un timp de înjumătățire plasmatică prelungit, cum este ravulizumab. La unii pacienți, formarea acestor complexe determină reacții mediate de complexe imune de tip III (vezi pct. 4.4 și 4.8). La pacienții care trec de la un alt inhibitor al C5, se observă o creștere tranzitorie a clearance-ului, indusă de formarea de complexe imune, care determină o eliminare mai rapidă a crovalimabului. Cu toate acestea, această creștere tranzitorie a clearance-ului nu este relevantă din punct de vedere clinic și nu necesită ajustarea dozei la pacienții care trec de la un alt inhibitor al C5.

Nu s-au efectuat studii dedicate privind interacțiunile.

Nu se anticipează ca, crovalimab să prezinte interacțiuni farmacocinetice cu alte medicamente care interferează cu enzimele citocromului P450 (CYP) implicate în metabolizare, deoarece căile de eliminare a imunoglobulinelor G (IgG) sunt diferite de cele ale moleculelor mici.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea crovalimab la femeile gravide sunt inexistente.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Se cunoaște faptul că IgG umană traversează placenta după primul trimestru de sarcină. Pe baza mecanismului său de acțiune, crovalimab poate cauza inhibarea complementului terminal la nivelul circulației fetale.

Prin urmare, utilizarea Piasky poate fi luată în considerare la femeile gravide dacă afecțiunea clinică a acestora necesită tratament cu crovalimab.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă crovalimab se excretă în laptele uman. Se știe că IgG1 umană se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugarul alăptat.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Piasky, având în vedere beneficiul alăptării pentru sugar și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele crovalimabului asupra fertilității la om. Datele din studiile privind toxicitatea după administrarea de doze repetate la animale nu au evidențiat niciun efect asupra organelor de reproducere masculine sau feminine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Piasky nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse observate au fost reacții de tip III mediate de complexe imune (18,9% la pacienții care au trecut de la tratamentul cu un alt inhibitor al C5 la tratamentul cu crovalimab), infecții ale tractului respirator superior (18,6%), pirexie (13,5%), cefalee (10,9%) și reacții asociate perfuziei (10,2%). Cele mai frecvente reacții adverse grave observate au fost reacții de tip III mediate de complexe imune (4,0% la pacienții care au trecut de la tratamentul cu un alt inhibitor al C5 la tratamentul cu crovalimab) și pneumonie (1,5%).

Rezultatele privind siguranța obținute de la cei 44 pacienți din studiul COMPOSER, în care durata mediană a tratamentului a fost de 4,69 ani (interval: 0,4 - 6,3 ani), nu au evidențiat probleme suplimentare privind siguranța asociate cu utilizarea pe termen lung a crovalimabului.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Siguranța crovalimabului la pacienții cu HPN a fost evaluată în trei studii de fază III, COMMODE 2 (BO42162), COMMODE 3 (YO42311) și COMMODE 1 (BO42161) și un studiu de fază I/II (COMPOSER, BP39144).

Tabelul 2 prezintă reacțiile adverse care au fost raportate în asociere cu utilizarea crovalimab într-o analiză cumulată la 393 pacienți înrolați în studiile de fază III, cu excepția cazului în care se specifică

altfel. Durata mediană a tratamentului cu crovalimab, pe baza analizei cumulate a datelor provenite de la 393 pacienți, a fost de 64 săptămâni (interval: 0,1-136,4 săptămâni).

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoria corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse la pacienții tratați cu Piasky

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse (MedDRA)	Categorie frecvență
Infecții și infestări	Infecție a căilor respiratorii superioare	Foarte frecvente
	Pneumonie	Frecvente
	Infecție a căilor respiratorii	
	Infecție de tract urinar	
	Rinofaringită	
	Sepsis	Mai puțin frecvente
	Șoc septic	
	Bacteriemie	
Tulburări ale sistemului imunitar	Pielonefrită	
	Reacții de tip III mediate de complexe imune*	Foarte frecvente
	Hipersensibilitate	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	Frecvente
	Diaree	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie	Foarte frecvente
	Astenie	Frecvente
	Fatigabilitate	
	Reacție la locul injectiei	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacție asociată perfuziei	Foarte frecvente
	Reacție asociată injectiei	Frecvente

*Reacțiile de tip III mediate de complexe imune (denumite și reacții de tip III mediate de complexe imune) sunt limitate la pacienții care trec de la un alt inhibitor al C5 la tratamentul cu crovalimab sau de la crovalimab la un alt inhibitor al C5. Frecvența reacțiilor de tip III mediate de complexe imune este raportată pentru un subgrup de N = 201 pacienți care au trecut de la tratamentul cu un alt inhibitor al C5 la crovalimab, ratele de incidență fiind calculate folosind la numitor acești N = 201 pacienți. Vezi mai jos.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții de tip III mediate de complexe imune (vezi pct. 4.4 și 4.5)

În cadrul studiilor de fază III, 19,4% (39 din 201) dintre pacienții care au trecut de la tratamentul cu eculizumab sau ravulizumab la crovalimab au prezentat o reacție de tip III mediată de complexe imune (raportată ca o reacție de tip III mediată de complexe imune). Dintre acești 39 de pacienți, 2 pacienți au prezentat o a doua reacție de tip III mediată de complexe imune după întreruperea tratamentului cu

crovalimab și trecerea la ravulizumab. Cele mai frecvente semne și simptome raportate au fost artralgia și erupțiile cutanate tranzitorii, iar alte simptome raportate includ pirexie, cefalee, mialgie, durere abdominală, astenie/fatigabilitate și neuropatie axonală. Timpul median până la debutul unei reacții de tip III mediate de complexe imune la pacienții care au trecut de la tratamentul cu eculizumab sau ravulizumab la crovalimab a fost de 1,6 săptămâni (interval: 0,7 - 4,4 săptămâni), 5,1% dintre pacienți (2 din 39) prezentând o reacție de tip III mediată de complexe imune, cu un timp până la debut care a depășit 4 săptămâni. Majoritatea cazurilor de reacție de tip III mediată de complexe imune au fost tranzitorii, cu o durată mediană de 1,7 săptămâni (interval: 0,4 - 34,1 săptămâni). Majoritatea pacienților au prezentat un eveniment de gradul 1 sau 2 (23 din 39 de pacienți), evenimentele de gradul 3 afectând 8% (16 din 39) dintre pacienții tratați cu crovalimab care au trecut de la tratamentul cu eculizumab sau ravulizumab. Majoritatea evenimentelor s-au rezolvat fără modificări în tratamentul de studiu cu crovalimab.

În studiul COMPOSER, dintre cei 26 pacienți care au trecut de la tratamentul cu eculizumab la cel cu crovalimab, 2 pacienți au raportat fiecare 1 eveniment advers de tipul reacțiilor de tip III mediate de complexe imune. Aceste evenimente au fost ușoare/moderate și non-grave. Un alt pacient a dezvoltat o reacție de tip III mediată de complexe imune, de intensitate ușoară după întreruperea tratamentului cu crovalimab și trecerea la un inhibitor diferit al C5.

Imunogenitate

În cadrul a două studii randomizate de fază III (COMMODEORE 1 și COMMODEORE 2) și al unui studiu de fază III cu un singur braț de tratament (COMMODEORE 3), statusul AAM a fost evaluabil la 392 pacienți. Dintre acești 392 pacienți, 118 (30,1%) au avut test AAM pozitiv. Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește frecvențele reacțiilor adverse asociate în mod tipic cu imunogenitatea (cum sunt reacții asociate perfuziei, reacții la locul de injectare sau hipersensibilitate) între pacienții cu test AAM pozitiv și pacienții cu test AAM negativ (vezi pct. 5.1).

Imunogenitatea care duce la scăderea expunerii și a eficacității

Pacienții pot dezvolta AAM care pot interfera cu expunerea la crovalimab. Dintre cei 392 pacienți evaluați pentru statusul AAM, s-a observat pierderea parțială sau completă a expunerii, asociată cu debutul apariției AAM la 23 pacienți (5,9%); dintre aceștia, 17 (4,3%) au prezentat o pierdere a activității farmacologice, care a coincis cu o scădere a expunerii și cu scăderea eficacității, care s-a manifestat ca o pierdere constantă a controlului hemolizei la 7 pacienți (1,8%).

Dacă se observă semnele clinice ale scăderii eficacității, trebuie solicitată evaluarea promptă de către un profesionist din domeniul sănătății (vezi pct. 4.4).

Reacții asociate perfuziei și injectiei

În cadrul studiilor de fază III, 10,2% dintre pacienții tratați cu crovalimab au prezentat o reacție asociată perfuziei. Cele mai frecvente semne și simptome raportate au fost cefalee (7,1%), erupții cutanate tranzitorii (0,8%), amețeli (0,8%), durere abdominală (0,5%), eritem (0,5%), greață (0,5%), pirexie (0,5%) și parestezie (0,3%). Toate evenimentele raportate au fost de gradul 1 sau 2.

În cadrul studiilor de fază III, 8,4 % dintre pacienții tratați cu crovalimab au prezentat o reacție asociată injectiei. Cele mai frecvente semne și simptome raportate au fost cefalee (2,5%), eritem la locul injectării (1,0%), durere la locul injectării (1,0%) și reacție cutanată tranzitorie la locul injectării (1,0%). Majoritatea evenimentelor au fost de gradul 1-2.

Infecții cu bacterii încapsulate

Pe baza mecanismului său de acțiune, utilizarea crovalimabului poate crește riscul de infecții, în special infecții cauzate de bacterii încapsulate, inclusiv *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipurile A, C, W, Y și B, și *Haemophilus influenzae* (vezi 4.4).

În cadrul studiilor de fază III, infecțiile cu bacterii încapsulate care au fost raportate au fost *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (nespecificat altfel), *Haemophilus influenzae* și *Neisseria subflava*, ultima dintre acestea conducând la o reacție adversă la un pacient, și anume bacteriemie.

Copii și adolescenți

La 12 pacienți adolescenți cu HPN și o greutate corporală ≥ 40 kg (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani), incluși în studiile COMMODORE 1, COMMODORE 2 și COMMODORE 3, profilul de siguranță a fost similar cu cel observat la pacienții adulți cu HPN. Reacțiile adverse asociate cu crovalimab care au fost raportate la pacienții copii și adolescenți cu HPN sunt infecții ale căilor respiratorii superioare (16,7%), infecții ale tractului urinar (16,7%), fatigabilitate (16,7%), febră (16,7%), cefalee (8,3%) și reacții asociate (8,3%) și reacție asociată injectării (8,3%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a depista semnele sau simptomele unor reacții adverse și pentru a institui tratament simptomatic adecvat.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, Inhibitori ai complementului, codul ATC: L04AJ07

Mecanism de acțiune

Crovalimab este un anticorp monoclonal umanizat recombinant, pe bază de imunoglobulină G1 (IgG1), care se leagă cu afinitate mare de componenta 5 (C5) a sistemului complement, inhibând scindarea acesteia în C5a și C5b și prevenind astfel formarea complexului de atac membranar (CAM). Crovalimab determină inhibarea activității complementului terminal. La pacienții cu HPN, crovalimabul inhibă hemoliza intravasculară mediată de complementul terminal.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice la pacienții cu HPN, a fost observată o inhibare dependentă de concentrație a activității complementului terminal în urma tratamentului cu crovalimab. Activitatea complementului terminal (CH50 măsurată prin testul imunologic lipozomal [LIA]) a fost atinsă imediat, până la sfârșitul perfuziei cu doza inițială de crovalimab și s-a menținut, în general, pe durata tratamentului cu crovalimab. De asemenea, concentrațiile medii de C5 liber au scăzut la valori mici ($< 0,0001$ g/l) în comparație cu valorile inițiale și au rămas scăzute pe parcursul perioadei de tratament.

Valorile C5 liber și CH50 liber au fost similare la pacienții copii, adolescenți și adulți tratați cu crovalimab.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea crovalimabului la pacienții cu HPN au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază III de non-inferioritate (COMMODORE 2, BO42162) și susținute de dovezi clinice din două studii suplimentare de fază III (COMMODORE 3, YO42311 și COMMODORE 1, BO42161).

În toate studiile de fază III, pacienții trebuiau să fie vaccinați împotriva *Neisseria meningitidis*, fie în decurs de 3 ani înainte de începerea tratamentului, fie în decurs de 7 zile după începerea tratamentului cu crovalimab. Pacienților vaccinați în decurs de 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu crovalimab sau după începerea tratamentului de studiu li s-au administrat profilactice antibiotice adecvate, din momentul în care au început tratamentul cu Piasmy și până la cel puțin 2 săptămâni după vaccinare (vezi pct. 4.4 pentru atenționări și precauții legate de infecția meningococică gravă). Au fost excluși pacienții cu antecedente de infecție cu *Neisseria meningitidis* în ultimele 6 luni anterioare selecției și până la prima administrare a medicamentului de studiu.

Pacienții au fost, de asemenea, excluși dacă aveau antecedente de transplant alogen de măduvă osoasă.

Crovalimab a fost administrat în studii de fază III, în conformitate cu doza recomandată descrisă la pct. 4.2. Dozele de urgență de 340 mg de crovalimab administrate intravenos au fost permise pe baza opiniei investigatorilor în cazul în care un pacient a prezentat semne și simptome legate de HPN; totuși, aceste studii nu au fost concepute pentru a evalua impactul administrării dozelor de urgență asupra eficacității crovalimabului. Eculizumab a fost administrat conform informațiilor locale de prescriere, sau într-o țară în care eculizumab nu este comercializat (COMMODORE 2), doza de eculizumab 600 mg a fost administrată intravenos o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni, urmată de administrarea dozei de 900 mg la interval de 2 săptămâni, ulterior. În studiu nu a fost permisă utilizarea de doze de urgență de eculizumab.

Studiile de fază III au constatat într-o perioadă de tratament primar de 24 de săptămâni, după care pacienții au avut opțiunea de a continua/trece la tratamentul cu crovalimab în perioada de extensie.

Studiu la pacienți cu HPN netratați anterior cu inhibitori ai complementului

COMMODORE 2 (Studiul BO42162)

COMMODORE 2 a fost un studiu clinic de fază III, randomizat, în regim deschis, controlat cu comparator activ, multicentric, conceput pentru a evalua eficacitatea și siguranța crovalimab, comparativ cu eculizumab, la pacienții cu HPN care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor al complementului. 204 pacienți (greutate corporală ≥ 40 kg) au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie crovalimab ($n = 135$), fie eculizumab ($n = 69$). În plus, studiul a înrolat 6 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta < 18 ani și cu greutatea corporală ≥ 40 kg) într-un braț descriptiv pentru a li se administra crovalimab (vezi pct. 5.1). Pacienții eligibili au prezentat o activitate crescută a bolii la selecție, demonstrată de valoare a LDH $\geq 2 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN) și de prezența unuia sau mai multor semne sau simptome legate de HPN în ultimele 3 luni: fatigabilitate, hemoglobinurie, durere abdominală, dificultăți respiratorii (dispnee), anemie (hemoglobină < 10 g/dl), antecedente de eveniment advers vascular major (inclusiv tromboză), disfagie sau disfuncție erectilă sau antecedente de transfuzie cu masă eritocitară (pRBC) din cauza HPN.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de cea mai recentă valoare a LDH (≥ 2 până la $\leq 4 \times$ LSN sau $> 4 \times$ LSN) și de istoricul transfuziilor (0, > 0 până la ≤ 6 sau > 6 unități de pRBC administrate în decurs de 6 luni înainte de randomizare); categoriile de stratificare respective au fost echilibrate între brațele de tratament.

Caracteristicile demografice și inițiale ale populației de studiu randomizate au fost în general echilibrate între brațele de tratament și sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Date demografice și caracteristici inițiale în studiul COMMODORE 2 (populație randomizată)

Parametri	Crovalimab (N = 135)	Eculizumab (N = 69)
Vârsta (ani) la diagnosticarea HPN		
Medie (AS)	35,8 (15,5)	37,4 (16,4)
Mediană (interval)	31,0 (11,5 – 74,7)	32,1 (11,2 - 76,8)
Vârsta (ani) la prima administrare a tratamentului de studiu*		
Medie (AS)	40,5 (15,2)	41,9 (16,0)
Mediană (interval)	36,0 (18 – 76)	38,0 (17 – 78)
< 18 ani (n, %)	0	2 (2,9%)
18 – 64 ani (n, %)	122 (90,4%)	58 (84,1%)
≥ 65 ani (n, %)	13 (9,6%)	9 (13,0%)
Greutate		
40 < 100 kg (n, %)	131 (97,0%)	66 (95,7%)
≥ 100 kg (n, %)	4 (3,0%)	3 (4,3%)
Sex		
Bărbați, n (%)	77 (57,0%)	35 (50,7%)
Femei, n (%)	58 (43,0%)	34 (49,3%)
Valorile LDH la momentul inițial (x LSN)		
Mediană (interval)	7,0 (2,0 - 16,3)	7,7 (2,0 - 20,3)
Antecedente de transfuzii de pRBC în interval de 12 luni înainte de selecție		
Da (n, %)	103 (77,4%)	50 (73,5%)
Unități de pRBC transfuzate în interval de 12 luni înainte de selecție		
Mediană (interval)	3,8 (0 - 43,5)	3,0 (0 - 41,0)
Dimensiunea totală a clonei granulocitare HPN (%)		
Mediană (interval)	91,4 (5,8 - 100)	93,6 (6,8 - 99,9)
Dimensiunea totală a clonei monocitare HPN (%)		
Mediană (interval)	90,9 (42,5 - 99,9)	95,1 (41,5 - 99,9)
Dimensiunea totală a clonei eritrocitare HPN (%)		
Mediană (interval)	25,3 (3,5 - 96,0)	44,6 (0,1 – 88,9)
Valorile hemoglobinei la momentul inițial (g/l)		
Mediană (IQR)	85,0 (77,0 - 93,0)	87,0 (81,0 - 97,0)
Antecedente de anemie aplastică		
Da (n, %)	53 (39,3%)	26 (37,7%)
Antecedente de sindrom mielodisplazic		
Da (n, %)	6 (4,4%)	6 (8,7%)
Antecedente de evenimente adverse vasculare majore (EACM)		
Da (n, %)	21 (15,6%)	10 (14,5%)
Medicamente la momentul inițial**		
Anticoagulante (n, %)	35 (25,9%)	17 (24,6%)
Steroizi (n, %)	46 (34,1%)	25 (36,2%)
Tratament imunosupresor (n, %)	23 (17,0%)	13 (18,8%)
Semne sau simptome asociate HPN în decurs de 3 luni înainte de screening		
Durere abdominală	21 (15,6%)	11 (15,9%)
Anemie	109 (80,7%)	57 (82,6%)
Disfagie	8 (5,9%)	2 (2,9%)
Disfuncție erectilă	13 (9,6%)	4 (5,8%)
Fatigabilitate	113 (83,7%)	63 (91,3%)
Hemoglobinurie	79 (58,5%)	45 (65,2%)

Parametri	Crovalimab (N = 135)	Eculizumab (N = 69)
MAVE (inclusiv tromboză)	9 (6,7%)	5 (7,2%)
Tulburări respiratorii (dispnee)	29 (21,5%)	14 (20,3%)

Notă: IQR = interval intercuartilic.

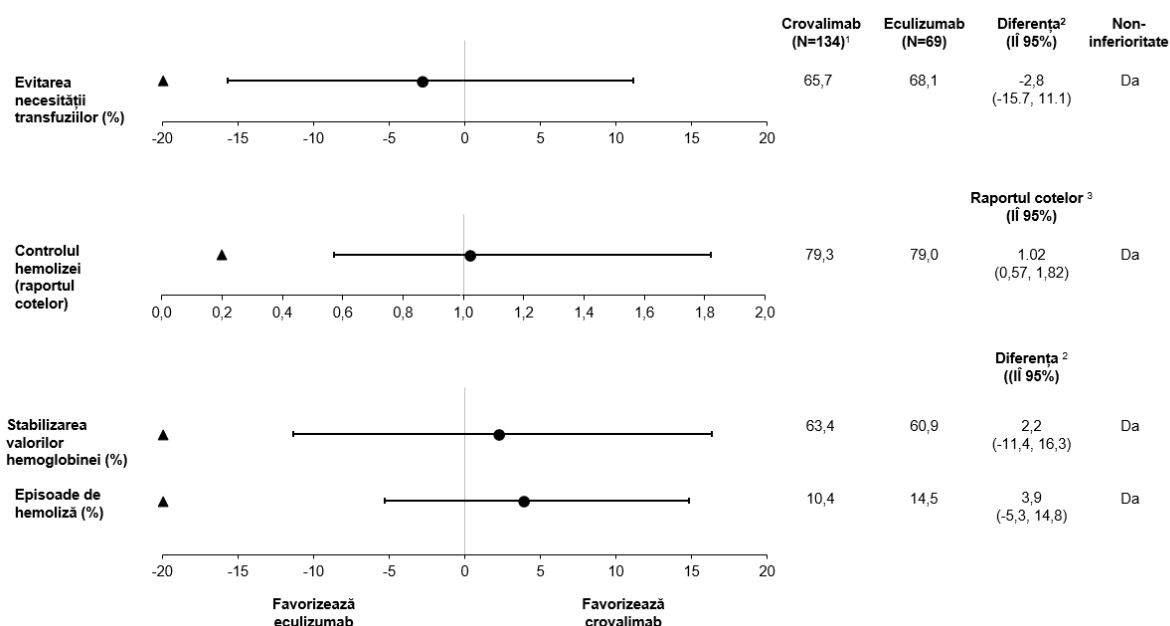
* Doi pacienți adolescenți (ambii cu vârsta de 17 ani) au fost randomizați în brațul de tratament cu eculizumab înainte de deschiderea brațului descriptiv separat pentru copii și adolescenți. Ambii pacienți au trecut la crovalimab în perioada de extensie, după încheierea perioadei de tratament primar; un pacient nu avea încă vârsta de 18 ani, în timp ce celălalt pacient împlinise 18 ani la momentul primului tratament cu crovalimab. Vezi mai jos „Copii și adolescenți”

** Include medicamente a căror administrare a fost începută înainte de inițierea tratamentului de studiu și a fost fie întreruptă înainte, fie era în curs de desfășurare la momentul inițierii tratamentului de studiu.

Obiectivul principal al studiului a fost evaluarea eficacității crovalimab comparativ cu eculizumab, pe baza evaluării non-inferiorității (NI), pentru următoarele criterii co-principale de evaluare: controlul hemolizei, măsurat prin proporția medie de pacienți cu valori ale LDH $\leq 1,5 \times$ LSN din săptămâna 5 până în săptămâna 25; și proporția de pacienți la care s-a evitat transfuzia, definiți ca pacienți fără transfuzii de pRBC, de la momentul inițial până în săptămâna 25. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus proporția de pacienți cu episoade de hemoliză, proporția de pacienți cu valori stabilizate ale hemoglobinei și modificarea fatigabilității (măsurată pe scala FACIT [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (Evaluarea funcțională a tratamentului bolilor cronice)]-Fatigabilitate) de la momentul inițial până în săptămâna 25.

Crovalimab a fost non-inferior față de eculizumab atât în ceea ce privește criteriile principale de evaluare a controlului hemolizei și evitării necesității transfuziei, cât și pentru criteriile secundare de evaluare a stabilizării valorilor hemoglobinei și a episoadelor de hemoliză (Figura 1). Figura 2 prezintă proporția de pacienți cu valori ale LDH $\leq 1,5 \times$ LSN de la momentul inițial până în săptămâna 25.

Figura 1: Rezultatele criteriilor de evaluare co-principale și secundare în studiul (COMMODORE 2, populația de analiză primară)



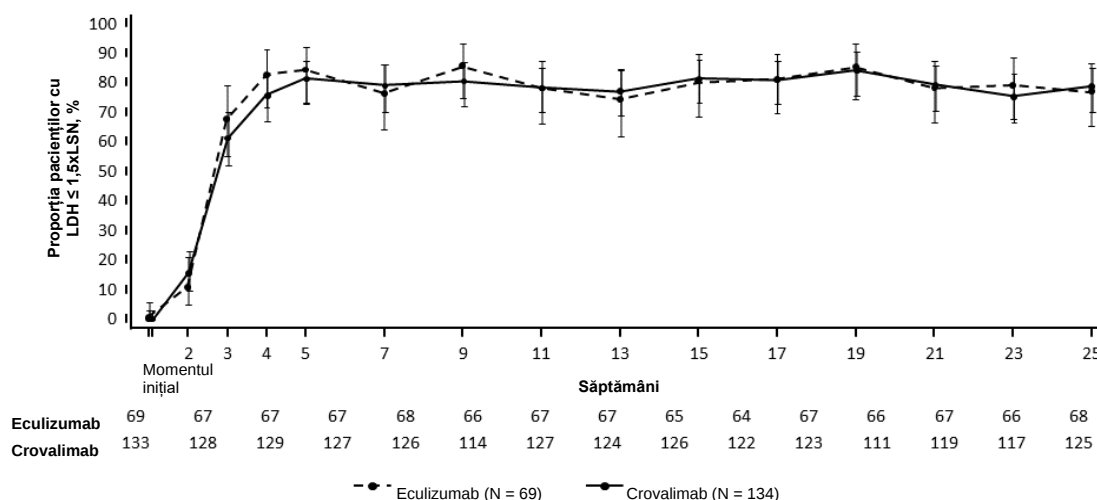
Notă: Triunghiurile indică marjele de non-inferioritate, iar cercurile indică estimările punctuale. ÎI = interval de încredere;

¹ Un pacient randomizat pentru a i se administra crovalimab nu a avut determinări ale valorilor LDH după momentul inițial și nu a fost inclus în analiza primară a eficacității.

² Pentru evitarea transfuziilor și stabilizarea valorii hemoglobinei, diferența se calculează ca o diferență ponderată între crovalimab minus eculizumab. În cazul hemolizei episodice intense, diferența este calculată ca diferență ponderată între eculizumab minus crovalimab.

³ Raportul cotelor calculat ca probabilitatea pentru crovalimab împărțit la probabilitatea pentru eculizumab

Figura 2: Proportia de pacienți cu valori ale LDH $\leq 1,5 \times$ LSN de la momentul inițial până în săptămâna 25, cu ÎI 95 % (COMMODORE 2, populația pentru analiză primară)



Studii la pacienții cu HPN tratați anterior cu terapie cu inhibitori ai complementului C5

COMMODORE 1 (Studiul BO42161) – pacienți randomizați care trec la eculizumab

COMMODORE 1 a fost un studiu clinic de fază III, randomizat, deschis, controlat cu comparator activ, multicentric, care a evaluat siguranța, farmacodinamia, farmacocinetica și eficacitatea

exploratorie a crovalimabului la pacienții care au trecut de la un alt tratament cu un inhibitor al complementului C5. Obiectivul principal al acestui studiu a fost evaluarea siguranței (vezi pct. 4.8). Optzeci și nouă pacienți au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra crovalimab (n = 45) sau eculizumab (n = 44). Pacienții au fost eligibili pentru înrolarea în brațele randomizate dacă au trecut de la dozele aprobate de eculizumab și au avut control al hemolizei la selecție, definit ca valoare a LDH $\leq 1,5 \times$ LSN. Pacienții au fost excluși dacă au avut un eveniment advers vascular major (MAVE) cu 6 luni înainte de prima administrare a medicamentului de studiu. Randomizarea a fost stratificată în funcție de istoricul transfuziilor pacientului (dacă pacientului i s-a administrat o transfuzie de pRBC cu 12 luni înainte de randomizare).

Caracteristicile demografice și inițiale ale populației de studiu randomizate au fost echilibrate între brațele de tratament. Valoarea mediană a LDH la momentul inițial a fost de $1,01 \times$ LSN (interval: 0,6-1,7) pentru crovalimab și de $0,96 \times$ LSN (interval: 0,7-1,9) pentru eculizumab. Proporția de pacienți cu antecedente de transfuzii în cele 12 luni anterioare selecției a fost de 22,7% în brațul de tratament cu crovalimab și de 25% în brațul de tratament cu eculizumab, cu o medie (AS) de 1,6 (3,7) unități de pRBC transfuzate în brațul de tratament cu crovalimab și 2,3 (5,4) unități în brațul de tratament cu eculizumab. Dimensiunile clonei HPN mediane (interval) la momentul inițial pentru numărul total de eritrocite, monocite și granulocite pentru brațul cu crovalimab comparativ cu brațele cu eculizumab sunt următoarele: 44,6% (2,6 - 100) comparativ cu 54,2% (1,3 - 100), 88,6% (13,8 - 100) comparativ cu 96,4% (7,6 - 99,9) și 88,1% (5,2 - 100) comparativ cu, respectiv 95,7% (7,9 - 99,9).

Dintre cei 89 pacienți randomizați, eficacitatea a fost evaluată în mod exploratoriu la 76 pacienți (n = 39 pentru crovalimab și n = 37 pentru eculizumab) care au fost înrolați cu cel puțin 24 săptămâni înainte de data limită pentru analiza primară. În general, rezultatele criteriilor exploratorii de evaluare privind eficacitatea au arătat că la pacienții care au trecut la tratamentul cu crovalimab de la tratamentul cu eculizumab s-a menținut controlul bolii. Proporția medie de pacienți la care s-a menținut controlul hemolizei de la momentul inițial până în săptămâna 25 a fost de 92,9% [Î 95%: 86,6-96,4] pentru pacienții randomizați la tratamentul cu crovalimab și de 93,7% [Î 95%: 87,3-97,0] pentru pacienții randomizați la tratamentul cu eculizumab. Evitarea necesității transfuziei a fost observată la 79,5% [Î 95%: 63,1-90,1] dintre pacienții randomizați la tratamentul cu crovalimab și la 78,4% [Î 95%: 61,3-89,6] dintre pacienții randomizați la tratamentul cu eculizumab.

COMMODORE 1 (Studiul BO42161) și COMMODORE 2 (Studiul BO42162) - pacienți stabili clinic la schimbarea tratamentului

Au fost raportate date justificative de la pacienții stabili clinic la schimbarea tratamentului cu eculizumab, de către pacienții din studiul COMMODORE 1 (25 pacienți care pot fi evaluați din punct de vedere al eficacității) și studiul COMMODORE 2 (29 pacienți care pot fi evaluați din punct de vedere al eficacității), care au fost tratați cu eculizumab timp de cel puțin 24 de săptămâni în perioada primară de tratament și care au prezentat valori ale LDH $\leq 1,5 \times$ LSN la momentul inițial al trecerii la crovalimab.

Eficacitatea a fost evaluată la pacienții care au fost expuși cel puțin 24 de săptămâni la crovalimab (sau care au întrerupt tratamentul în alt mod, înainte de a fi încheiat 24 de săptămâni de tratament). Proporția medie de pacienți stabili clinic la schimbarea tratamentului la care s-a menținut controlul hemolizei de la momentul inițial al schimbării tratamentului până la schimbarea din săptămâna 25 în COMMODORE 1 și COMMODORE 2 a fost de 98,7% [Î 95%: 96,2, 99,5] și respectiv 95,3% [Î 95%: 89,5, 97,9]. Evitarea necesității transfuziei a fost observată la 80,0% [Î 95%: 58,70, 92,39] și la 86,2% [Î 95%: 67,43, 95,49] dintre pacienții stabili clinic la schimbarea tratamentului. Aceste rezultate la pacienții stabili clinic la schimbarea tratamentului cu eculizumab au fost în conformitate cu rezultatele pacienților randomizați la schimbarea tratamentului cu eculizumab în timpul perioadei de tratament primar din COMMODORE 1.

În plus, în brațul nerandomizat al COMMODORE 1, dintre cei 19 pacienți stabili clinic la schimbarea tratamentului cu ravulizumab, la 95,8% [Î 95%: 89,11, 98,43] s-a menținut controlul hemolizei și la

57,9% [Î 95%: 33,97, 78,88] pacienți s-au evitat transfuziile de la momentul inițial până în săptămâna 25.

Imunogenitate

Ca în cazul tuturor proteinelor terapeutice, există potențialul de a induce un răspuns imun la crovalimab.

Rezultatele testelor de imunogenitate depind în mare măsură de mai mulți factori, inclusiv sensibilitatea și specificitatea testelor, metodologia acestora, manipularea probelor, momentul recoltării probelor, medicamentele administrate concomitent și bolile preexistente. Din aceste motive, compararea incidenței anticorpilor la crovalimab cu incidența anticorpilor la alte medicamente poate fi înșelătoare.

În cadrul studiului de fază III COMMODORE 2, anticorpii anti-medicament (AAM) induși de tratament au fost observați la 35,0% (49/140) dintre pacienții netratați anterior cărora li s-a administrat crovalimab și la 38,2% (26/68) dintre pacienții care au trecut de la tratamentul cu un alt inhibitor al C5 la tratamentul cu crovalimab. Timpul median până la apariția primelor titruri detectabile de AAM după momentul inițial a fost de 16,1 săptămâni (interval: 1,1-72,3 săptămâni) la pacienții netratați anterior și de 16,6 săptămâni (interval: 2,1-36,3 săptămâni) la pacienții tratați anterior cu un alt inhibitor al C5. În cadrul studiilor de fază III, incidența AAM induși de tratament a fost de 35,1% (67 pacienți din 191) la pacienții netratați anterior și de 25,4% (51 pacienți din 201) la pacienții care au trecut de la tratamentul cu un alt inhibitor al C5 la tratamentul cu crovalimab.

În cadrul studiilor de fază III, concentrația mediană plasmatică în funcție de timp la pacienții cu test AAM pozitiv a fost ușor mai scăzută, în comparație cu pacienții cu test AAM negativ. În pofida acestui efect, concentrațiile au rămas peste 100 µg/ml (pragul pentru inhibarea completă a complementului terminal) la peste 80% dintre pacienții cu test AAM pozitiv. Prezența AAM nu a fost asociată cu un impact semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii, farmacodinamicii și eficacității la majoritatea pacienților. Cu toate acestea, dintre cei 392 pacienți evaluați pentru statusul AAM, s-a observat pierderea parțială sau completă a expunerii, asociată cu apariția primelor titruri detectabile de AAM la 23 pacienți (5,9%); dintre aceștia, 17 pacienți (4,3%) cu test AAM pozitiv au prezentat o pierdere a activității farmacologice (pe baza CH50 sau a C5 liber), care a coincis cu o pierdere a expunerii și cu pierderea eficacității, care s-a manifestat ca o pierdere constantă a controlului hemolizei la 7 pacienți (1,8%). Nu a existat nicio dovadă privind impactul clinic al statusului AAM asupra profilului de siguranță al Piasmy (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Copii și adolescenți

Zece pacienți adolescenți (cu greutatea corporală ≥ 40 kg) tratați cu crovalimab în COMMODORE 2 (n = 7; 13 - 17 ani) și COMMODORE 3 (n = 3; 15 - 17 ani) au fost evaluabili pentru analiza eficacității.

Nouă pacienți nu mai fuseseră tratați anterior și un pacient a trecut de la tratamentul cu eculizumab la cel cu crovalimab în perioada de extensie. La toți pacienții adolescenți s-a administrat aceeași doză ca la pacienții adulți, în funcție de greutatea corporală. Toți cei 9 pacienți netratați anterior au atins un nivel de control al hemolizei (definită ca valori ale LDH $\leq 1,5 \times$ LSN) până în săptămâna 4, iar acesta a fost menținut la 7 pacienți la fiecare vizită, de la momentul inițial până în săptămâna 25; în perioada de extensie, la pacientul care a trecut de la tratamentul cu eculizumab la cel cu crovalimab s-a menținut controlul hemolizei pe parcursul a 24 săptămâni de tratament. La șapte dintre cei 10 pacienți adolescenți s-a atins evitarea necesității transfuziilor și stabilizarea valorilor hemoglobinei și niciun pacient nu a prezentat un episod de hemoliză în timpul perioadei de tratament de 24 săptămâni.

În general, efectul tratamentului cu crovalimab la pacienții copii și adolescenți cu HPN a fost similar cu cel observat la pacienții adulți cu HPN.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Piasky la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru indicația HPN (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica crovalimabului a fost descrisă atât la voluntarii sănătoși, cât și la pacienții cu HPN. Farmacocinetica a fost caracterizată prin utilizarea metodelor de analiză farmacocinetică cu efecte mixte non-liniare, pe baza unei baze de date compuse din 9 voluntari sănătoși, 210 pacienți netratați anterior și 211 pacienți care au trecut de la tratamentul anterior cu un alt inhibitor al C5 la tratamentul cu crovalimab.

Evoluția concentrației plasmatice a crovalimabului în funcție de timp este descrisă cel mai bine utilizând un model deschis, bicompartimental, cu eliminare de ordinul întâi și o constantă de absorbție subcutanată de ordinul întâi. Pentru a descrie creșterea tranzitorie a clearance-ului datorată formării de complexe imune, observată la pacienții care au trecut de la tratamentul cu un alt inhibitor C5 la tratamentul cu crovalimab, s-a adăugat un parametru de clearance cu variație în funcție de timp, care scade exponențial cu timpul. La starea de echilibru, expunerea este de așteptat să fie similară între pacienții netratați anterior și cei la care trec la alt tratament.

Absorbție

Constanta vitezei de absorbție a fost estimată la $0,126 \text{ zile}^{-1}$ [CV%: 38,3]. După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea a fost estimată la 83,0% [CV%: 116].

Distribuție

Volumul de distribuție în compartimentul central a fost estimat la 3,23 l [CV%: 22,4], iar volumul de distribuție în compartimentul periferic a fost estimat la 2,32 l [CV%: 70,6].

Volumul mic de distribuție indică faptul că crovalimabul probabil se distribuie în principal în ser și/sau în țesuturile cu numeroase vase de sânge.

Metabolizare

Metabolizarea crovalimabului nu a fost studiată în mod direct. Anticorpul IgG sunt catabolizați în principal prin proteoliză lizozomală și ulterior eliminați din organism sau reutilizați.

Eliminare

Clearance-ul a fost estimat la $0,0791 \text{ l/zi}$ [CV%: 20,6]. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal al crovalimabului este de aproximativ 53,1 zile [CV%: 39,9], adică mai lung, comparativ cu alți anticorpi IgG umanizați. Acest timp de înjumătățire plasmatică prelungit este în concordanță cu proprietățile de reciclare ale crovalimabului.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu crovalimab la grupe speciale de pacienți. S-a demonstrat că greutatea corporală este o covariabilă semnificativă, clearance-ul și volumele de distribuție crescând, iar expunerea la crovalimab scăzând odată cu creșterea greutății corporale. Prin urmare, doza de crovalimab se stabilește în funcție de greutatea corporală a pacientului (vezi pct. 4.2).

După includerea greutății corporale în model, analizele farmacocinetice populaționale la pacienții cu HPN au arătat că vârsta (13 - 85 ani) și sexul nu influențează semnificativ farmacocinetica crovalimabului. Nu sunt necesare ajustări suplimentare ale dozei.

S-a demonstrat, de asemenea, că rasa/etnia nu are un impact asupra farmacocineticii crovalimabului; cu toate acestea, datele sunt limitate la pacienții de rasă neagră și, prin urmare, nu sunt considerate concludente la această populație.

Vârstnici

Nu au fost efectuate studii dedicate investigării farmacocineticii crovalimabului la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani; cu toate acestea, în studiile clinice au fost înrolați 46 (10,9%) pacienți vârstnici cu HPN, inclusiv 35 pacienți cu vârsta cuprinsă între 65 - 74 ani, 10 pacienți cu vârsta cuprinsă între 75 - 84 ani și 1 pacient cu vârsta ≥ 85 ani. Datele obținute din studiile clinice privind HPN indică faptul că expunerea la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani este similară cu cea a pacienților mai tineri din alte grupe de vârstă; cu toate acestea, din cauza datelor limitate la pacienți cu vârsta ≥ 85 ani, farmacocinetica crovalimabului la acești subiecți nu este cunoscută.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii dedicate investigării farmacocineticii crovalimabului la pacienții cu insuficiență renală, însă datele obținute în studiile clinice privind HPN (62 [14,7 %] pacienți cu insuficiență renală ușoară, 38 [9 %] pacienți cu insuficiență renală moderată și 4 [1 %] pacienți cu insuficiență renală severă) indică faptul că expunerea la crovalimab a pacienților cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă este similară cu cea observată la pacienți fără insuficiență renală. Cu toate acestea, în studiile clinice privind HPN au fost obținute date limitate pentru pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii dedicate la pacienți cu insuficiență hepatică, cu toate acestea datele obținute din studiile clinice privind HPN indică faptul că expunerea la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (46 [11%] conform clasificării pe baza valorilor serice ale alaninaminotransferazei) este similară cu cea observată la pacienți fără insuficiență hepatică. Au fost disponibile date farmacocinetice limitate la pacienții cu HPN cu insuficiență hepatică moderată (0 [0 %]) până la severă (1 [0,23 %]), prin urmare impactul insuficienței hepatice moderate sau severe asupra farmacocineticii crovalimabului nu este cunoscut și nu se pot face recomandări cu privire la doze (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Datele obținute de la 12 pacienți adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani) din studiile clinice privind HPN indică faptul că expunerea la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, a fost considerată similară cu cea observată la pacienți adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special legat de tratamentul cu crovalimab pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după administrarea de doze repetate (inclusiv criterii farmacologice de evaluare a siguranței) și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Genotoxicitate

Nu au fost efectuate studii dedicate stabilirii potențialului genotoxic al crovalimabului.

Nu se anticipează ca anticorpii monoclonali să interacționeze direct cu ADN-ul sau cu alte materiale cromozomiale.

Carcinogenitate

Nu au efectuate studii pentru a stabili potențialul carcinogen al crovalimabului. Evaluarea dovezilor disponibile referitoare la efectele farmacodinamice și datele toxicologice la animale nu indică un potențial carcinogen al crovalimabului.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Administrarea repetată de crovalimab la maimuțele cynomolgus gestante în timpul perioadei de gestație nu a indus toxicitate maternă și nu a afectat rezultatul gestației. Nu s-au observat efecte asupra viabilității, creșterii și dezvoltării puilor în perioada postnatală de 6 luni.

Fertilitatea

Nu s-au observat efecte asupra organelor de reproducere feminine sau masculine la maimuțele cynomolgus după administrarea repetată de crovalimab, timp de până la 6 luni. Nu s-au efectuat studii separate cu crovalimab privind fertilitatea la animale.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Acid aspartic
Clorhidrat de arginină
Poloxamer 188
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

3 ani.

Înainte de administrare, flacoanele nedeschise de Piasky pot fi scoase de la frigider și păstrate la temperatura camerei, dacă este necesar și apoi pot fi puse înapoi în frigider. Pentru variații de temperatură în afara limitelor cuprinse între 2°C – 8°C, flaconul nedeschis poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30°C), în cutia de carton, pentru o perioadă totală care să nu depășească 7 zile. A se arunca dacă a fost păstrat în afara frigiderului la temperatura camerei mai mult de 7 zile.

Soluție diluată pentru perfuzie intravenoasă

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de diluare exclude riscul de contaminare microbiană, soluția diluată pentru perfuzie intravenoasă trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Dacă soluția diluată este preparată în condiții aseptice controlate și validate, medicamentul poate fi păstrat în frigider la temperaturi de 2°C – 8°C și la temperatura camerei (sub 30°C). Condițiile detaliate de păstrare a soluției preparate pentru perfuzie în funcție de tipul de punți de perfuzie utilizate sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Condiții de păstrare pentru soluția perfuzabilă preparată în condiții aseptice

Pungi de perfuzie	Condiții de păstrare
PO/PE/PP	Până la 30 de zile, la temperaturi de 2°C – 8°C, protejat de lumină și până la 24 de ore la temperatura camerei (sub 30°C), în condiții de lumină ambientală. A se proteja de lumina directă a soarelui.
PVC	Până la 12 ore, la temperaturi de 2°C – 8°C, protejat de lumină și până la 12 de ore la temperatura camerei (sub 30°C), în condiții de lumină ambientală. A se proteja de lumina directă a soarelui.

poliolefine (PO), polietilenă (PE), polipropilenă (PP), clorură de polivinil (PVC)

Soluție nediluată pentru injectare subcutanată

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să fie mai mult de 24 de ore la 2-8°C, cu excepția cazului în care prepararea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Dacă Piasky este transferat din flacon în seringă în condiții aseptice controlate și validate, medicamentul din seringă cu capac poate fi păstrat în frigider la temperaturi de 2°C – 8°C timp de până la 14 zile, protejat de lumină și până la 24 de ore la temperatura camerei (sub 30°C), în condiții de lumină ambientală.

Soluția Piasky trebuie protejată de lumina directă a soarelui.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon sigilat

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale soluției diluate pentru perfuzie intravenoasă și ale soluției nediluate pentru injectare subcutanată, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Soluție injectabilă/perfuzabilă în flacon din sticlă (sticlă de tip I), de 2 ml, pentru o singură utilizare, cu dop (cauciuc) și sigiliu (aluminu).

Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Flaconul Piasky este pentru o singură utilizare.

Piasky este utilizat diluat pentru perfuzie intravenoasă sau nediluat pentru injectare subcutanată.

Piasky trebuie inspectat vizual înainte de administrare, pentru a se asigura că nu prezintă particule sau modificări de culoare. Piasky este o soluție limpede până la puternic opalescentă și aproape incoloră până la galben-maroniu. Piasky trebuie eliminat dacă medicamentul are un aspect tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule.

Administrarea intravenoasă

Piasky trebuie preparat de către un profesionist din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică adecvată. Soluția Piasky trebuie diluată în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) înainte de administrare. În timpul administrării, trebuie utilizat un filtru de linie de 0,2 µm cu setul de perfuzie.

În timpul administrării intravenoase trebuie utilizată o linie de perfuzie dedicată.

Diluare

1. Extrageți volumul necesar de Piasky din flacon (vezi Tabelul 5) utilizând o seringă sterilă și diluați-l în punga de perfuzie. Trebuie utilizate mai multe flacoane pentru a obține volumul necesar de Piasky care trebuie adăugat în punga de perfuzie. Orice cantitate neutilizată rămasă în flacon trebuie aruncată.

Diluarea Piasky în pungile de perfuzie cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) trebuie să se încadreze în intervalul 4-15 mg/ml (concentrația finală după diluare).

Pot fi utilizate pungi de perfuzie intravenoasă cu un volum de 100 ml sau 250 ml.

Tabelul 5: Exemplu de doze, determinarea volumului

Doză (mg)	Concentrația per pungă (mg/ml)	Volumul de Piasky în soluție de clorură de sodiu 0,9%* (ml)	Capacitatea pungilor de perfuzie (ml)
1000	4	5,9	250
1500	6	8,8	250
1000	10	5,9	100
1500	15	8,8	100

* Fiecare flacon de 340 mg conține un volum de umplere nominal de 2,0 ml

2. Amestecați ușor punga de perfuzie, răsturnând încet punga. A nu se agita.
3. Verificați ca soluția din punga de perfuzie să nu conțină particule și aruncați-o dacă acestea sunt prezente.
4. Este necesară spălarea liniei de perfuzie, pentru a asigura administrarea completă a întregii doze.

Nu au fost observate incompatibilități între Piasky și pungile pentru perfuzie intravenoasă din materiale care vin în contact cu medicamentul, precum clorură de polivinil (PVC) sau poliolefine (PO), cum sunt polietilena (PE) și polipropilena (PP). În plus, nu au fost observate incompatibilități cu seturile de perfuzie sau instrumentele auxiliare de perfuzie din materiale care vin în contact cu medicamentul, fabricate din PVC, PE, poliuretan (PU), polibutadienă (PBD), acrilonitril butadien stiren (ABS), policarbonat (PC) sau politetrafluoretilenă (PTFE).

Pentru condițiile de păstrare ale pungilor de perfuzie, vezi pct. 6.3.

Administrare subcutanată

Piasky trebuie utilizat nediluat și trebuie preparat utilizând o tehnică aseptică. Pentru extragerea soluției Piasky din flacon și injectarea pe cale subcutanată sunt necesare o seringă, un ac de transfer și un ac pentru injecție.

Fiecare injecție are un volum de 2 ml, echivalent cu 340 mg. Pentru fiecare injecție trebuie utilizată o seringă de 2 ml sau de 3 ml. Doza de 680 mg se obține prin administrarea a două injecții subcutanate, consecutive, a câte 340 mg. O doză de 1020 mg se obține prin administrarea a trei injecții subcutanate, consecutive, a câte 340 mg.

Seringă de 2 ml sau 3 ml

Criterii: Seringă transparentă din polipropilenă sau policarbonat cu vârf Luer-Lock (în cazul în care nu este disponibilă la nivel local, poate fi utilizată o seringă cu vârf Luer Slip), sterilă, pentru o singură utilizare, fără latex și non-pirogen.

Acul de transfer

Criterii: Ac din oțel inoxidabil, steril, de preferință cu calibrul de 18 G, cu un singur bizou la aproximativ 45 de grade pentru a reduce riscul de rănire prin înțepare cu acul, sau ca alternativă, un ac standard cu calibrul de 21 G, de unică folosință, fără latex și non-pirogen. Se recomandă utilizarea unui ac de transfer fără filtru.

Acul pentru injecție

Criterii: Ac hipodermic, din oțel inoxidabil, steril, cu calibrul de 25 G, 26 G sau 27 G, cu o lungime între 9-13 mm, de unică folosință, fără latex și non-pirogen, de preferință cu o protecție pentru ac.

Pentru informații suplimentare privind administrarea vezi pct. 4.2.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Următoarele puncte trebuie respectate cu strictețe în ceea ce privește utilizarea și eliminarea seringilor și a altor obiecte ascuțite:

- Acele și seringile nu trebuie refolosite niciodată sau utilizate în comun cu alte persoane.
- Puneți toate acele și seringile folosite într-un recipient pentru obiecte ascuțite (recipient de unică folosință rezistent la înțepături).

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1848/001

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 August 2024

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Germania

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea Piasky în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să stabilească cu autoritatea națională competentă, conținutul și formatul materialelor educaționale și atenționările privind vaccinarea/revaccinarea.

Materialele educaționale au ca scop informarea profesioniștilor din domeniul sănătății (PDS) cu privire la riscurile legate de Piasky și la modul de minimizare și gestionare a problemelor de siguranță prin vaccinarea corespunzătoare, precum și informarea pacienților/persoanelor care îi îngrijesc cu privire la semnele și simptomele legate de riscuri, cea mai bună acțiune atunci când aceste riscuri apar și momentul în care trebuie să solicite asistență medicală de urgență din partea profesionistului din domeniul sănătății.

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care Piasky este pus pe piață, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/ persoanele care au grijă de pacient care se preconizează că vor prescrie/elibera și utiliza Piasky au acces la/li se furnizează următorul pachet educațional:

- Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Ghidul pentru pacient/persoanele care îi îngrijesc
- Cardul pentru pacient
- Atenționările privind vaccinarea/revaccinarea adresate profesioniștilor din domeniul sănătății

Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) va conține informații despre următoarele: infecții severe, infecție meningococică și hemoliză gravă după întreruperea tratamentului cu crovalimab la pacienții cu HPN și poate include:

- Detalii privind minimizarea problemelor de siguranță prin vaccinare, monitorizare și abordare terapeutică adecvate
- Mesaje cheie de transmis în consilierea pacientului
- Instrucțiuni privind modul de abordare a posibilelor evenimente adverse
- Observații privind importanța raportării reacțiilor adverse

DAPP trebuie să trimită anual medicilor care prescriu și/sau farmaciștilor care eliberează crovalimab o atenționare pentru a se asigura că pacienții tratați cu crovalimab au fost vaccinați (utilizând vaccinul tetravalent) împotriva infecțiilor cu *Neisseria meningitidis*.

Ghidul pentru pacient/persoana care are grijă de pacient va conține informații despre următoarele: infecții severe, reacții asociate perfuziei și injectiei, infecție meningococică și hemoliză gravă după întreruperea tratamentului cu crovalimab la pacienții cu HPN și poate include:

- O descriere a semnelor și simptomelor legate de riscuri
- O descriere a celei mai bune acțiuni dacă apar semnele și simptomele acestor riscuri
- O descriere a momentului în care persoana care acordă asistență medicală trebuie să solicite asistență medicală de urgență în cazul în care apar semnele și simptomele acestor riscuri
- Observații privind importanța raportării reacțiilor adverse

Pacienții vor primi un card și trebuie să aibă acest card asupra lor în permanență, cu informații despre cele mai importante semne și simptome ale infecțiilor meningococice și ale reacțiilor alergice severe, precum și instrucțiuni pentru a solicita asistență medicală de urgență în cazul în care prezintă simptome ale infecțiilor meningococice și/sau reacții alergice severe.

Cardul pentru pacient include, de asemenea, un mesaj de atenționare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care tratează pacientul, în care se declară că pacientului i se administrează crovalimab.

Elementele cheie ale cardului pentru pacient furnizează:

- O descriere a celor mai importante semne și simptome ale infecțiilor meningococice și ale reacțiilor alergice severe
- O declarație conform căreia cardul pacientului trebuie păstrat timp de 11 luni după ultima doză de crovalimab

- O descriere a momentului în care trebuie să se solicite asistență medicală de urgență, în cazul în care se prezintă semnele și simptomele acestor riscuri
- Datele de contact ale medicului curant

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă
crovalimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 2 ml conține crovalimab 340 mg.
Fiecare ml de soluție injectabilă/perfuzabilă conține crovalimab 170 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Histidină, acid aspartic, clorhidrat de arginină, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă/perfuzabilă
340 mg/2 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita
Pentru administrare intravenoasă după diluare sau pentru administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare
Doar pentru o singură utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină

Vezi prospectul pentru informații despre variațiile de temperatură

Bifați o căsuță pentru fiecare zi păstrată în afara frigiderului și nu depășiți 7 zile

A nu se congela

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1848/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

piasky 340 mg/2 ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Piasky 340 mg injectabil/perfuzabil
crovalimab
Utilizare iv. după diluare/utilizare SC

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

340 mg/2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Piasky 340 mg soluție injectabilă/perfuzabilă crovalimab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest aspect va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Medicul dumneavoastră vă va înmâna, în plus față de prospect, un „Card pentru pacient” care prezintă semnele infecției meningococice și sepsisului:

- Purtați-l la dumneavoastră tot timpul tratamentului și
- Timp de 11 luni de la ultima doză de Piasky

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Piasky și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Piasky
3. Cum să utilizați Piasky
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Piasky
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Piasky și pentru ce se utilizează

Ce este Piasky

Piasky conține substanța activă crovalimab. Aceasta aparține unei clase de medicamente cunoscute sub denumirea de „anticorpi monoclonali”, care sunt proteine concepute să se atașeze de o țintă specifică din organism.

Piasky este, de asemenea, numit un inhibitor al componentei complementului 5 (C5).

Pentru ce se utilizează Piasky

Piasky este utilizat pentru a trata o boală numită hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN). Se utilizează la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care au o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, inclusiv pacienți cu hemoliză (distrugere a celulelor roșii) și simptome clinice care indică o activitate a bolii și pacienți a căror boală este stabilă după tratament cu un inhibitor C5 utilizat cel puțin în ultimele 6 luni.

HPN poate determina sistemul imunitar să atace celulele roșii din sânge ale organismului, generând hemoliză, care poate duce la:

- simptome de anemie (număr redus al celulelor roșii din sânge), cum sunt senzația de oboseală sau energie scăzută și urină închisă la culoare
- durere de burtă
- dificultăți la înghițire
- dificultăți în obținerea și menținerea erecției (disfuncție erectilă)
- rinichii nu funcționează corect
- cheaguri de sânge, cu simptome cum ar fi umflarea progresivă la nivelul unui picior sau dificultăți la respirație atunci când nu se desfășoară activități intense

Pacienții cu HPN pot necesita transfuzii regulate de sânge.

Cum acționează Piasky

Substanța activă din Piasky, crovalimab, se atașează la proteina complement 5 (C5), care face parte din sistemul de apărare al organismului denumit „sistem complement”. Astfel, blochează activarea C5, care împiedică sistemul imunitar să atace și să deterioreze globulele roșii din sânge, reducând astfel distrugerea celulelor roșii.

Acesta ajută la reducerea simptomelor HPN și a numărului de transfuzii de sânge necesare.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Piasky

Nu utilizați Piasky

- dacă sunteți alergic la crovalimab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți o infecție meningococică (o infecție gravă cauzată de bacteria *Neisseria meningitidis*, care poate afecta membrana care învelește creierul și măduva spinării și care se poate răspândi prin sânge)
- dacă nu ați fost vaccinat împotriva infecției meningococice, cu excepția cazului când luați tratament preventiv cu antibiotice timp de 2 săptămâni după ce vi se administrează acest vaccin.

Nu utilizați Piasky dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte să utilizați Piasky.

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte să utilizați Piasky. Dumneavoastră și/sau persoana care vă îngrijește veți/va primi, de asemenea, un ghid pentru pacient/persoana care vă îngrijește, care conține informații suplimentare despre Piasky.

Infecții meningococice grave

Piasky vă poate crește riscul pentru infecții meningococice cauzate de bacteria *Neisseria meningitidis*, deoarece blochează o parte a sistemului imunitar. Aici sunt incluse infecții severe, cum ar fi septicemia (intoxicație a sângelui) și meningita (inflamare a membranei care învelește creierul și măduva spinării).

- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele, care pot fi semne ale unei infecții meningococice:
 - febră
 - senzație de rău (greață)
 - vărsături
 - durere de cap

- confuzie sau iritabilitate
- rigiditate la nivelul gâtului sau spatelui
- dureri musculare cu semne sau simptome asemănătoare gripei
- sensibilitate a ochilor la lumină
- erupții sau pete pe piele
- infecție a căilor respiratorii

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a începe să utilizați Piasky, pentru a vă asigura că vaccinarea împotriva infecțiilor meningococice este actualizată – trebuie să fiți vaccinat cu minimum 2 săptămâni înainte de a începe să utilizați Piasky. Chiar dacă ați fost vaccinat când ați fost copil, medicul dumneavoastră poate decide că trebuie să fiți vaccinat din nou.

Dacă nu aveți schema completă de vaccinare, dar aveți nevoie de Piasky imediat, trebuie să vi se administreze vaccinul cât mai curând posibil. Medicul dumneavoastră vă va prescrie antibiotice din momentul în care începeți să luați Piasky și până la 2 săptămâni după vaccinare, pentru a reduce riscul de infecție.

Este posibil ca vaccinarea să nu prevină întotdeauna acest tip de infecție. Medicul dumneavoastră poate decide că aveți nevoie de măsuri suplimentare pentru a preveni infecția.

Cardul pentru pacient

Medicul dumneavoastră vă va înmâna un „**Card pentru pacient**” care prezintă semnele infecției meningococice și sepsisului:

- purtați-l la dumneavoastră tot timpul tratamentului cu Piasky și
- timp de 11 luni de la ultima doză de Piasky

Alte infecții grave

De asemenea, Piasky vă poate crește riscul pentru alte infecții grave, cum sunt infecțiile cauzate de *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*.

- Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți oricare dintre următoarele, care pot fi semne ale unei infecții:
 - febră
 - tuse
 - durere la nivelul pieptului
 - oboseală
 - senzație de lipsă de aer
 - erupție dureroasă
 - durere în gât
 - durere cu caracter de arsură la urinare
 - senzație de slăbiciune sau senzație generală de rău

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a începe să utilizați Piasky, pentru a vă asigura că vaccinarea împotriva infecțiilor cauzate de *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* este actualizată – trebuie să fiți vaccinat cu minimum 2 săptămâni înainte de a începe să utilizați Piasky. Chiar dacă ați fost vaccinat când ați fost copil, medicul dumneavoastră poate decide că trebuie să fiți vaccinat din nou.

Dacă nu aveți schema completă de vaccinare, dar aveți nevoie de Piasky imediat, trebuie să vi se administreze vaccinul cât mai curând posibil. Medicul dumneavoastră vă va prescrie antibiotice din momentul în care începeți să luați Piasky și până la 2 săptămâni după vaccinare, pentru a reduce riscul de infecție.

Medicul dumneavoastră poate recomanda să vi se administreze alte vaccinuri înainte de tratament. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a începe tratamentul.

Reacție cauzată de schimbarea tratamentului cu alt inhibitor C5

Înainte de a utiliza Piasky, spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost vreodată tratat cu orice alt inhibitor de C5. Acest lucru este necesar deoarece puteți avea un tip de reacție temporară, cunoscută sub numele de reacție de tip III mediată de complexe imune, în primele 30 de zile după ce treceți de la un alt inhibitor al C5 la Piasky. Acest lucru se poate întâmpla și dacă încetați să utilizați Piasky și treceți la un alt inhibitor de C5.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice semn al acestui tip de reacție, cum sunt
 - dureri articulare sau alte probleme legate de mușchi, oase și țesuturi
 - amorțeală și furnicături sau senzație de înțepături, în special la nivelul mâinilor și picioarelor
 - erupție trecătoare pe piele sau alte probleme ale pielii
 - febră

Reacții asociate perfuziei și injectiei

Atunci când Piasky se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă (picături în venă) sau injecție subcutanată (injecție sub piele), este posibil să aveți reacții la perfuzie sau injecție. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele, care pot fi semne ale unei reacții asociate perfuziei sau injectiei:

- dureri de cap
- dureri în partea inferioară a spatelui
- dureri la locul de administrare a perfuziei și în alte zone
- umflătură
- vânătăi sau sângerări
- înroșire a pielii
- mâncărime și erupție trecătoare pe piele

De asemenea, puteți avea o reacție alergică la perfuzie sau injecție. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre următoarele semne ale unei reacții alergice severe:

- senzație de apăsare în piept sau respirație șuierătoare
- senzație de lipsă de aer
- febră sau frisoane
- amețeli severe sau stare de confuzie
- umflare a buzelor, limbii și feței
- mâncărimi, urticarie sau erupție trecătoare pe piele

Dacă ați avut o reacție asociată perfuziei sau injectiei, inclusiv o reacție alergică, trebuie să confirmați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală dacă tratamentul cu Piasky trebuie continuat sau nu.

Întreruperea tratamentului cu Piasky

Dacă întrerupeți administrarea Piasky și nu treceți la un alt tratament pentru HPN, spuneți imediat medicului dacă dezvoltăți simptome care sunt semne de hemoliză intravasculară (distrugere a celulelor roșii din sânge în vasele sanguine), inclusiv:

- simptome de anemie (număr redus al celulelor roșii din sânge), cum sunt senzația de oboseală sau energie scăzută și urină închisă la culoare
- dureri de burtă
- dificultăți la înghițire
- dificultăți în obținerea și menținerea erecției (disfuncție erectilă)
- rinichii nu funcționează corect
- cheaguri de sânge, cu simptome cum ar fi umflarea progresivă la nivelul unui picior sau dificultăți la respirație atunci când nu se desfășoară activități intense

Formarea anticorpilor (imunogenitate)

Este posibil ca sistemul dumneavoastră imunitar să producă anticorpi (proteine create de corp împotriva unei substanțe nedorite) împotriva crovalimab, ceea ce poate duce la un răspuns redus sau o pierdere a răspunsului la Piasky. Dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome, spuneți imediat medicului dumneavoastră

- simptome de anemie (număr redus al celulelor roșii din sânge), cum sunt senzația de oboseală sau energie scăzută și urină închisă la culoare
- durere de burtă
- dificultăți la înghițire
- dificultăți în obținerea și menținerea erecției (disfuncție erectilă)
- rinichii nu funcționează corect
- cheaguri de sânge, cu simptome cum ar fi umflarea progresivă la nivelul unui picior sau dificultăți de respirație atunci când nu se desfășoară activități intense

Copii și adolescenți

Piasky nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 12 ani sau copiilor cu greutatea mai mică de 40 kg. Acest lucru este determinat de faptul că nu a fost încă studiat la acest grup.

Piasky împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

În special, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți tratat în prezent sau ați fost vreodată tratat cu orice alt inhibitor de C5. Acest lucru este necesar deoarece puteți avea un tip de reacție temporară, cunoscută sub numele de reacție de tip III mediată de complexe imune (vezi „Atenționări și precauții”).

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu există informații privind utilizarea Piasky la femeile gravide și nu se cunosc efectele asupra fătului. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră riscurile potențiale ale utilizării Piasky în timpul sarcinii sau în timpul alăptării.

Dacă alăptați, nu se cunoaște dacă Piasky se excretă în laptele uman, dar date fiind caracteristicile acestuia, se presupune că se excretă în lapte. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră riscurile potențiale ale utilizării Piasky în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Piasky nu are nicio influență sau are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Piasky

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Vaccinuri administrate înainte de a utiliza Piasky

Cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu Piasky, medicul dumneavoastră vă va administra un vaccin împotriva infecțiilor meningococice, dacă nu vi s-a administrat unul anterior sau dacă vaccinarea dumneavoastră este nu este actualizată.

Dacă începeți tratamentul cu Piasky la mai puțin de 2 săptămâni după ce vi s-a administrat acest vaccin, medicul dumneavoastră vă va prescrie antibiotice timp de cel puțin 2 săptămâni după ce ați fost vaccinat pentru a reduce riscul de infecție.

Cum să utilizați Piasky

Piasky este administrat sub formă de perfuzie intravenoasă (picături în venă) sau sub formă de injecție sub piele (injecție subcutanată).

Numai prima doză va fi administrată sub formă de perfuzie intravenoasă de către un profesionist din domeniul sănătății. Următoarele doze se administrează prin injecție subcutanată. După instruire, dumneavoastră sau persoana care are grijă de dumneavoastră veți putea administra injecția subcutanată de Piasky acasă, fără supraveghere medicală.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor instrui pe dumneavoastră sau pe persoana care are grijă de dumneavoastră cu privire la modul de pregătire a acestui medicament și de administrare a injecțiilor subcutanate. Citiți cu atenție și urmați instrucțiunile furnizate în „**Instrucțiunile de utilizare**” de la sfârșitul acestui prospect.

Când să utilizați Piasky

Prima doză vă va fi administrată în ziua 1 de către un profesionist din domeniul sănătății. Aceasta este prima doză de încărcare, care este mai mare decât dozele administrate ulterior în cadrul tratamentului. Doze de încărcare suplimentare se vor administra în zilele 2, 8, 15 și 22.

După aceasta, Piasky va fi administrat în ziua 29 și apoi la interval de 4 săptămâni sub formă de injecție subcutanată. Acestea sunt dozele de întreținere.

Dacă vi s-a administrat anterior un alt medicament pentru HPN cunoscut sub numele de „inhibitor al complementului”, prima doză de încărcare de Piasky trebuie administrată atunci când ați fost programat să vi se administreze următoarea doză a medicamentului respectiv.

Cât Piasky trebuie să utilizați

Medicul dumneavoastră vă va prescrie o doză și un plan de tratament în funcție de greutatea dumneavoastră corporală.

Dacă aveți greutatea de 40 kg sau mai mult, dar mai puțin de 100 kg:

- Prima doză de încărcare în ziua 1 va fi de 1000 mg, administrată în perfuzie intravenoasă cu durata de 60 minute
- Următoarele doze de încărcare din zilele 2, 8, 15 și 22 vor fi de 340 mg administrate prin injecție subcutanată
- Vi se va administra o doză de întreținere de 680 mg, prin două injecții subcutanate, în ziua 29 și apoi la interval de 4 săptămâni.

Dacă aveți greutatea de 100 kg sau mai mult:

- Prima doză de încărcare în ziua 1 va fi de 1500 mg, administrată în perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute
- Următoarele doze de încărcare din zilele 2, 8, 15 și 22 vor fi de 340 mg, administrate prin injecție subcutanată

- Vi se va administra o doză de întreținere de 1020 mg, prin trei injecții subcutanate, în ziua 29 și apoi la interval de 4 săptămâni.

Doza dumneavoastră de întreținere se poate modifica în cazul în care greutatea dumneavoastră corporală se modifică în timpul tratamentului cu Piasky. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă greutatea dumneavoastră depășește sau scade sub 100 kg. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală trebuie să vă monitorizeze greutatea în mod continuu.

Dacă utilizați mai mult Piasky decât trebuie

Dacă credeți că ați utilizat mai mult Piasky decât v-a fost prescris, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări.

Dacă uitați să utilizați Piasky

Pentru ca tratamentul să fie pe deplin eficient, este foarte important să utilizați Piasky așa cum a fost prescris.

- Dacă omiteți o programare la medicul dumneavoastră sau la asistenta medicală pentru a vi se administra injecțiile, stabiliți imediat o altă programare.
- Dacă dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește uitați să vă faceți acasă o injecție cu toată doza sau cu o parte a dozei de Piasky, administrați doza omisă sau partea lipsă a dozei omise cât mai curând posibil și apoi administrați doza următoare la momentul obișnuit planificat. Nu dublați doza pentru a compensa doza uitată. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Dacă încetați să utilizați Piasky

Nu opriți tratamentul cu Piasky fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Acest lucru este necesar deoarece încetarea tratamentului va opri efectul medicamentului. Acest lucru poate face ca simptomele HPN să revină sau să se înrăutățească.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile și beneficiile tratamentului cu Piasky, înainte de începerea acestuia.

Piasky poate cauza reacții adverse, despre care trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră. Cele mai grave reacții adverse sunt **infecția meningococică și reacția alergică severă**.

- Dacă aveți oricare dintre următoarele semne ale unei **infecții meningococice**, trebuie să informați imediat medicul dumneavoastră:
 - febră
 - senzație de rău (greață sau vărsături)
 - durere de cap
 - confuzie sau iritabilitate
 - rigiditate la nivelul gâtului sau spatelui
 - dureri musculare cu simptome asemănătoare gripei
 - sensibilitate a ochilor la lumină
 - erupții sau pete pe piele
- Dacă prezentați oricare dintre următoarele semne ale unei **reacții alergice severe**, trebuie să informați imediat medicul dumneavoastră:
 - senzație de apăsare în piept sau respirație șuierătoare

- senzație de lipsă de aer
- febră sau frisoane
- amețeli severe
- stare de confuzie
- umflare a buzelor, limbii și feței
- mâncărimi, urticarie sau erupție trecătoare pe piele

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- febră
- o reacție cauzată de trecerea de la un alt inhibitor al C5 (reacție de tip III mediată de complexe imune; simptomele pot include înroșire a pielii, mâncărimi sau durere)
- infecție la nivelul nasului și gâtului (căile respiratorii superioare). Simptomele pot include secreții nazale, strănut, dureri în gât și tuse
- reacții la perfuzie
- dureri de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- reacții alergice (hipersensibilitate)
- infecție de tract urinar
- infecție pulmonară (pneumonie)
- reacții la injecție
- durere în gât și secreții nazale (rinofaringită)
- dureri articulare (artralgie)
- durere abdominală
- diaree
- oboseală/slăbiciune extremă (astenie)
- fatigabilitate
- erupție trecătoare pe piele
- infecție a căilor respiratorii

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- infecții bacteriene (bacteriemie)
- infecție a rinichilor (pielonefrită)
- reacție severă în cadrul unei infecții (sepsis), care poate fi însoțită de scăderea severă a tensiunii arteriale (șoc septic)
- reacție locală la locul injecției

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre celelalte reacții adverse enumerate mai sus. Dacă nu sunteți sigur ce reprezintă reacțiile adverse de mai jos, rugați medicul dumneavoastră să vi le explice.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Piasky

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

Înainte de administrare, flacoanele nedeschise de Piasky pot fi scoase de la frigider și păstrate la temperatura camerei dacă este necesar și apoi pot fi puse înapoi în frigider. Pentru variații de temperatură în afara limitelor cuprinse între 2°C – 8°C, flacoanele nedeschise în cutia lor originală pot fi păstrate la temperatura camerei (până la 30°C), pentru o perioadă totală care să nu depășească 7 zile. Puteți bifa o căsuță în interiorul cutiei flaconului pentru fiecare zi în care Piasky este păstrat în afara frigiderului. A se arunca dacă a fost păstrat în afara frigiderului la temperatura camerei mai mult de 7 zile.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu păstrați seringile umplute cu acest medicament. Seringile umplute cu Piasky trebuie utilizate imediat.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Mai multe detalii sunt furnizate în Instrucțiunile de utilizare. Vă rugăm să citiți cu atenție înainte de a utiliza flaconul Piasky.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Piasky

- Substanța activă este crovalimab. Fiecare flacon din sticlă conține crovalimab 340 mg în 2 ml soluție. Fiecare ml de soluție injectabilă/perfuzabilă conține crovalimab 170 mg.
- Celelalte componente sunt histidină, acid aspartic, clorhidrat de arginină, poloxamer 188 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Piasky și conținutul ambalajului

Piasky este o soluție transparentă până la puternic opalescentă și aproape incoloră până la galben-maroniu, destinată administrării sub formă de injecție/perfuzie (injecție/perfuzie). Fiecare cutie de Piasky conține 1 flacon din sticlă, de 2 ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en>.

7. Instrucțiuni de utilizare

Înainte de a utiliza flaconul

Citiți în întregime aceste Instrucțiuni de utilizare înainte ca dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește să începeți să utilizați flaconul cu Piasky și de fiecare dată când primiți o nouă prescripție. Este posibil să existe informații noi. Aceste informații nu înlocuiesc discuția cu medicul dumneavoastră despre afecțiunea sau tratamentul dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră poate decide dacă dumneavoastră puteți sau persoana care vă îngrijește poate administra injecțiile cu Piasky.

- În acest caz, medicul dumneavoastră sau furnizorul dumneavoastră de servicii medicale vă va instrui pe dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește cu privire la modul de injectare corectă a dozei de Piasky.
- **Nu utilizați** flaconul de Piasky înainte ca medicul dumneavoastră sau asistenta medicală să vă fi instruit pe dumneavoastră sau pe persoana care vă îngrijește cu privire la modul corect de injectare.
- **Nu injectați** în venă (injecție intravenoasă).

Păstrare și manipulare

- Păstrați flaconul de Piasky în ambalajul original la frigider, la temperaturi cuprinse între 2°C – 8°C până când este gata de utilizare.
- După ce au fost scoase de la frigider, flacoanele nedeschise în cutia lor originală pot fi păstrate la temperatura camerei (până la 30°C) pentru o perioadă totală care să nu depășească 7 zile.
- Pentru variații de temperatură în afara limitelor cuprinse între 2°C - 8°C, la temperatura camerei, puteți bifa o casetă în interiorul cutiei flaconului pentru fiecare zi în care Piasky este păstrat în afara frigiderului. A se arunca dacă a fost păstrat în afara frigiderului la temperatura camerei mai mult de 7 zile.
- Păstrați flaconul de Piasky în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- **După ce scoateți flaconul de Piasky din cutie, țineți Piasky protejat de lumina directă a soarelui.**
- Nu lăsați flacoanele cu Piasky, seringile și acele la îndemâna copiilor.
- Fiecare flacon cu Piasky, seringă și ac pot fi utilizate numai o singură dată.
- Țineți mâinile departe de capătul acului în timpul utilizării și eliminării.
- **A nu se congela** flaconul. **Nu utilizați** flaconul dacă a fost congelat. Aruncați flaconul în condiții de siguranță într-un recipient pentru obiecte ascuțite (vezi pasul 43) și adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- **Nu utilizați flaconul** dacă a fost păstrat la temperatura camerei de până la 30 °C mai mult de 7 zile. Aruncați flaconul în condiții de siguranță într-un recipient pentru obiecte ascuțite (vezi pasul 43) și adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- **Nu păstrați** seringile umplute cu Piasky. O seringă umplută cu medicament trebuie utilizată imediat.
- **Nu agitați** flaconul.
- **Nu reutilizați** flaconul, seringă sau acele pentru o altă injecție.
- **Nu împrumutați** seringile și acele dumneavoastră altor persoane.

Doza completă și numărul de injecții

Doza dumneavoastră de Piasky poate **necesita până la 3 injecții, una după cealaltă. Este posibil să aveți nevoie de până la 3 flacoane Piasky pentru a administra doza completă.**

- Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va spune dumneavoastră sau persoanei care are grijă de dumneavoastră de câte injecții aveți nevoie și cât de des trebuie să vă injectați medicamentul.
- **Dacă doza prescrisă de Piasky este de 680 mg, administrați 2 injecții separate, una după alta.**

- Dacă doza prescrisă de Piasky este de 1020 mg, administrați 3 injecții separate, una după alta.
- Utilizați întotdeauna un flacon Piasky nou pentru fiecare injecție.
- Dacă nu sunteți sigur în privința dozei, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.
- **Nu împărțiți** doza totală, întreagă, dacă nu aveți toate flacoanele de Piasky de care aveți nevoie. Contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Materiale necesare pentru 1 injecție

Această listă este pentru o singură injecție. Modificați numărul materialelor în funcție de numărul de injecții necesare (vezi pct. „Doza completă și numărul de injecții” de mai sus).

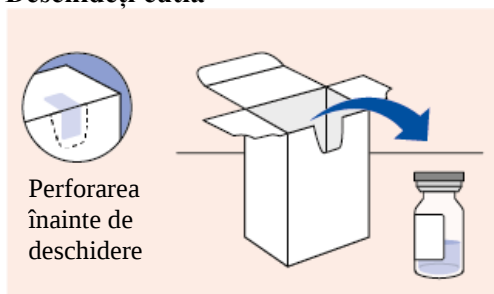
Incluse în cutie:

- 1 flacon cu Piasky

Neincluse în cutie:

- Acul de transfer de calibrul 18, cu un singur bizou, sau un ac standard de calibrul 21
- Ac pentru injecție de calibrul 25, 26 sau 27 prevăzut cu o protecție pentru ac. Lungimea acului trebuie să fie între $\frac{3}{8}$ " (9 mm) și $\frac{1}{2}$ " (13 mm).
- Seringă de 2 sau 3 ml
- 2 tamponi cu alcool (unul pentru piele și unul pentru flacon)
- 1 tampon steril de vată sau de tifon
- 1 plastru mic
- 1 recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite sau rezistent la perforare (vezi pasul 43)

Deschideți cutia

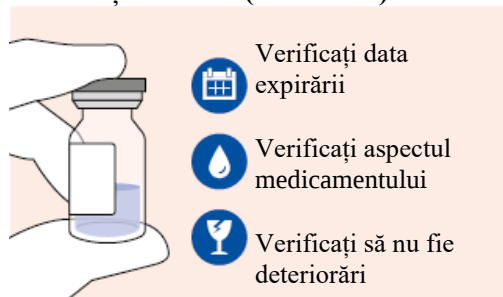


- 1 Scoateți cutia (cutiile) cu flaconul cu Piasky din frigider. Deschideți cutia (cutiile) și scoateți flaconul.

Verificați doza pe care v-a prescris-o medicul. Doza completă poate necesita până la 3 injecții, una după cealaltă. Este posibil să fie nevoie de până la 3 flacoane pentru a administra o doză completă. Pregătiți toate flacoanele de care aveți nevoie.

- 2 Așezați flaconul (flacoanele) pe o suprafață curată, plată.
- **Nu utilizați** flaconul dacă ambalajul este deteriorat sau dacă perforația de la gura flaconului este ruptă. Aruncați flaconul în condiții de siguranță într-un recipient pentru obiecte ascuțite (vezi pasul 43) și adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Verificați flaconul (flacoanele)



Verificați data
expirării

Verificați aspectul
medicamentului

Verificați să nu fie
deteriorări

3 Verificați data de expirare (EXP) de pe flacon (flacoane).

4 Verificați aspectul medicamentului.

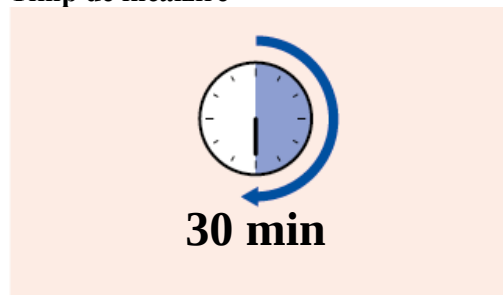
Medicamentul trebuie să fie limpede până la puternic opalescent și aproape incolor până la galben-maroniu.

5 Verificați ca flaconul (flacoanele) să nu prezinte deteriorări - cum ar fi crăpături sau ciobituri.

- **Nu utilizați** medicamentul după data de expirare (EXP).
- **Nu utilizați** dacă medicamentul are un aspect tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține particule.
- **A nu se utiliza** dacă flaconul este fisurat sau spart.

Dacă observați oricare dintre cele de mai sus, aruncați flaconul în condiții de siguranță într-un recipient pentru obiecte ascuțite (vezi pasul 43) și adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Timp de încălzire



6 Lăsați flaconul (flacoanele) pe o suprafață curată, plată, timp de 30 de minute, **protejat de lumina** directă a soarelui. Acest lucru permite medicamentului să ajungă la temperatura camerei.

Dacă flaconul nu este la temperatura camerei, medicamentul rece poate face dificilă extragerea și poate face ca injectarea medicamentului să fie mai dificilă. De asemenea, poate provoca disconfort.

- **Nu grăbiți** procesul de încălzire în niciun fel, cum ar fi cuptorul cu microunde, apa caldă sau lumina directă a soarelui.
- **Nu scoateți** capacul flaconului până când flaconul ajunge la temperatura camerei.

Pregătiți celelalte materiale



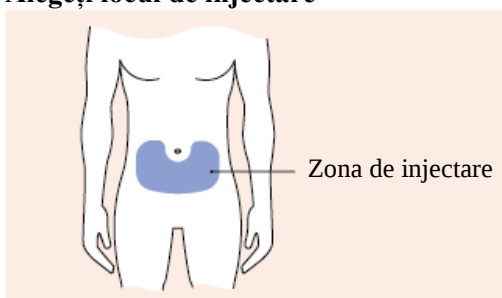
7 Pregătiți celelalte materiale în timp ce flaconul ajunge la temperatura camerei.

Lista este pentru o singură injecție. Modificați numărul materialelor în funcție de numărul de injecții de care aveți nevoie.

Notă: culoarea materialelor poate fi diferită de ilustrații.

- 1 ac pentru transfer
- 1 ac pentru injecție prevăzut cu o protecție pentru ac
- 1 seringă
- 2 tampoane cu alcool – unul pentru piele și unul pentru flacon
- 1 tampon steril de vată sau de tifon
- 1 platură mic
- 1 recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite

Alegeți locul de injectare

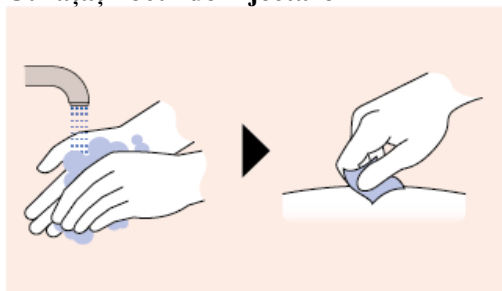


8 Piasky trebuie injectat numai în zona stomacului (abdomen).

Asigurați-vă că nu injectați în același loc de mai multe ori la rând. Fiecare injecție trebuie să fie la cel puțin 5 cm distanță de cea anterioară.

- **Nu injectați** în braț sau în coapsă.
- **Nu injectați** în zona de 5 cm din jurul buricului.
- **Nu injectați** în alunițe, cicatrici sau zone în care pielea este sensibilă, cu vânătăi, roșie, întărită sau nu este intactă.

Curățați locul de injectare



9 Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun.

10 Ștergeți locul de injectare cu un tampon cu alcool și lăsați-l să se usuce la aer.

- **Nu atingeți**, nu ventilați și nu suflați peste zona pe care ați curățat-o.

Curățați dopul flaconului

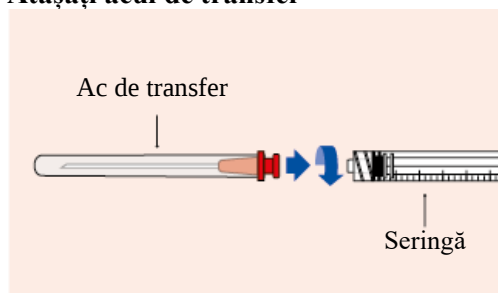


11 Îndepărtați capacul colorat al flaconului. Aruncați capacul colorat în recipientul pentru obiecte ascuțite (vezi pasul 43).

12 Ștergeți dopul din cauciuc cu celălalt tampon cu alcool.

- **Nu atingeți** dopul de cauciuc după ce a fost curățat.

Atașați acul de transfer

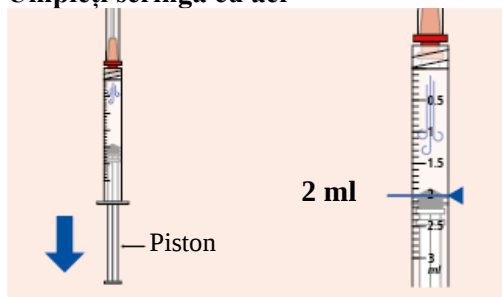


13 Scoateți din ambalaj seringă și acul de transfer.

14 Apăsați și răsuciți acul de transfer până când este complet atașat la seringă. Lăsați capacul pe ac.

- **Nu utilizați** acul pentru injecție (cu protecția pentru ac) pentru a extrage medicamentul.

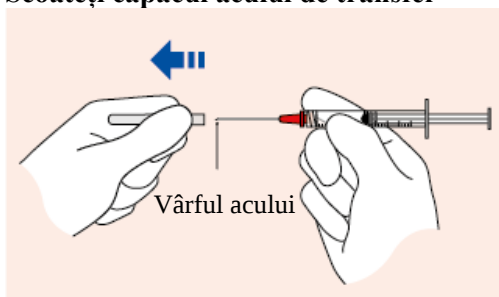
Umpleți seringă cu aer



15 Cu capacul acului încă atașat, trageți încet de piston și umpleți seringă cu aer **până la linia de 2 ml**.

Notă: Flaconul nu conține aer. Aerul injectat în flacon va permite ca medicamentul să fie extras mai ușor și va împiedica mișcarea pistonului.

Scoateți capacul acului de transfer



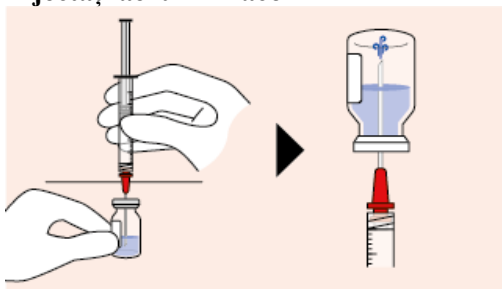
16 Țineți seringă de partea de mijloc și îndepărtați cu atenție capacul acului de seringă.

17 Așezați capacul pe o suprafață plată.

Va trebui să îl puneți înapoi pe ac după ce transferați medicamentul.

- **Nu aruncați** capacul.
- **Nu atingeți** acul și nu lăsați să atingă nicio suprafață după ce capacul a fost îndepărtat.

Injectați aerul în flacon



18 Țineți flaconul pe suprafața plată și introduceți acul drept în jos, în centrul dopului de cauciuc.

19 Țineți acul în flacon și întoarceți flaconul cu capul în jos.

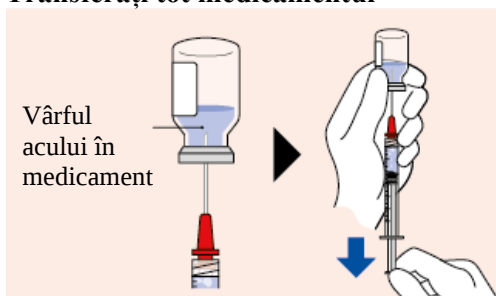
20 Asigurați-vă că vârful acului este deasupra medicamentului.

21 Cu flaconul deasupra, împingeți pistonul pentru a injecta aerul în flacon.

22 Țineți degetele apăsate pe piston pentru a-l împiedica să se miște.

- **Nu injectați** aerul în medicament, deoarece acest lucru va produce bule de aer în medicament.

Transferați tot medicamentul



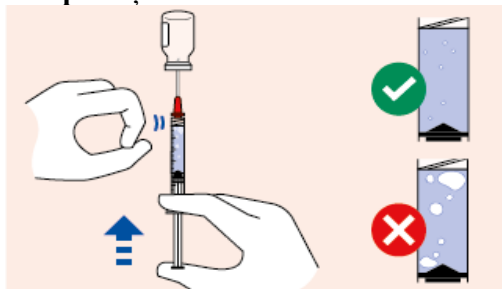
23 Trageți vârful acului în jos, astfel încât să fie în interiorul medicamentului.

24 Trageți încet de piston pentru a **transfera tot medicamentul** în seringă.

Asigurați-vă **că țineți vârful acului în medicament în permanență**, pe măsură ce medicamentul este transferat în seringă. **Poate fi necesar să trageți acul în jos** sau să transferați o cantitate de aer în seringă.

- **Nu scoateți** complet acul din flacon.
- **Nu trageți** complet afară pistonul din seringă.

Îndepărtați bulele de aer

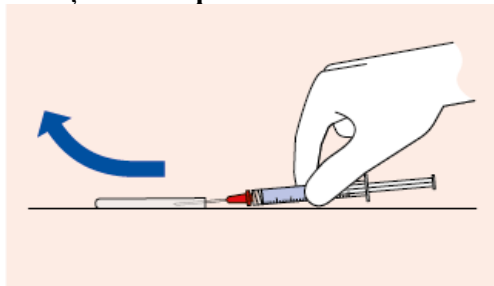


25 Dacă aveți bule de aer sau spațiu în seringă, loviți ușor partea laterală a seringii cu degetul, până când bulele de aer se ridică în partea superioară a seringii.

26 Împingeți încet pistonul în sus, pentru a împinge bulele de aer înapoi în flacon.

Dacă împingeți și o cantitate de medicament în flacon, trageți încet de piston (și mai încet de data aceasta) pentru a transfera întreaga cantitate de medicament din flacon (vezi pașii 23 și 24).

Puneți la loc capacul acului de transfer



27 Îndepărtați seringă din flacon.

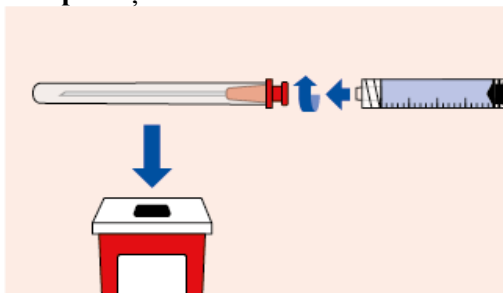
28 Cu o singură mână, introduceți acul în capacul plasat pe suprafața plată.

29 Când acul este acoperit, ridicați seringă și împingeți capacul pentru a-l atașa complet peste ac.

- **Nu atingeți** capacul cu degetele în timp ce împingeți acul în el.

Atenționare: Nu utilizați acul de transfer pentru a injecta medicamentul. Acul de transfer este prea mare pentru a injecta medicamentul.

Îndepărtați acul de transfer

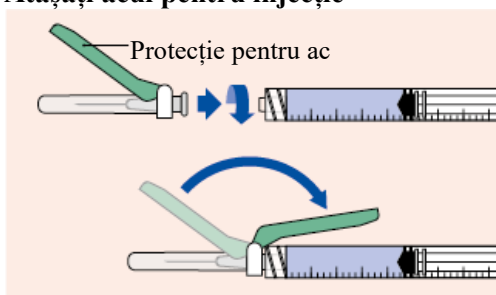


30 Țineți seringă și răsuciți acul de transfer pentru a-l îndepărta.

31 Aruncați acul de transfer în recipientul pentru obiecte ascuțite (vezi pasul 43).

- **Nu atingeți vârful seringii** după ce acul de transfer a fost îndepărtat.

Atașați acul pentru injecție

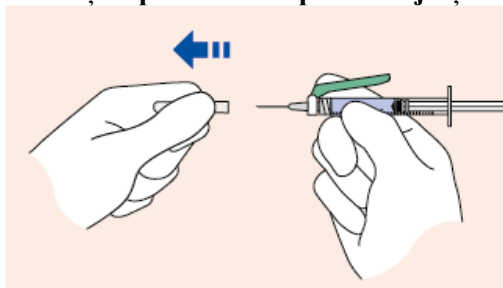


32 Scoateți acul pentru injecție din ambalaj.

33 Apăsăți și răsuciți acul pentru injecție până când este complet atașat la seringă.

34 Mișcați protecția pentru ac înapoi spre seringă, după cum se arată în figura de mai sus.

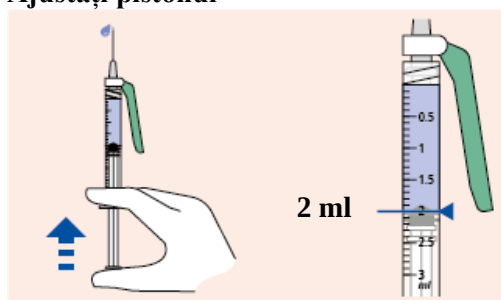
Scoateți capacul acului pentru injecție



35 Țineți seringă de partea de mijloc și îndepărtați cu grijă capacul acului de pe seringă.

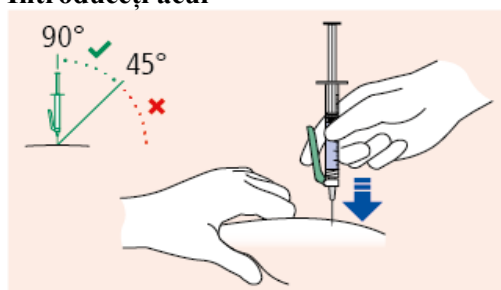
- **Nu răsuciți** sau îndoiți capacul în timp ce îl trageți.
- **Nu atingeți** acul și nu-l lăsați să atingă nicio suprafață după ce ați îndepărtat capacul acului.
- **Nu puneți** capacul înapoi după ce a fost scos, deoarece acesta poate deteriora acul.
- **Nu utilizați** seringă dacă a căzut pe jos sau s-a deteriorat.

Ajustați pistonul



36 Apăsați încet pistonul până la linia de 2 ml.

Introduceți acul



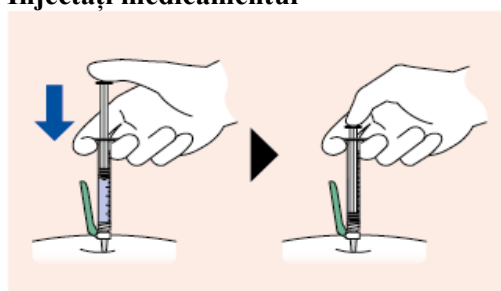
37 Cu o mână, prindeți zona de piele curățată.

38 Cu cealaltă mână țineți seringă de partea de mijloc, sub un unghi între 45°-90° față de piele.

39 Cu o mișcare rapidă, introduceți complet acul în pliul de piele.

- **Nu țineți** sau nu apăsați pistonul în timp ce introduceți acul.

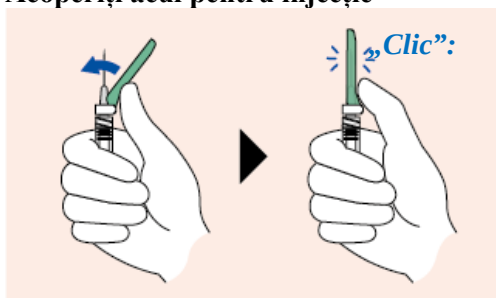
Injectați medicamentul



40 Împingeți încet, complet pistonul pentru a injecta tot medicamentul.

41 Dați drumul pliului de piele și scoateți acul.

Acoperiți acul pentru injecție



42 După injectare, apăsați cu degetul mare protecția pentru ac, **până când auziți sau simțiți un „clic”**. Dacă nu auziți un „clic”, verificați dacă acul este complet acoperit de protecție pentru ac.

- **Nu puneți** la loc capacul original.
- **Nu folosiți** mâinile pentru a acoperi acul.
- **Nu îndepărtați** acul de pe seringă.

Aruncați seringă și flaconul



43 Puneți flaconul de Piasky, seringă, acele și restul materialelor utilizate într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după utilizare.

- **Nu aruncați** acele, seringă și flaconul rămase pe calea reziduurilor menajere.
- **Nu încercați** să demontați seringă.

Verificați locul de injecție



44 Este posibil să apară o cantitate mică de sânge sau de medicament la locul injectării.

Apăsați cu un tampon de vată sau tifon până se oprește sângerarea. Dacă este necesar, acoperiți locul injectării cu un plastru mic. Dacă sângerarea nu se oprește, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Acum injectarea dumneavoastră este completă.

- **Nu frecați și nu masați** zona în care ați efectuat injecția.

A doua sau a treia injecție

Dacă doza prescrisă este de 2 sau 3 injecții una după alta, începeți din nou de la pasul 8 cu un alt flacon Piasky și materiale noi. Este posibil să aveți nevoie de până la 3 flacoane pentru o doză completă. Asigurați-vă că următoarea injecție nu este în același loc în care ați administrat deja o injecție.

Eliminarea seringilor și flacoanelor



Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere.

Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Atunci când recipientul este plin, asigurați-vă că îl aruncați așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacist.