

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Piasky 340 mg injektions-/infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 2 ml injektionsflaska innehåller 340 mg krovalimab.

En ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 170 mg krovalimab.

Krovalimab är en humaniserad, monoklonal antikropp, framställd genom rekombinant DNA-teknik och produceras i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning (injektion/infusion).

Klar till kraftigt opaliserande och nästintill färglös till brungul lösning. Lösningen har ett pH på cirka 5,8 och en osmolalitet på ca 297 mOsm/kg.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Piasky som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna och pediatrika patienter från 12 års ålder, som väger 40 kg eller mer och som har paroxysmal nokturnal hemoglobinuri (PNH):

- Hos patienter med hemolys med kliniska symtom som tyder på hög sjukdomsaktivitet.
- Hos patienter som är kliniskt stabila efter att ha behandlats med en komplementhämmare (C5) under minst de senaste sex månaderna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av hematologiska sjukdomar.

Dosering

Den rekommenderade doseringsregimen består av en laddningsdos administrerad som intravenös infusion (dag 1), följt av ytterligare fyra laddningsdoser administrerade veckovis som subkutan injektion (dag 2, 8, 15 och 22). Underhållsdoseringen börjar på dag 29 och administreras sedan var fjärde vecka genom subkutan injektion. Doserna som ska administreras baseras på patientens kroppsvikt, som visas i Tabell 1.

För patienter som byter från behandling med en annan komplementhämmare, ska den första intravenösa laddningsdosen av Piasky administreras vid tidpunkten för nästa planerade administrering av komplementhämmare (se avsnitt 4.4 för ytterligare information relaterad till byte mellan

behandlingar med komplementhämmare (C5)). Administreringen av de ytterligare subkutana laddningsdoserna och underhållsdoserna av Piasky kommer att följa det schema som visas i Tabell 1.

Tabell 1: Doseringsregimen för Piasky baserad på kroppsvikt

Kroppsvikt	≥ 40 kg till < 100 kg	≥ 100 kg
Laddningsdos		
Dag 1	1 000 mg (intravenöst)	1 500 mg (intravenöst)
Dag 2, 8, 15, 22	340 mg (subkutant)	340 mg (subkutant)
Underhållsdos		
Dag 29 och Q4W ^a därefter	680 mg (subkutant)	1 020 mg (subkutant)

^a Q4W = var fjärde vecka

Tidpunkten för administrering kan ibland tillåtas variera inom två dagar från den schemalagda administreringsdagen (förutom dag 1 och dag 2). Om detta inträffar ska efterföljande dos administreras enligt ordinarie schema.

Behandlingens varaktighet

Piasky är avsett för långtidsbehandling, såvida det inte är kliniskt indicerat att avbryta behandlingen med detta läkemedel (se avsnitt 4.4).

Försenade eller missade doser

Om en hel planerad dos eller en del av en planerad dos av Piasky missas, ska den missade dosen eller resten av den planerade dosen ges så snart som möjligt före dagen för nästa schemalagda dos. Nästa dos ska sedan administreras på den schemalagda doseringsdagen. Ta inte två doser och administrera inte mer än den ordinerade dosen samma dag för att kompensera för en missad dos.

Dosjusteringar

Justering av underhållsdosen krävs om patientens kroppsvikt förändras med 10 % eller mer och därmed blir genomgående högre eller lägre än 100 kg under behandlingens gång (se Tabell 1 för rekommenderad dos). Patientens kroppsvikt ska därför kontrolleras regelbundet efter behov.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter ≥ 65 år, men erfarenheten av krovalimab hos äldre patienter i kliniska studier är begränsad (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Krovalimab har inte studerats hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion och därför kan ingen doseringsrekommendation ges (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Ingen dosjustering av krovalimab krävs för pediatriska patienter som är 12 år eller äldre och som väger ≥ 40 kg. Säkerhet och effekt för krovalimab för barn under 12 år och barn med kroppsvikt < 40 kg har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Piasky administreras som en intravenös infusion (första dosen) och därefter som en subkutan injektion (efterföljande doser).

Intravenös administrering

Piasky ska beredas för intravenös administrering med användning av lämplig aseptisk teknik. Piasky måste spädas och administreras av hälso- och sjukvårdspersonal som en intravenös infusion under 60 minuter $\pm$ 10 minuter (1 000 mg) eller 90 minuter $\pm$ 10 minuter (1 500 mg). Piasky får inte administreras som en intravenös injektion eller bolusinjektion.

För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Infusionen av krovalimab kan ges långsammare eller avbrytas tillfälligt om patienten utvecklar en infusionsrelaterad reaktion. Infusionen ska omedelbart avbrytas om patienten får en allvarlig överkänslighetsreaktion (se avsnitt 4.4).

Subkutan administrering

Piasky ska användas outspätt och beredas med lämplig aseptisk teknik. Det rekommenderas att Piasky injiceras i buken. Injektionsstället i buken ska varieras vid varje injektion. Injektioner ska aldrig ges i områden där det finns födelsemärken, ärr eller där huden är öm, har blåmärken, är röd, hård eller inte är intakt.

Administrering utförd av patienten och/eller vårdaren

Efter lämplig utbildning i subkutan injektionsteknik kan vårdaren eller patienten själv administrera Piasky utan övervakning av hälso- och sjukvårdspersonal, om den behandlande läkaren bedömer att detta är lämpligt.

Utförliga instruktioner om administrering av Piasky finns i slutet av bipacksedeln.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med pågående *Neisseria meningitidis*-infektion.
- Patienter som för närvarande inte är vaccinerade mot *Neisseria meningitidis*, såvida de inte får profylaktisk behandling med lämpligt antibiotikum tills två veckor efter vaccinationen (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel, ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allvarlig meningokockinfektion

På grund av verkningsmekanismen kan användning av krovalimab öka patientens mottaglighet för meningokockinfektioner (sepsis och/eller meningit). Fall av allvarliga eller dödliga meningokockinfektioner/sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med terminala komplementhämmare, vilket är en känd klasseffekt.

Meningokockinfektion kan snabbt bli livshotande eller dödlig om den inte upptäcks och behandlas tidigt. För att minska risken för infektion måste alla patienter vaccineras med ett tetravalent meningokockvaccin minst två veckor innan de får den första dosen med krovalimab. Om omedelbar behandling med krovalimab är indicerad till en ovaccinerad patient, ska erforderligt vaccin ges så snart som möjligt och patienterna ska ges profylaktiskt antibiotika från det att de börjar med krovalimab till och med två veckor efter vaccinationen. Vacciner mot serogrupperna A, C, Y, W och B, där sådana finns, rekommenderas för att förhindra infektioner med de vanligen patogena meningokock-serologiska grupperna. Patienterna måste hålla vaccinationerna uppdaterade i enlighet med gällande lokala riktlinjer för användning av vaccination. Om patienten står på annan behandling med terminala komplementinhibitorer, och denna ändras, ska läkaren verifiera att meningokockvaccinationen gäller i enlighet med lokala riktlinjer för vaccinationer. Vaccination skulle kunna aktivera komplementsystemet ytterligare. Till följd av detta kan patienter med komplementmedierade sjukdomar, inklusive PNH, uppleva en övergående försämring av tecken och symtom på den underliggande sjukdomen, såsom hemolys. Patienterna ska därför kontrolleras noga med avseende på sjukdomssymtom, efter den rekommenderade vaccineringen.

Eventuellt är vaccinering inte tillräckligt för att förhindra meningokockinfektion. Antibakteriell behandling bör övervägas i profylaktiskt syfte, i enlighet med lokala riktlinjer. Alla patienter ska kontrolleras med avseende på tidiga tecken på meningokockinfektion, bedömas omedelbart om misstanke föreligger om infektion och behandlas med lämpliga antibiotika vid behov. Patienterna ska informeras om dessa tecken och symtom och de åtgärder de måste vidta för att söka vård omedelbart. Läkare måste diskutera med patienterna om fördelar och risker med behandlingen med Piasky och ge dem en guide för patient/vårdare samt ett patientkort (se ”utbildningsmaterial” nedan). Enligt de årliga påminnelserna ska hälso- och sjukvårdspersonal se till att patientens vaccinationer är aktuella.

Andra systemiska infektioner

På grund av verkningsmekanismen måste krovalimab administreras med försiktighet till patienter med aktiva systemiska infektioner. Patienter kan ha ökad känslighet för infektioner, särskilt med *Neisseria* spp. och andra inkapslade bakterier. Vaccinationer för förebyggande av infektioner med *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae* typ b (Hib), ska administreras i enlighet med lokala riktlinjer.

Om lokala riktlinjer föreskriver vaccination för förebyggande av infektioner med *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae* av typ b (Hib), ska detta ske minst två veckor innan den första dosen av krovalimab ges. Om omedelbar behandling med krovalimab är indicerad till en ovaccinerad patient, ska erforderligt vaccin ges så snart som möjligt och patienterna ska få profylaktisk antibiotika från det att de börjar med krovalimab till och med två veckor efter vaccinationen, eller i enlighet med lokala riktlinjer, beroende på vilket som är längst.

Om Piasky ges till patienter med aktiva, systemiska infektioner, ska patienterna övervakas noga med avseende på tecken och symtom på förvärrad infektion. Patienter exkluderades från kliniska studier med krovalimab om de hade någon systemisk bakterie-, virus- eller svampinfektion inom 14 dagar innan behandlingen inleddes.

Patienterna ska förses med information från bipacksedeln för ökad medvetenhet om tecken och symtom på potentiellt allvarliga infektioner.

Immunkomplexreaktioner av typ III

Immunkomplexbildning förekommer hos patienter som byter mellan komplementhämmare, som binder olika epitoper (se avsnitt 4.5). Hos vissa patienter kan bildning av dessa komplex leda till immunkomplexmedierade reaktioner av typ III, även kallade immunkomplexreaktioner av typ III. Patienter som aldrig tidigare har behandlats med en C5-hämmare eller hos patienter där tidigare behandling med C5-hämmare har försvunnit ur kroppen (dvs. minst 5,5 halveringstider för den tidigare behandlingen har gått sedan den senaste dosen), löper ingen risk för immunkomplexreaktioner av typ III. I kliniska studier med krovalimab rapporterades biverkningar av typ III immunkomplexmedierade reaktioner (se avsnitt 4.8).

Tecken och symtom på immunkomplexreaktioner av typ III, som observerats i kliniska studier, var artralgi och andra sjukdomar i muskuloskeletala systemet och bindvävnad, hudutslag och andra sjukdomar i hud och subkutan vävnad, feber, asteni/trötthet, gastrointestinala besvär, huvudvärk och axonal neuropati. Immunkomplexreaktioner av typ III kan också visa sig som njurabnormiteter, men detta observerades inte under kliniska studier med krovalimab.

Baserat på tid till debut för immunkomplexreaktioner av typ III som observerats i kliniska studier, rekommenderas att patienterna kontrolleras under de första 30 dagarna efter byte från ekulizumab eller ravulizumab till krovalimab (eller vice versa), för förekomst av symtom på immunkomplexreaktioner av typ III. För lindriga eller måttliga immunkomplexreaktioner av typ III, kan administrering av symtomatisk behandling (t.ex. topikala kortikosteroider, antihistaminer, antipyretika och/eller analgetika) övervägas. Vid allvarliga reaktioner kan oral eller parenteral kortikosteroidbehandling påbörjas och trappas ned enligt vad som indikeras kliniskt.

Infusions- och injektionsrelaterade reaktioner

Administrering av krovalimab kan orsaka infusionsrelaterade reaktioner eller systemiska injektionsrelaterade reaktioner, beroende på administreringssätt. Dessa kan inkludera allergiska eller överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaxi), men även en rad andra symtom såsom huvudvärk eller muskelsmärta.

I händelse av en allvarlig, infusionsrelaterad reaktion efter intravenös administrering av Piasky, ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling ges. I händelse av en allvarlig, injektionsrelaterad reaktion efter subkutan administrering eller någon förekomst av allvarlig allergisk reaktion efter intravenös eller subkutan administrering, ska patienter/vårdare omedelbart uppsöka sjukvård och lämplig medicinsk behandling ska administreras. Patienterna ska rådgöra med sin behandlande läkare om huruvida behandlingen med Piasky kan fortsätta.

Allvarlig hemolys efter att behandling satts ut hos PNH-patienter

Om behandlingen med Piasky satts ut, måste patienter som inte byter till en annan behandling för PNH, kontrolleras noggrant avseende tecken och symtom på allvarlig intravaskulär hemolys, identifierad som förhöjda nivåer av laktatdehydrogenas (LDH) tillsammans med plötslig minskning i PNH-klonstorlek eller hemoglobin, eller återkomst av symtom såsom trötthet, hemoglobinuri, buksmärta, andfåddhet (dyspné), allvarliga vaskulära biverkningar (inklusive trombos), dysfagi eller erektil dysfunktion. Om tecken och symtom på hemolys förekommer efter utsättning, inklusive förhöjt LDH, ska återinsättning av lämplig behandling övervägas.

Immungenicitet, som leder till minskad exponering och effekt

Patienter kan utveckla antikroppar mot läkemedlet (anti-drug antibodies, ADA), som kan interferera med exponeringen för krovalimab. Utveckling av ADA kan leda till minskad exponering för krovalimab, vilket i sin tur kan leda till minskad effekt av krovalimab. Förlust av effekt och exponering till följd av utveckling av ADA, har observerats hos patienter som behandlats med krovalimab i kliniska studier. Patienterna ska rutinmässigt övervakas för kliniska tecken på minskad exponering och effekt, inklusive allvarlig intravaskulär hemolys. I händelse av ihållande, allvarlig

intravaskulär hemolys, trots följsamhet till behandlingen med krovalimab, ska patienterna omedelbart undersökas för att utvärdera etiologin. Risken för utveckling av ADA, som leder till minskad exponering och effekt ska övervägas. En bedömning av fördelarna jämfört med riskerna med fortsatt behandling med krovalimab, bör göras och ett byte till en alternativ behandling ska övervägas. Patienter/vårdare ska uppmanas att omedelbart söka sjukvård om patienten utvecklar tecken på förvärrat PNH. Se avsnitt 4.8 och 5.1.

Utbildningsmaterial

All hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva, använda eller övervaka administreringen av Piasky måste säkerställa att de har fått och känner till vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal. Hälso- och sjukvårdspersonal kommer att få en årlig påminnelse för att säkerställa att patientens vaccinationer hålls aktuella. Förskrivare måste förklara och diskutera nyttan och riskerna med behandling med Piasky med patienten och/eller deras vårdare och säkerställa att vägledning för patient/vårdare och patientkort tillhandahålls.

Hälso- och sjukvårdspersonal ska instruera patienterna och/eller deras vårdare att alltid bära med sig patientkortet med information om de viktigaste tecknen och symtomen på meningokockinfektioner och allvarliga allergiska reaktioner, och uppmanas att söka akut medicinsk vård om de upplever symptom på meningokockinfektioner och/eller allvarliga allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Krovalimab och andra C5-hämmare binder till olika epitoper på C5 så att immunkomplex, bestående av antikroppar överbyggade av C5, kan bildas när båda förekommer i cirkulationen. Dessa immunkomplex, även kallade DTDC (drug-target-drug complex), kan omfatta en eller flera C5-enheter, som är bundna till både krovalimab och en annan C5-hämmare, och förväntas vara eliminerade inom cirka åtta veckor (när det gäller ekulizumab). Immunkomplexen kan elimineras efter en längre varaktighet vid byte från C5-hämmare med en förlängd halveringstid, t.ex. ravulizumab. Hos vissa patienter leder bildningen av dessa komplex till immunkomplexreaktioner av typ III (se avsnitt 4.4 och 4.8). Hos patienter som byter från behandling med en annan C5-hämmare, observeras en övergående ökning av clearance på grund av att immunkomplex bildas, vilket leder till en snabbare eliminering av krovalimab. Denna övergående ökning av clearance är dock inte kliniskt relevant och kräver ingen dosjustering hos patienter som byter från en annan C5-hämmare.

Inga specifika interaktionsstudier har utförts.

Krovalimab förväntas inte uppvisa farmakokinetiska interaktioner med andra läkemedel som interfererar med de metaboliserande cytokrom P450 (CYP)-enzymerna, eftersom elimineringsvägarna för immunglobuliner G (IgG) skiljer sig från elimineringsvägarna för små molekyler.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av krovalimab hos gravida kvinnor.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta, skadliga, reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Det är känt att humant IgG passerar moderkakan efter graviditetens första trimester. Baserat på dess verkningsmekanism kan krovalimab potentiellt orsaka hämning av terminalt komplement i fostercirkulationen.

Därför kan användning av krovalimab övervägas hos gravida kvinnor, om kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med krovalimab.

Amning

Det är inte känt om krovalimab utsöndras i bröstmjolk. Det är känt att humant IgG1 utsöndras i bröstmjolk. En risk för spädbarn som ammas kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Piasky, med hänsyn till spädbarnets nytta av att ammas och moderns nytta av behandlingen.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data avseende effekten av krovalimab på fertilitet hos människor. Djurdata från toxicitetsstudier med upprepad dosering, visade ingen effekt på manliga eller kvinnliga reproduktionsorgan (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Piasky har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som observerades var immunkomplexmedierad reaktion av typ III (18,9 % hos patienter som bytte från behandling med en annan C5-hämmare till krovalimab), övre luftvägsinfektion (18,6 %), pyrexia (13,5 %), huvudvärk (10,9 %) och infusionsrelaterad reaktion (10,2 %). De vanligaste, allvarliga biverkningarna som observerades var immunkomplexmedierad reaktion av typ III (4,0 % hos patienter som bytte från behandling med en annan C5-hämmare till krovalimab) och pneumoni (1,5 %).

Säkerhetsresultaten från de 44 patienterna i COMPOSER-studien, där medianbehandlingstiden var 4,69 år (intervall: 0,4–6,3 år), visade inte på några ytterligare säkerhetsproblem i samband med långvarig användning av krovalimab.

Lista över biverkningar i tabellform

Säkerheten för krovalimab hos patienter med PNH utvärderades i tre fas III-studier, COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311), och COMMODORE 1 (BO42161), och en fas I/II-studie (COMPOSER, BP39144).

Tabell 2 visar de biverkningar som har rapporterats i samband med användning av krovalimab i en poolad analys av 393 patienter som rekryterats till fas III-studierna, om inget annat anges. Medianbehandlingstiden med krovalimab, baserat på den poolade analysen av 393 patienter, var 64 veckor (intervall: 0,1–136,4 veckor).

Biverkningarna anges enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem. Motsvarande frekvenskategori för varje biverkning baseras på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Sammanfattning av biverkningar som förekommit hos patienter som behandlats med Piasky

MedDRA organsystem	Biverkningar (MedDRA)	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	Mycket vanliga
	Lunginflammation	Vanliga
	Luftvägsinfektion	
	Urinvägsinfektion	
	Nasofaryngit	Mindre vanliga
	Sepsis	
	Septisk chock	
	Bakteriemi	
	Pyelonefrit	
Immunsystemet	Immunkomplexmedierad reaktion av typ III*	Mycket vanliga
	Överkänslighet	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärtor	Vanliga
	Diarré	
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	Mycket vanliga
	Asteni	Vanliga
	Trötthet	
	Reaktion vid injektionsstället	Mindre vanliga
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterad reaktion	Mycket vanliga
	Injektionsrelaterad reaktion	Vanliga

* Immunkomplexmedierad reaktion av typ III (även kallad immunkomplexreaktion av typ III), är begränsad till patienter som byter från en annan C5-hämmare till krovalimab eller från krovalimab till en annan C5-hämmare. Frekvensen av immunkomplexreaktioner av typ III rapporteras för en delgrupp med n = 201 patienter, som bytte från behandling med en annan C5-hämmare till krovalimab, med incidensfrekvenser som beräknas med dessa n = 201 patienter som nämnare. Se nedan.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Immunkomplexreaktioner av typ III (se avsnitt 4.4 och 4.5)

I fas III-studier upplevde 19,4 % (39 av 201) av patienterna, som bytte från behandling med ekulizumab eller ravulizumab till krovalimab, en immunkomplexreaktion av typ III (rapporterat som immunkomplexmedierad reaktion av typ III). Av dessa 39 patienter fick två patienter en andra, immunkomplexreaktion av typ III efter att ha slutat med krovalimab och bytt till ravulizumab. De vanligaste tecknen och symtomen som rapporterades var artralgi och utslag, och andra symtom som rapporterades var feber, huvudvärk, myalgi, buksmärtor, asteni/trötthet och axonal neuropati. Mediantiden till debut av en immunkomplexreaktion av typ III hos patienter, som bytte från behandling med ekulizumab eller ravulizumab till krovalimab, var 1,6 veckor (intervall: 0,7–4,4 veckor), där 5,1 % av patienterna (två av 39) upplevde en immunkomplexreaktion av typ III med debut som översteg fyra veckor. De flesta fallen av immunkomplexreaktioner av typ III var övergående med en medianduration på 1,7 veckor (intervall om 0,4–34,1 veckor). Majoriteten av patienterna upplevde en biverkning av grad 1 eller 2 (23 av 39 patienter), medan biverkningar av grad 3 uppkom hos 8 % (16 av 39) av de krovalimab-behandlade patienterna som bytte från ekulizumab eller ravulizumab. De flesta biverkningarna försvann utan någon förändring av studiebehandlingen med krovalimab.

I COMPOSER-studien rapporterade två patienter, bland 26 patienter som bytte från ekulizumab till krovalimab, varsin immunkomplexreaktion av typ III. Dessa biverkningar var lindriga/måttliga och inte allvarliga. Ytterligare en patient utvecklade en lindrig, immunkomplexreaktion av typ III efter att ha slutat med krovalimab och bytt till en annan C5-hämmare.

Immungenicitet

I två randomiserade fas III-studier (COMMODORE 1 och COMMODORE 2) och en 1-armad fas III-studie (COMMODORE 3), kunde ADA-status utvärderas hos 392 patienter. Av dessa 392 patienter var 118 (30,1 %) ADA-positiva. Inga skillnader mellan ADA-positiva och ADA-negativa patienter observerades i frekvensen av biverkningar som normalt förknippas med immungenicitet (såsom infusionsrelaterade reaktioner, reaktioner vid injektionsstället eller överkänslighet) (se avsnitt 5.1).

Immungenicitet, som leder till minskad exponering och effekt

Patienter kan utveckla ADA, som kan påverka exponeringen för krovalimab. Av 392 patienter, som utvärderades avseende ADA-status, observerades partiell eller fullständig förlust av exponering förknippad med ADA-debut hos 23 patienter (5,9 %); bland dem hade 17 (4,3 %) en förlust av farmakologisk aktivitet, som sammanföll med förlust av exponering och effekt, vilket manifesterade sig som ihållande förlust av hemolyskontroll hos 7 patienter (1,8 %).

Vid kliniska tecken på effektförlust ska sjukvårdspersonal omedelbart utvärdera detta (se avsnitt 4.4).

Infusions- och injektionsrelaterade reaktioner

10,2 % av patienterna som behandlades med krovalimab i fas III-studierna fick en infusionsrelaterad reaktion. De vanligaste tecknen och symtomen som rapporterades var huvudvärk (7,1 %), hudutslag (0,8 %), yrsel (0,8 %), buksmärta (0,5 %), erytem (0,5 %) illamående (0,5 %), pyrexia (0,5 %) och paraestesi (0,3 %). Alla rapporterade händelser var av grad 1–2.

I fas III-studierna fick 8,4 % av patienterna, som behandlades med krovalimab, en injektionsrelaterad reaktion. De vanligaste tecknen och symtomen som rapporterades var huvudvärk (2,5 %), erytem vid injektionsstället (1,0 %), smärta vid injektionsstället (1,0 %) och utslag vid injektionsstället (1,0 %). Majoriteten av händelserna var av grad 1–2.

Infektioner med inkapslade bakterier

Baserat på verkningsmekanismen kan användning av krovalimab potentiellt öka risken för infektioner, särskilt infektioner orsakade av bakterier med kapsel, inklusive *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* av typ A, C, W, Y och B, och *Haemophilus influenzae* (se avsnitt 4.4).

I fas III-studier var de rapporterade infektionerna med kapselbakterier *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (ej specificerat), *Haemophilus influenzae* och *Neisseria subflava*, varav den senare orsakade en biverkning i form av bakteriemi hos en patient.

Pediatrik population

Hos 12 pediatrika PNH-patienter med en kroppsvikt ≥ 40 kg (i åldern 13–17 år), som inkluderades i studierna COMMODORE 1, COMMODORE 2 och COMMODORE 3, liknade säkerhetsprofilen den som observerats hos vuxna PNH-patienter. De biverkningar som förknippas med krovalimab och som rapporterades hos pediatrika PNH-patienter, var övre luftvägsinfektion (16,7 %), urinvägsinfektion (16,7 %), trötthet (16,7 %), pyrexia (16,7 %), huvudvärk (8,3 %), infusionsrelaterad reaktion (8,3 %) och injektionsrelaterad reaktion (8,3 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet som anges i Bilaga V.

4.9 Överdoser

Vid överdosering bör patienter noggrant övervakas avseende tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling sättas in.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva medel, komplementhämmare, ATC-kod: L04AJ07

Verkningsmekanism

Krovalimab är en rekombinant humaniserad, monoklonal antikropp, baserad på immunglobulin G1 (IgG1), som specifikt binder med hög affinitet till komponent 5 (C5) i komplementsystemet och hämmar dess klyvning till C5a och C5b, vilket förhindrar bildande av membranattackkomplexet (MAC). Krovalimab orsakar hämning av terminal komplementaktivitet. Hos patienter med PNH hämmar krovalimab terminalt komplementmedierad, intravaskulär hemolys.

Farmakodynamisk effekt

I kliniska studier med PNH-patienter observerades en koncentrationsberoende hämning av terminal komplementaktivitet efter behandling med krovalimab. Hämning av terminal komplementaktivitet (CH50 mätt med liposomimmunanalys [LIA]) uppnåddes omedelbart i slutet av den initiala infusionen av krovalimab och bibehölls i allmänhet under hela behandlingen med krovalimab. På liknande sätt minskade medelvärdet av koncentrationer av fritt C5 till låga nivåer ($< 0,0001$ g/l) jämfört med studiestart och dessa förblev låga under hela behandlingsperioden.

Nivåerna av fritt C5 och CH50 var likartade för både pediatrika och vuxna patienter som behandlades med krovalimab.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt av krovalimab hos patienter med PNH utvärderades i en icke-inferioritetsstudie i fas III (COMMODORE 2, BO42162), och stöds av kliniska bevis från ytterligare två fas III-studier (COMMODORE 3, YO42311 och COMMODORE 1, BO42161).

I alla fas III-studier krävdes att patienterna hade vaccinerats mot *Neisseria meningitidis*, antingen inom tre år före behandlingsstart eller inom sju dagar efter att behandling med krovalimab påbörjats. Patienter som vaccinerats inom två veckor före initiering av krovalimab eller efter studiestart, fick lämpliga profylaktiska antibiotika från den tidpunkt då de började med Piascopy fram till minst två veckor efter vaccinationen (se avsnitt 4.4 för varningar och försiktighetsåtgärder i samband med allvarlig meningokockinfektion). Patienter som haft *Neisseria meningitidis*-infektion under sex månader före screening och fram till den första administreringen av studieläkemedlet, uteslöts.

Patienter uteslöts också om de hade en anamnes på allogen benmärgstransplantation.

Krovalimab administrerades i fas III-studier i enlighet med den rekommenderade dos som beskrivs i avsnitt 4.2. Vid behovsdosering på 340 mg krovalimab, som administrerades intravenöst, tilläts baserat

på provarnas bedömning om en patient upplevde tecken och symtom på PNH, men dessa studier var inte utformade för att utvärdera effekten av vid-behovsdosering på effekten av krovalimab. Ekulizumab administrerades enligt lokal förskrivningsinformation eller i ett land där kommersiell ekulizumab inte fanns tillgängligt (COMMODORE 2). Därefter gavs ekulizumab 600 mg intravenöst en gång i veckan under de första fyra veckorna, följt av 900 mg varannan vecka. Tilläggsdoser av ekulizumab tilläts inte i studien.

Fas III-studierna bestod av en primär behandlingsperiod på 24 veckor, varefter patienterna hade möjlighet att fortsätta/byta till krovalimab under en förlängningsperiod.

Studie med patienter med PNH som inte tidigare behandlats med komplementhämmare

COMMODORE 2 (studie BO42162)

COMMODORE 2 var en fas III, randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad, klinisk studie, som utfördes på flera kliniker, utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av krovalimab jämfört med ekulizumab hos patienter med PNH, som inte tidigare behandlats med en komplementhämmare. 204 patienter (med kroppsvikt ≥ 40 kg) randomiserades 2:1 till att få antingen krovalimab ($n = 135$) eller ekulizumab ($n = 69$). Studien rekryterade dessutom sex pediatrika patienter (i åldern < 18 år och med kroppsvikt ≥ 40 kg) i en beskrivande grupp för att få krovalimab (se avsnitt 5.1). Lämpliga patienter hade hög sjukdomsaktivitet vid screening, påvisad som LDH-nivå $\geq 2 \times$ övre normalgränsen (ULN) och vid förekomst av ett eller flera PNH-relaterade tecken eller symtom under de senaste tre månaderna: trötthet, hemoglobinuri, buksmärta, andfåddhet (dyspné), anemi (hemoglobin < 10 g/dl), tidigare, allvarliga, vaskulära biverkningar (inklusive trombos), dysfagi eller erektil dysfunktion eller tidigare transfusion av erytrocytkoncentrat (pRBC) på grund av PNH.

Randomiseringen stratifierades efter det senaste LDH-värdet (≥ 2 till $\leq 4 \times$ ULN eller $> 4 \times$ ULN) och efter transfusionshistorik (0, > 0 till ≤ 6 eller > 6 pRBC-enheter administrerade inom sex månader före randomisering). Respektive stratifieringskategorier balanserades mellan behandlingsgrupperna.

Demografi och egenskaper vid studiestarten för den randomiserade studiepopulationen var generellt balanserade mellan behandlingsgrupperna och anges i Tabell 3.

Tabell 3: Demografi och egenskaper vid studiestart för COMMODORE 2 (randomiserad population)

Parametrar	Krovalimab (n = 135)	Ekulizumab (n = 69)
Ålder (år) vid PNH-diagnos		
Medelvärde (SD)	35,8 (15,5)	37,4 (16,4)
Median (intervall)	31,0 (11,5 – 74,7)	32,1 (11,2 – 76,8)
Ålder (år) vid första administreringen av studiebehandlingen*		
Medelvärde (SD)	40,5 (15,2)	41,9 (16,0)
Median (intervall)	36,0 (18 – 76)	38,0 (17 – 78)
< 18 år (n, %)	0	2 (2,9 %)
18–64 år (n, %)	122 (90,4 %)	58 (84,1 %)
≥ 65 år (n, %)	13 (9,6 %)	9 (13,0 %)
Vikt		
40 – < 100 kg (n, %)	131 (97,0 %)	66 (95,7 %)
≥ 100 kg (n, %)	4 (3,0 %)	3 (4,3 %)
Kön		
Män (n, %)	77 (57,0 %)	35 (50,7 %)
Kvinnor (n, %)	58 (43,0 %)	34 (49,3 %)
LDH-nivåer vid studiestart (x ULN)		
Median (intervall)	7,0 (2,0 – 16,3)	7,7 (2,0 – 20,3)

Parametrar	Krovalimab (n = 135)	Ekulizumab (n = 69)
Anamnes på pRBC-transfusioner under de 12 månaderna före screening Ja (n, %)	103 (77,4 %)	50 (73,5 %)
Anamnes på pRBC-enheter som transfunderats under de 12 månaderna före screening Median (intervall)	3,8 (0 – 43,5)	3,0 (0 – 41,0)
Total PNH granulocytklonstorlek (%) Median (intervall)	91,4 (5,8 – 100)	93,6 (6,8 – 99,9)
Total PNH monocytklonstorlek (%) Median (intervall)	90,9 (42,5 – 99,9)	95,1 (41,5 – 99,9)
Total PNH erytrocytklonstorlek (%) Median (intervall)	25,3 (3,5 – 96,0)	44,6 (0,1 – 88,9)
Hemoglobinnivåer vid studiestarten (g/l) Median (IQR)	85,0 (77,0 – 93,0)	87,0 (81,0 – 97,0)
Anamnes på aplastisk anemi Ja (n, %)	53 (39,3 %)	26 (37,7 %)
Anamnes på myelodysplastiskt syndrom Ja (n, %)	6 (4,4 %)	6 (8,7 %)
Anamnes på allvarlig vaskulär händelse (MAVE) Ja (n, %)	21 (15,6 %)	10 (14,5 %)
Läkemedel vid studiestarten**		
Antikoagulantia (n, %)	35 (25,9 %)	17 (24,6 %)
Steroider (n, %)	46 (34,1 %)	25 (36,2 %)
Immunsuppressiv behandling (n, %)	23 (17,0 %)	13 (18,8 %)
PNH-relaterade tecken eller symtom inom 3 månader före screening		
Buksmärtor	21 (15,6 %)	11 (15,9 %)
Anemi	109 (80,7 %)	57 (82,6 %)
Dysfagi	8 (5,9 %)	2 (2,9 %)
Erektile dysfunktion	13 (9,6 %)	4 (5,8 %)
Trötthet	113 (83,7 %)	63 (91,3 %)
Hemoglobinuri	79 (58,5 %)	45 (65,2 %)
MAVE (inklusive trombos)	9 (6,7 %)	5 (7,2 %)
Andnöd (dyspné)	29 (21,5 %)	14 (20,3 %)

Anm.: IQR = interkvartilintervall.

*Två ungdomar (båda 17 år) randomiserades till ekulizumab-gruppen innan den separata, beskrivande, pediatrika gruppen öppnades. Båda patienterna bytte till krovalimab i förlängningsperioden, efter att den primära behandlingsperioden hade avslutats; en patient var fortfarande < 18 år, medan den andra patienten hade fyllt 18 år vid tidpunkten för den första behandlingen med krovalimab. Se nedan "Pediatrik population"

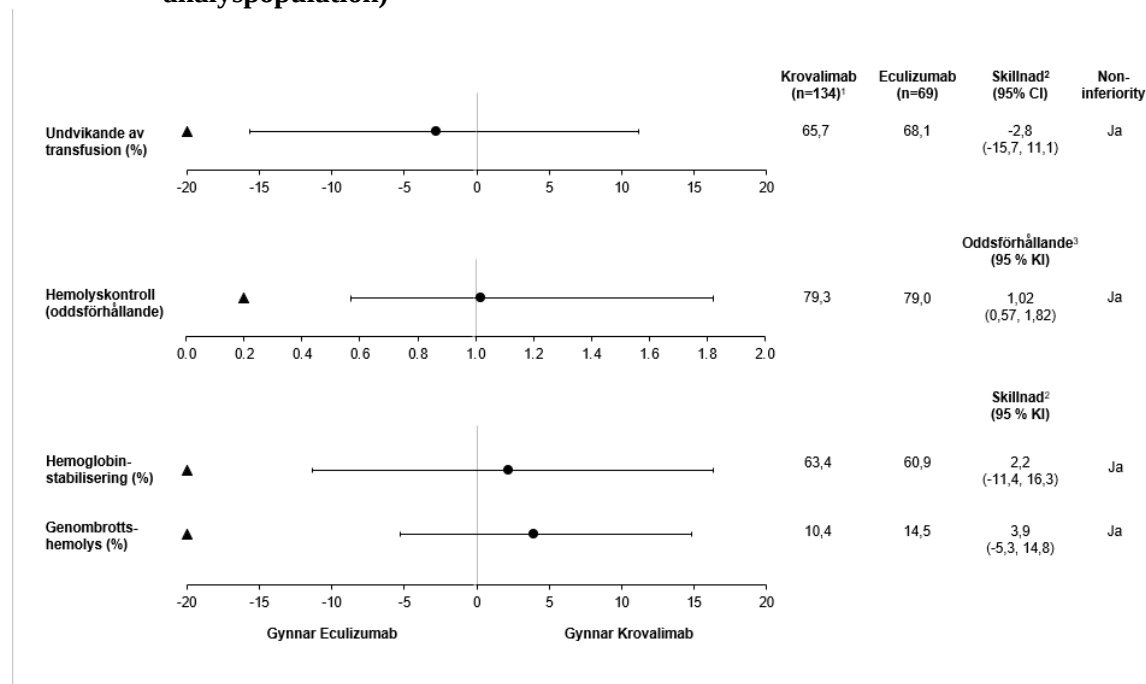
**Inkluderar läkemedel som påbörjades innan studiebehandlingen påbörjades, och som antingen sattes ut innan studien påbörjades eller som pågick när studiebehandlingen inleddes.

Det primära syftet med studien var att utvärdera effekten av krovalimab jämfört med ekulizumab, baserat på "icke-inferioritet" (NI)-bedömning av följande samprimära effektmått: hemolyskontroll, mätt som den genomsnittliga andelen patienter med LDH $\leq 1,5 \times$ ULN från vecka 5 till vecka 25; och andelen patienter som uppnådde undvikande av transfusion, definierat som patienter som är pRBC-transfusionsfria, från studiestart till vecka 25. Sekundära effektmått inkluderade andelen patienter med genombrotts-hemolys, andelen patienter med stabiliserat hemoglobin, samt förändring i trötthet (mätt med FACIT [funktionsbedömning av kronisk sjukdomsbehandling] Fatigue-skalan) från studiestart till vecka 25.

Krovalimab var icke-inferiort jämfört med ekulizumab för både samprimära effektmått för hemolyskontroll och undvikande av transfusion och för sekundära effektmått för

hemoglobinstabilisering och genombrotts-hemolys (Figur 1). Figur 2 visar andelen patienter med LDH $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ från studiestart till och med vecka 25.

Figur 1: Resultat för samprimärt och sekundärt effektmått i (COMMODORE 2, primär analyspopulation)



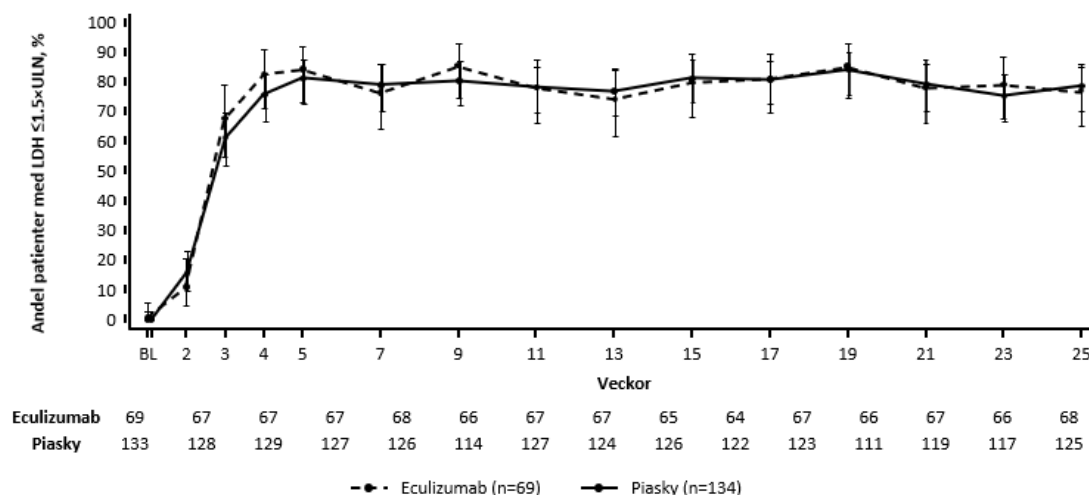
Obs! Trianglarna anger marginalerna för icke-inferioritet, och cirklarna indikerar punktuppskattningar. KI = konfidensintervall

¹ En patient, som randomiserades till krovalimab, hade inte LDH efter studiestart och inkluderades inte i den primära effektanalysen.

² För undvikande av transfusion och hemoglobinstabilisering beräknas skillnaden som en viktad skillnad mellan krovalimab och ekulizumab (krovalimab minus ekulizumab). För genombrotts-hemolys beräknas skillnaden som en viktad skillnad mellan ekulizumab och krovalimab (ekulizumab minus krovalimab).

³ Oddsförhållande, beräknat som odds för krovalimab delat med odds för ekulizumab

Figur 2: Andel patienter med LDH $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ från studiestart till och med vecka 25, med 95 % KI (COMMODORE 2, primär analyspopulation)



Studie av PNH-patienter som tidigare behandlats med komplement-C5_hämmarterapi.

COMMODORE 1 (Studie BO42161) - randomiserade patienter med byte till eculizumab

COMMODORE 1 var en randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad, klinisk studie i fas III, som utfördes på flera kliniker och som utvärderade säkerhet, farmakodynamik, farmakokinetik och explorativ effekt av kovalimab hos patienter som byter från behandling med en annan komplement-C5-hämmare. Det primära syftet med denna studie var att utvärdera säkerheten (se avsnitt 4.8). Åttionio patienter randomiserades 1:1 till att få antingen kovalimab ($n = 45$) eller eculizumab ($n = 44$). Patienterna kunde inkluderas i de randomiserade grupperna om de bytte från godkända doser av eculizumab och genomgick hemolyskontroll vid screening, definierat som LDH-nivå $\leq 1,5 \times \text{ULN}$. Patienter exkluderades om de hade genomgått en större vaskulär händelse (MAVE) inom sex månader före den första administreringen av studieläkemedlet. Randomiseringen stratifierades efter patientens transfusionshistorik (huruvida en patient fick en transfusion av pRBC inom 12 månader före randomisering).

Demografi och karakteristika vid studiestarten för den randomiserade studiepopulationen var balanserade mellan behandlingsgrupperna. Medianvärdet för LDH vid studiestart var $1,01 \times \text{ULN}$ (intervall: 0,6-1,7) för kovalimab och $0,96 \times \text{ULN}$ (intervall: 0,7-1,9) för eculizumab. Andelen patienter med transfusioner i anamnesen under de 12 månaderna före screening, var 22,7 % i kovalimab-gruppen och 25 % i eculizumab-gruppen, med ett medelvärde (SD) på 1,6 (3,7) och 2,3 (5,4) enheter transfunderat pRBC i kovalimab- respektive eculizumab-gruppen. PNH-klonstorleken i median vid studiestart (intervallet) för totala erythrocyter, monocyter och granulocyter för kovalimabarmen vs. eculizumabarmar är följande: 44,6 % (2,6 - 100) vs. 54,2 % (1,3 - 100), 88,6 % (13,8 - 100) vs. 96,4 % (7,6 - 99,9), respektive 88,1 % (5,2 - 100), vs. 95,7 % (7,9 - 99,9).

Av 89 randomiserade patienter utvärderades effekten på ett explorativt sätt hos 76 patienter ($n = 39$ för kovalimab och $n = 37$ för eculizumab), som rekryterades minst 24 veckor före brytdatumet för den primära analysen. Sammantaget visade resultaten av de explorativa effektmått att patienter, som bytte till kovalimab från eculizumab, bibehöll sjukdomskontroll. Den genomsnittliga andelen patienter som bibehöll hemolyskontroll från studiestart till och med vecka 25, var 92,9 % [95 % KI: 86,6; 96,4] för patienter som randomiserats till kovalimab och 93,7 % [95 % KI: 87,3; 97,0] för patienter som randomiserats till eculizumab. Undvikande av transfusion observerades hos 79,5 % [95 % KI: 63,1; 90,1] av patienterna som randomiserats till kovalimab och 78,4 % [95 % KI: 61,3; 89,6] av patienterna som randomiserats till eculizumab.

COMMODORE 1 (studie BO42161) och COMMODORE 2 (studie BO42162)- patienter med kliniskt stabilt byte

Supportiva data hos patienter med kliniskt stabilt byte till ekulizumab rapporterades från patienter i COMMODORE 1 (25 effektivitetsutvärderbara patienter) och COMMODORE 2 (29 effektivitetsutvärderbara patienter) som hade behandlats med ekulizumab i minst 24 veckor i den primära behandlingsperioden och hade LDH $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ vid byte till krovalimab vid studiestart.

Effektiviteten utvärderades hos patienterna som hade minst 24 veckor exponering för krovalimab (eller annars slutade innan de hade uppnått 24 veckor av behandling). Den genomsnittliga andelen kliniskt stabila bytespatienter som bibehöll hemolyskontroll från byte till och med vecka 25 i COMMODORE 1 och COMMODORE 2 var 98,7 % [95 % KI: 96,2, 99,5] respektive 95,3 % [95 % KI: 89,5, 97,9]. Undvikande av transfusion observerades hos 80,0 % [95 % KI: 58,70, 92,39] och 86,2% [95% KI: 67,43, 95,49] av de kliniskt stabila bytespatienterna. Dessa resultat hos kliniskt stabila ekulizumabbytespatienterna överensstämde med resultaten hos randomiserade ekulizumabbytespatienter under den primära behandlingsperioden i COMMODORE 1.

I den icke-randomiserade armen i COMMODORE 1, av de 19 kliniskt stabila patienter som bytte från ravulizumab 95,8 % [95 %KI: 89,11, 98,43] bibehölls hemolyskontroll och för 57,9 % [95 % KI: 33,97, 78,88] av patienterna kunde transfusion undvikas från studiestart till vecka 25.

Immunogenicitet

Liksom med alla terapeutiska proteiner finns det en risk för immunsvär mot krovalimab.

Resultat av immunogenicitetsanalys är starkt beroende av flera faktorer, inklusive analyskänslighet och specificitet, analysmetod, hantering av prover, tidpunkt för provtagning, samtidiga läkemedel och underliggande sjukdom. Av dessa skäl kan jämförelser mellan förekomsten av antikroppar mot krovalimab och förekomsten av antikroppar mot andra produkter vara missvisande.

I fas III-studien COMMODORE 2, observerades behandlingsorsakade antikroppar mot läkemedlet (ADA) hos 35,0 % (49/140) av de behandlingsnaiva patienter som fick krovalimab och hos 38,2 % (26/68) av de patienter som bytte från behandling med en annan C5-hämmare till krovalimab. Mediantiden till utveckling av första ADA efter studiestart var 16,1 veckor (intervall: 1,1 till 72,3 veckor) och 16,6 veckor (intervall: 2,1 till 36,3 veckor) hos behandlingsnaiva patienter respektive patienter som tidigare behandlats med en annan C5-hämmare. I fas III-studier var förekomsten av behandlingsrelaterade ADA 35,1 % (67 patienter av 191) och 25,4 % (51 patienter av 201) hos behandlingsnaiva respektive patienter som bytte från behandling med en annan C5-hämmare till krovalimab.

I fas III-studier var mediankoncentrationstiderna hos ADA-positiva patienter något lägre jämfört med ADA-negativa patienter. Trots denna effekt förblev koncentrationerna över 100 µg/ml (tröskelvärde för fullständig hämning av terminalt komplement) hos fler än 80 % av ADA-positiva patienter. Förekomst av ADA förknippades inte med kliniskt betydelsefull påverkan på farmakokinetik, farmakodynamik och effekt hos de flesta patienterna. Av 392 patienter, som utvärderades avseende ADA-status, observerades dock partiell eller fullständig förlust av exponering som förknippas med ADA-debut hos 23 patienter (5,9 %); bland dessa hade 17 (4,3 %) ADA-positiva patienter en förlust av farmakologisk aktivitet (baserat på CH50 eller fritt C5), som sammanföll med en förlust av exponering, och ihållande förlust av effekt hos 7 patienter (1,8 %) manifesterad som en förlust av hemolyskontroll. Det fanns inga belägg för att ADA-status skulle ha någon klinisk inverkan på säkerhetsprofilen för Piasky (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Pediatrisk population

Tio pediatrika patienter (med kroppsvikt ≥ 40 kg), som behandlades med krovalimab i COMMODORE 2 (n = 7; 13–17 år) och COMMODORE 3 (n = 3; 15–17 år), utvärderades med avseende på effekt.

Nio patienter var behandlingsnaiva och en patient bytte från ekulizumab till krovalimab under förlängningsperioden. Alla pediatrika patienter fick samma dosering som vuxna patienter baserat på kroppsvikt. Alla nio behandlingsnaiva patienter uppnådde hemolyskontroll (definierat som $LDH \leq 1,5 \times ULN$) vid vecka 4. och detta bibehölls hos sju patienter vid varje besök från studiestart till vecka 25. Patienten som bytte från ekulizumab till krovalimab bibehöll hemolyskontrollen under 24 veckors behandling under förlängningsperioden. Sju av de tio pediatrika patienterna uppnådde undvikande av transfusion och hemoglobinstabilisering, och inga patienter fick en genombrottshemolys under den 24 veckor långa behandlingsperioden.

Totalt sett liknade behandlingseffekten av krovalimab hos pediatrika PNH-patienter den som observerades hos vuxna PNH-patienter.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Piasky för en eller flera undergrupper av den pediatrika populationen med PNH (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för krovalimab har karakteriserats både hos friska forskningspersoner och hos patienter med PNH. Farmakokinetiken karakteriserades med hjälp av icke-linjära farmakokinetiska analysmetoder med blandade effekter, baserat på en poolad databas bestående av nio friska frivilliga forskningspersoner och 210 och 211 behandlingsnaiva patienter och patienter som bytte från tidigare behandling med en annan C5-hämmare till krovalimab.

Koncentrations-/tidsförloppet för krovalimab beskrivs bäst med en öppen två-kompartimentmodell, med första ordningens eliminering och en första ordningens subkutan absorptionskonstant. För att beskriva den övergående ökningen av clearance på grund av bildande av immunkomplex, som observerades hos patienter som bytte från behandling med en annan C5-hämmare till krovalimab, tillades en ytterligare tidsvarierande clearance-parameter, som minskar exponentiellt med tiden. Vid steady state förväntas exponeringen vara likartad hos behandlingsnaiva patienter och patienter som bytt behandling.

Absorption

Konstanten för absorptionshastigheten beräknades vara $0,126 \text{ dag}^{-1}$ [CV%: 38,3]. Efter subkutan administrering uppskattades biotillgängligheten till 83,0 % [CV%: 116].

Distribution

Den centrala distributionsvolymen uppskattades till 3,23 l [CV %: 22,4] och den perifera distributionsvolymen uppskattades till 2,32 l [CV %: 70,6].

Den lilla distributionsvolymen tyder på att krovalimab sannolikt distribueras främst i serum och/eller i kärlrika vävnader.

Metabolism

Metabolismen av krovalimab har inte studerats direkt. IgG-antikroppar kataboliseras huvudsakligen genom lysosomal proteolys och elimineras sedan från eller återanvänds av kroppen.

Eliminering

Clearance uppskattades till 0,0791 l/dag [CV %: 20,6]. Den terminala halveringstiden för krovalimab uppskattades till 53,1 dagar [CV %: 39,9], vilket är längre jämfört med andra humaniserade IgG-antikroppar. Denna långa halveringstid överensstämmer med krovalimabs återvinningsegenskaper.

Särskilda populationer

Inga farmakokinetiska studier med krovalimab har utförts i särskilda populationer. Kroppsvikt visades vara en signifikant kovariat, med clearance och distributionsvolymen som ökade och krovalimabexponering som minskade när kroppsvikten ökade. Doseringen av krovalimab baseras därför på patientens kroppsvikt (se avsnitt 4.2).

Efter inklusion av kroppsvikt i modellen, visade populationsfarmakokinetiska analyser hos patienter med PNH att ålder (13–85 år) och kön inte hade någon betydelsefull inverkan på farmakokinetiken för krovalimab. Ingen ytterligare dosjustering krävs.

Ras/etnicitet påvisades inte heller ha någon påverkan på farmakokinetiken för krovalimab; data är dock begränsade från svarta patienter och anses därför inte konklusiva för denna population.

Äldre

Inga specifika studier har utförts för att undersöka farmakokinetiken för krovalimab hos patienter i åldern ≥ 65 år, men 46 (10,9 %) äldre PNH-patienter inkluderades i kliniska studier, inklusive 35 patienter i åldern 65–74 år, 10 patienter i åldern 75–84 år och 1 patient i åldern ≥ 85 år. Data från kliniska PNH-studier indikerar att exponering hos patienter ≥ 65 år är jämförbar med exponeringen hos yngre patienter i andra åldersgrupper, men på grund av begränsade data för patienter ≥ 85 år är farmakokinetiken för krovalimab hos dessa patienter okänd.

Nedsatt njurfunktion

Inga specifika studier har utförts för att undersöka farmakokinetiken för krovalimab hos patienter med nedsatt njurfunktion, men data från kliniska PNH-studier (62 [14,7 %] patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion, 38 [9 %] patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och 4 [1 %] patienter med svårt nedsatt njurfunktion) tyder på att exponeringen hos patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion är jämförbar med den hos patienter utan nedsatt njurfunktion. I kliniska PNH-studier erhöles dock begränsade data för patienter med svårt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga dedikerade studier har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion, men data från kliniska PNH-studier tyder på att exponeringen hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (46 [11 %] enligt gradering baserat på alaninaminotransferasnivåer) är jämförbar med exponeringen hos patienter utan nedsatt leverfunktion. Begränsade farmakokinetiska data fanns tillgängliga för PNH-patienter med måttligt (0 [0 %]) till svårt (1[0,23 %]) nedsatt leverfunktion, och därför är effekten av måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för krovalimab okänd och inga dosrekommendationer kan ges (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Data från 12 pediatrika patienter (13–17 år) i de kliniska PNH-studierna, indikerar att exponering hos pediatrika patienter som är 12 år eller äldre, med en vikt på minst 40 kg, befanns vara jämförbar med exponeringen hos vuxna patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visade inte på några speciella risker med krovalimab-behandling för människor, baserat på konventionella toxicitetsstudier avseende upprepad dosering (inklusive effektmått för säkerhetsfarmakologi) och effekter på reproduktion och utveckling.

Genotoxicitet

Inga studier avseende genotoxisk potential har utförts för krovalimab.

Monoklonala antikroppar förväntas inte interagera direkt med DNA eller annat kromosommaterial.

Carcinogenicitet

Inga studier har utförts avseende carcinogen potential för krovalimab. En bedömning av tillgängliga belägg relaterade till farmakodynamiska effekter och djurtoxikologiska data, tyder inte på carcinogen potential hos krovalimab.

Reproduktiv och utvecklingsmässig toxicitet

Upprepad administrering av krovalimab till dräktiga cynomolgusapor under dräktighetsperioden inducerade ingen toxicitet hos modern och påverkade inte dräktighetens utfall. Inga effekter på ungarnas viabilitet, tillväxt och utveckling observerades under den sex månader långa postnatale perioden.

Fertilitet

Inga effekter på reproduktionsorganen hos han- eller honapor observerades hos cynomolgusapor efter upprepad administrering av krovalimab i upp till sex månader. Inga separata fertilitetsstudier på djur har utförts med krovalimab.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin
Asparaginsyra
Argininhydroklorid
Poloxamer 188
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Före administrering kan oöppnade injektionsflaskor med Piasky vid behov förvaras utanför kylskåp vid rumstemperatur och sedan ställas tillbaka i kylskåp. Vid temperaturavvikelser utanför 2 °C–8 °C kan den oöppnade injektionsflaskan förvaras vid rumstemperatur (upp till 30 °C) i yterkartongen under en sammanlagd period på högst sju dagar. Kassera läkemedlet om det har förvarats utanför kylskåp vid rumstemperatur i mer än 7 dagar.

Utspädd lösning för intravenös infusion

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den beredda lösningen för intravenös infusion användas omedelbart, såvida inte spädningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart, är tillämpad förvaringstid och förvaringsbetingelser användarens ansvar.

Om den utspädda lösningen bereds under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden, kan läkemedlet förvaras i kylskåp vid 2 till 8 °C och i rumstemperatur (upp till 30 °C). Detaljerade förvaringsanvisningar för den färdigberedda infusionslösningen, beroende på typen av infusionspåse som används, finns i tabell 4.

Tabell 4: Förvaringsförhållanden för infusionslösningen efter beredning under aseptiska förhållanden

Infusionspåsar	Förvaringsförhållanden
PO/PE/PP	Upp till 30 dagar vid 2 °C till 8 °C skyddat från ljus, och upp till 24 timmar vid rumstemperatur (upp till 30 °C) i omgivande ljus. Skyddas från direkt solljus.
PVC	Upp till 12 timmar vid 2 °C till 8 °C skyddat från ljus, och upp till 12 timmar vid rumstemperatur (upp till 30 °C) i omgivande ljus. Skyddas från direkt solljus.

Polyolefiner (PO), polyetylen (PE), polypropen (PP), polyvinylklorid (PVC)

Utspädd lösning för subkutan injektion

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C - 8°C, såvida inte beredning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Om Piasky överförs från injektionsflaskan till sprutan under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden, kan läkemedlet i sprutan med lock förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C) i upp till 14 dagar, skyddat från ljus, och i rumstemperatur (upp till 30 °C) i upp till 24 timmar i omgivande ljus.

Piasky-lösning måste skyddas från direkt solljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad injektionsflaska

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspädd lösning för intravenös infusion och utspädd lösning för subkutan injektion, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektions-/infusionsvätska, lösning, i en 2 ml injektionsflaska för engångsbruk (glas av typ I) med en propp (gummi) och en försegling (aluminium).

Varje kartong innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsflaskan är endast avsedd för engångsbruk.

Piasky används utspädd för intravenös infusion eller outspädd för subkutan injektion.

Piasky ska inspekteras visuellt för att säkerställa att inga partiklar eller missfärgning förekommer före administrering. Piasky är en klar till kraftigt opaliserande och nästan färglös till brungul lösning.

Piasky ska kasseras om läkemedlet är grumligt, missfärgat eller innehåller partiklar.

Intravenös administrering

Piasky måste beredas av hälso- och sjukvårdspersonal med aseptisk teknik. Lösningen måste spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning före administrering. Ett 0,2 µm in-line-filter måste användas med infusionssetet under administreringen.

En separat infusions slang måste användas under intravenös administrering.

Spädning

1. Dra upp den volym Piasky som behövs från injektionsflaskan (se tabell 5) med en steril spruta och späd i infusionspåsen. Flera injektionsflaskor måste användas för att uppnå den volym av Piasky som ska tillsättas i infusionspåsen. Kassera eventuell överbliven lösning i injektionsflaskan.

Spädning av Piasky i infusionspåsar innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning, måste vara inom intervallet 4–15 mg/ml (slutlig koncentration efter spädning).

Intravenösa infusionspåsar med en volym på 100 ml eller 250 ml kan användas.

Tabell 5: Dosexempel för volymbestämning

Dos (mg)	Koncentration i påse (mg/ml)	Piasky-volym i 0,9 % natriumkloridlösning* (ml)	Storlek på infusionspåsar (ml)
1 000	4	5,9	250
1 500	6	8,8	250
1 000	10	5,9	100
1 500	15	8,8	100

* Varje 340 mg injektionsflaska innehåller en nominell fyllnadsvolym på 2,0 ml

2. Blanda försiktigt genom att långsamt vända infusionspåsen upp och ned. Får ej skakas.
3. Inspektera infusionspåsen avseende partiklar och kassera vid behov.
4. Spolning av infusions slangen krävs för att säkerställa att hela dosen administreras fullständigt.

Inga inkompatibiliteter har observerats mellan Piasky och intravenösa infusionspåsar med material av polyvinylklorid (PVC) eller polyolefiner (PO), såsom polyeten (PE) och polypropen (PP). Inga inkompatibiliteter har heller observerats med infusionsset eller infusionshjälpmedel som är tillverkade av PVC, PE, polyuretan (PU), polybutadien (PBD), akrylnitrilbutadienstyren (ABS), polykarbonat (PC) eller polytetrafluoreten (PTFE).

Förvaringsanvisningar för infusionspåsar finns i avsnitt 6.3.

Subkutan administrering

Piasky ska användas outspätt och ska beredas med aseptisk teknik. En spruta, en överföringsnål och en injektionsnål behövs för att dra upp Piasky-lösning från injektionsflaskan och injicera den subkutan.

Varje injektion har en volym på 2 ml, motsvarande 340 mg. En 2 ml eller 3 ml spruta ska användas för varje injektion. En dos på 680 mg uppnås genom att utföra två subkutana injektioner om 340 mg i följd. En dos på 1 020 mg uppnås genom att utföra tre subkutana injektioner om 340 mg i följd.

2 ml eller 3 ml spruta

Kriterier: Genomskinlig polypropen- eller polykarbonatspruta med Luer-Lock-spets (om detta inte finns lokalt tillgänglig kan en spruta med Luer-Slip-spets användas), steril, för engångsbruk, latexfri och pyrogenfri.

Överföringsnål

Kriterier: Rostfritt stål, steril, helst 18 G med enkel avfasning om ca 45 grader, för att minska risken för nålsticksskador, eller 21 G standardnål som ett alternativ, för engångsbruk, latexfri och pyrogenfri. En överföringsnål utan filter rekommenderas.

Injektionsnål

Kriterier: Hypodermisk nål, rostfritt stål, steril, 25 G, 26 G eller 27 G, längd från 9 till 13 mm, engångsbruk, latexfri och pyrogenfri, helst inklusive säkerhetsnålsskydd.

Se avsnitt 4.2 för ytterligare information om administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Följande punkter ska följas noga vad gäller användning och kassering av sprutor och andra vassa föremål:

- Nålar och sprutor ska aldrig återanvändas eller delas med andra.
- Placera alla använda nålar och sprutor i en behållare för vassa föremål (punktionssäker engångsbehållare).

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1848/001

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 22 augusti 2024

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
82377 Penzberg
Tyskland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.(7) i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndigheten webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- När riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Före lanseringen av Piasky i varje medlemsstat, måste innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om innehållet och formatet på

utbildningsmaterialet, påminnelsen om vaccination/omvaccination.

Utbildningsmaterialet syftar till att informera hälso- och sjukvårdspersonal om riskerna med Piasky och hur man minimerar och hanterar säkerhetsproblem genom lämplig vaccination, och till att informera patienter/vårdare om tecken och symtom på riskerna, bästa tillvägagångssätt när dessa risker föreligger samt när de omedelbart bör söka hjälp från sin vårdgivare.

I varje medlemsstat där Piasky marknadsförs, ska innehavaren av godkännandet för försäljning säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdare, som förväntas förskriva/lämna ut och använda Piasky, har tillgång till/förses med följande utbildningspaket:

- Guide för hälso- och sjukvårdspersonal
- Guide för patient/vårdare
- Patientkort
- Påminnelse till vårdgivaren om vaccination/påfyllnad av vaccination

Guiden för hälso- och sjukvårdspersonal kommer att innehålla information om allvarliga infektioner, meningokockinfektion och allvarlig hemolys efter utsättning av krovalimab hos PNH-patienter, och kan inkludera:

- Uppgifter om hur man minimerar säkerhetsproblemen genom lämplig vaccination, övervakning och hantering
- Viktiga budskap att förmedla vid patientrådgivning
- Anvisningar om hur eventuella biverkningar ska hanteras
- Anmärkningar om vikten av att rapportera biverkningar

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska årligen skicka påminnelser till förskrivare och/eller apotekspersonal, som förskriver/lämnar ut krovalimab, för att säkerställa att patienter som får krovalimab har vaccinerats med tetravalent vaccin mot *Neisseria meningitidis*-infektioner.

Guiden för patienter/vårdare kommer att innehålla information om allvarliga infektioner, infusions- och injektionsrelaterade reaktioner, meningokockinfektion och allvarlig hemolys efter utsättning av krovalimab hos PNH-patienter, och kan inkludera:

- En beskrivning av tecken och symtom på riskerna
- En beskrivning av det bästa tillvägagångssättet om tecken och symtom på dessa risker uppstår
- En beskrivning av när man omedelbart ska söka vård hos sjukvården om tecken och symtom på dessa risker uppstår
- Information om vikten av att rapportera biverkningar

Patienterna ska alltid få ett kort med information om de viktigaste tecknen och symtomen på meningokockinfektioner och allvarliga allergiska reaktioner, och instruktioner om att söka akutvård om de upplever symtom på meningokockinfektioner och/eller allvarliga allergiska reaktioner.

Patientkortet innehåller också ett varningsmeddelande till sjukvårdspersonal, som behandlar patienten, om att patienten behandlas med krovalimab.

De viktigaste delarna i patientkortet är:

- En beskrivning av de viktigaste tecknen och symtomen på meningokockinfektioner och allvarliga allergiska reaktioner
- Information om att patientkortet ska sparas i 11 månader efter det att sista dosen av krovalimab har givits.
- En beskrivning av när man ska söka akut medicinsk vård om tecken och symtom på dessa risker uppstår
- Den behandlande läkarens kontaktuppgifter

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Piasky 340 mg injektions-/infusionsvätska, lösning
krovalimab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska à 2 ml innehåller 340 mg krovalimab.
En ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 170 mg krovalimab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Histidin, asparaginsyra, argininhydroklorid, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning
340 mg/2 ml
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Får ej skakas
För intravenös användning efter spädning eller subkutan användning
Läs bipacksedeln före användning
Endast för engångsbruk

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt
Se bipacksedeln för information om temperaturavvikelser
Sätt ett kryss i en ruta för varje dag som läkemedlet förvaras utanför kylskåp, överskrid inte 7 dagar
Får ej frysas

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1848/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

piasky 340 mg/2 ml

17. UNIK IDENTIFIERARE – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod med den unika identitetsbeteckningen inkluderas.

18. UNIK IDENTIFIERARE – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Piasky 340 mg injektions-/infusionsvätska
krovalimab
i.v. användning efter spädning/subkutan användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

340 mg/2 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Piasky 340 mg injektions-/infusionsvätska, lösning krovalimab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

Utöver denna bipacksedel kommer läkaren att ge dig ett **”Patientkort”** med en lista på tecken på meningokockinfektion och sepsis:

- Du ska alltid ha det med dig under behandlingen och
- I 11 månader efter din sista dos av Piasky

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Piasky är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Piasky
3. Hur du använder Piasky
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Piasky ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
7. Bruksanvisning

1. Vad Piasky är och vad det används för

Vad Piasky är

Piasky innehåller den aktiva substansen krovalimab. Den tillhör en läkemedelsklass som kallas ”monoklonala antikroppar” som är proteiner som är utformade för att binda till ett specifikt mål i kroppen. Piasky kallas även komplementhämmare (C5).

Vad Piasky används för

Piasky används för att behandla en sjukdom som kallas paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH). Det används hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder, som väger 40 kg eller mer, inklusive patienter med hemolys (nedbrytning av röda blodkroppar) och som har kliniska symtom som tyder på hög sjukdomsaktivitet och patienter vars sjukdom är stabil efter behandling med en komplementhämmare C5 under åtminstone de senaste sex månaderna.

PNH kan göra att immunsystemet attackerar kroppens röda blodkroppar vilket orsakar hemolys som kan leda till:

- Symtom på anemi (låga nivåer av röda blodkroppar), såsom trötthet eller energilöshet och mörk urin
- Buksmärta

- Svårighet att svälja
- Svårighet att få eller bibehålla erektion (erektil dysfunktion)
- Nedsatt njurfunktion
- Blodproppar, med symtom såsom gradvis ökande svullnad i ett ben eller andfåddhet när ingen ansträngande aktivitet utförs

Patienter med PNH kan behöva regelbundna blodtransfusioner.

Så här fungerar Piasky

Den aktiva substansen i Piasky, krovalimab, binder till komplementprotein 5 (C5), som är en del av kroppens försvarssystem som kallas ”komplementsystemet”. På så sätt blockeras aktivering av C5, vilket förhindrar immunsystemet från att angripa och skada de röda blodkropparna och minskar därmed nedbrytningen av röda blodkroppar. Detta bidrar till att minska symtomen på PNH och antalet blodtransfusioner som krävs.

2. Vad du behöver veta innan du använder Piasky

Använd inte Piasky

- om du är allergisk mot krovalimab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har meningokockinfektion (en allvarlig infektion som orsakas av *Neisseria meningitidis*-bakterien, som kan påverka hjärnhinnan och ryggmärgen och sprida sig i blodet)
- om du inte har vaccinerats mot meningokockinfektion, såvida du inte tar förebyggande behandling med antibiotika fram till 2 veckor efter det att du har fått denna vaccination.

Använd inte Piasky om något av ovanstående stämmer in på dig. Om du är osäker, tala med din läkare, apotekspersonal eller sköterska innan du använder Piasky

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Piasky. Du och/eller din vårdare kommer också att tilldelas en guide riktad till patient/vårdare som innehåller mer information om Piasky.

Allvarliga meningokockinfektioner

Eftersom Piasky blockerar delar av immunsystemet, kan behandling med Piasky öka risken för meningokockinfektion orsakad av *Neisseria meningitidis*-bakterien. Detta inkluderar allvarliga infektioner såsom blodförgiftning och meningit (inflammation av hinnan som omger hjärnan och ryggmärgen).

- Tala omedelbart om för din läkare om du får något av följande symtom, vilka kan vara tecken på en meningokockinfektion:
 - Feber
 - Illamående
 - Kräkningar
 - Huvudvärk
 - Förvirring eller irritation
 - Stel nacke eller rygg
 - Muskelvärk, med influensaliknande symtom
 - Ljuskänslighet i ögonen
 - Utslag eller prickar på huden

Tala med din läkare innan du börjar ta Piasky, för att säkerställa att din vaccination mot meningokockinfektioner är uppdaterad – du behöver vara helt vaccinerad minst två veckor innan du

börjar använda Piasky. Även om du vaccinerats som barn, kan din läkare besluta att du behöver vaccineras på nytt.

Om du inte är helt vaccinerad men behöver Piasky omedelbart, ska du få vaccinet så snart som möjligt. Din läkare kommer att förskriva antibiotika från det att du börjar ta Piasky till och med 2 veckor efter vaccinationen, för att minska risken för infektion.

Vaccination kan eventuellt inte alltid förhindra denna typ av infektion. Din läkare kan besluta att du behöver extra åtgärder för att förhindra infektion.

Patientkort

Din läkare kommer att ge dig ett **”Patientkort”** med en lista på tecken på meningokockinfektion och sepsis:

- Du ska alltid ha patientkortet med dig under behandlingen med Piasky och
- i 11 månader efter att du fått din sista dos av Piasky

Andra allvarliga infektioner

Piasky kan också öka risken för andra allvarliga infektioner, såsom infektioner som orsakas av *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae*.

- Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du har något av följande symtom, som kan vara tecken på infektion:
 - Feber
 - Hosta
 - Bröstmärta
 - Trötthet
 - Andfåddhet
 - Smärtsamt hudutslag
 - Halsont
 - Svidande smärta vid urinering
 - Kraftlöshet eller allmän sjukdomskänsla

Tala med din läkare innan du påbörjar Piasky för att säkerställa att din vaccination mot infektioner som orsakas av *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae* fortfarande är verksam – du måste vara fullt vaccinerad minst 2 veckor innan du börjar använda Piasky. Även om du vaccinerats som barn kan läkaren besluta att du behöver en vaccination igen.

Om du inte är helt vaccinerad men behöver Piasky omedelbart, ska du få vaccinet så snart som möjligt. Din läkare kommer att förskriva antibiotika från det att du börjar ta Piasky till och med 2 veckor efter vaccinationen, för att minska risken för infektion.

Läkaren kan rekommendera att du får andra vaccinationer före behandlingen. Rådfråga din läkare innan behandlingen påbörjas.

Reaktion på grund av att du byter från en annan C5-hämmare

Innan du tar Piasky ska du tala om för din läkare om du någonsin har behandlats med någon annan C5-hämmare. Detta beror på att du kan få en typ av tillfällig reaktion, som kallas en immunkomplexreaktion av typ III, under de första 30 dagarna efter att du bytt från en annan C5-hämmare till Piasky. Detta kan även inträffa om du slutar att använda Piasky och byter till en annan C5-hämmare.

- Tala om för din läkare om du har några tecken på denna typ av reaktion, såsom
 - ledvärk eller problem relaterade till muskler, ben eller vävnader
 - domningar och stickningar eller en känsla av myrkrypningar, särskilt i händer och fötter

- utslag eller andra hudproblem
- feber.

Infusions- och injektionsrelaterade reaktioner

När Piasky ges som en intravenös infusion (dropp i en ven) eller subkutan injektion (injektion under huden) kan du få reaktioner på infusionen eller injektionen. Tala omedelbart om för din läkare eller sköterska om du får något av följande symtom, vilka kan vara tecken på en infusions- eller injektionsreaktion:

- Huvudvärk
- Ländryggssmärta
- Smärta vid infusionsstället och på andra ställen
- Svullnad
- Blåmärken eller blödning
- Röd hud
- Klåda och utslag

Du kan också få en allergisk reaktion mot infusionen eller injektionen. Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du får något av följande tecken på allvarliga allergiska reaktioner:

- Tryck över bröstet eller väsande andning
- Andfåddhet
- Feber eller frossa
- Svår yrsel eller svindel
- Svullnad av läppar, tunga, ansikte
- Hudklåda, nässelutslag eller utslag

Om du har fått en infusions- eller injektionsreaktion, inklusive en allergisk reaktion, ska du rådgöra med din läkare eller sköterska om behandlingen med Piasky ska fortsätta eller inte.

Avsluta behandlingen med Piasky

Om du slutar ta Piasky och inte byter till någon annan behandling för PNH ska du omedelbart berätta för läkaren om du får symtom som tyder på intravaskulär hemolys (nedbrytning av röda blodkroppar i blodceller) inklusive:

- Symtom på anemi (låga nivåer röda blodkroppar), såsom känsla av trötthet eller energilöshet och din urin är mörk.
- Smärta i magen
- Svårigheter att svälja
- Svårigheter att få eller behålla en erektion (erektil dysfunktion)
- Njurarna fungerar inte ordentligt
- Blodproppar, med symtom såsom gradvis ökande svullnad i ett ben eller andnöd när ingen ansträngande aktivitet utförs

Antikroppar bildas (immunogenicitet)

Ditt immunsystem kan producera antikroppar (proteiner som kroppen producerar mot en oönskad substans) mot krovalimab. Detta kan leda till att behandlingen med Piasky fungerar sämre eller slutar fungera. Om du får något av följande symtom ska du omedelbart tala om det för läkaren:

- Symtom på anemi (låga nivåer röda blodkroppar), såsom känsla av trötthet eller energilöshet och din urin är mörk.
- Smärta i magen
- Svårigheter att svälja
- Svårigheter att få eller behålla en erektion (erektil dysfunktion)
- Njurarna fungerar inte ordentligt
- Blodproppar, med symtom såsom gradvis ökande svullnad i ett ben eller andnöd när ingen ansträngande aktivitet utförs

Barn och ungdomar

Piasky ska inte ges till barn under 12 år eller barn som väger mindre än 40 kg. Detta beror på att Piasky ännu inte har studerats i denna grupp.

Andra läkemedel och Piasky

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sköterska om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Du måste särskilt tala om för din läkare om du för närvarande behandlas med, eller någonsin har behandlats med, någon annan C5-hämmare. Detta beror på att du kan få en typ av tillfällig reaktion, som kallas för immunkomplexreaktion av typ III (se ”Varningar och försiktighet”).

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Det finns ingen information om användning av Piasky hos gravida kvinnor och möjliga effekter på ett foster är inte kända. Din läkare kommer att diskutera eventuella risker med att använda Piasky under graviditet.

Det är inte känt om Piasky utsöndras i bröstmjölk, men med tanke på dess egenskaper förväntas det att det utsöndras i mjölken. Din läkare kommer att diskutera eventuella risker med att använda Piasky under amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Piasky har ingen eller liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

3. Hur du använder Piasky

Använd alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare om du är osäker.

Vacciner som ges innan du använder Piasky

Minst två veckor innan du börjar behandlingen med Piasky, kommer din läkare att ge dig en vaccination mot meningokockinfektioner, om du inte har fått det tidigare eller om vaccinationen inte längre skyddar.

Om du påbörjar behandling med Piasky mindre än två veckor efter att du har fått vaccinationen, kommer din läkare att förskriva antibiotika i minst två veckor efter att du har vaccinerats – för att minska risken för infektion.

Hur du använder Piasky

Piasky ges som en intravenös infusion (dropp i en ven) eller som en injektion under huden (subkutan injektion).

Endast den första dosen ges som en intravenös infusion av sjukvårdspersonal. Nästa dos ges som en subkutan injektion. Efter att sjukvårdspersonalen visat dig hur det ska ges, kan du eller din vårdare ge den subkutana injektionen av Piasky hemma utan medicinsk övervakning.

En läkare eller sjuksköterska kommer att visa dig eller din vårdare hur man förbereder läkemedlet och hur de subkutana injektionerna tas eller ges. Läs noggrant och följ instruktionerna som ges i **”bruksanvisningen”** som finns i slutet av denna bipacksedel.

När du använder Piasky

Din första dos kommer att ges dag 1 av sjukvårdspersonal. Detta är den första laddningsdosen som är högre än doserna som ges senare i din behandling. Ytterligare laddningsdoser kommer att ges på dag 2, 8, 15 och 22.

Därefter kommer Piasky att ges dag 29 och sedan var fjärde vecka som en subkutan injektion. Dessa är underhållsdoserna.

Om du tidigare har fått ett annat läkemedel mot PNH, som kallas ”komplementhämmare”, ska den första laddningsdosen av Piasky ges när du skulle ha fått nästa planerade dos av det tidigare läkemedlet.

Hur mycket Piasky du ska använda

Din läkare kommer att förskriva en dos och ett behandlingsschema baserat på hur mycket du väger.

Om du väger 40 kg eller mer, men mindre än 100 kg:

- Din första laddningsdos dag 1 är 1 000 mg, som ges som en intravenös infusion under 60 minuter
- Efterföljande laddningsdoser på dag 2, 8, 15 och 22 är 340 mg och ges som subkutan injektion
- Du kommer att få en underhållsdos på 680 mg som två subkutana injektioner dag 29 och därefter var fjärde vecka.

Om du väger 100 kg eller mer:

- Din första laddningsdos dag 1 är 1 500 mg, som ges som intravenös infusion under 90 minuter
- Efterföljande laddningsdoser på dag 2, 8, 15 och 22 är 340 mg och ges som subkutan injektion
- Du kommer att få en underhållsdos på 1 020 mg, som ges som tre subkutana injektioner dag 29 och därefter var fjärde vecka.

Din underhållsdos kan ändras om din vikt förändras under behandlingen med Piasky. Tala med din läkare om din vikt överstiger eller understiger 100 kg. Din läkare eller sjuksköterska ska kontinuerligt kontrollera din vikt.

Om du har använt för stor mängd av Piasky

Om du tror att du har använt mer Piasky än förskrivet ska du kontakta läkare, apotekspersonal eller sköterska för råd.

Om du har glömt att ta Piasky

För att behandlingen ska få full effekt är det mycket viktigt att du tar Piasky enligt ordinationen.

- Om du missar ett besök till din läkare eller sjuksköterska för att få dina injektioner, ska du genast boka ett nytt besök.
- Om du eller din vårdare glömmar att injicera allt eller en del av din dos Piasky hemma ska du ta den missade dosen eller den missade delen av dosen så snart som möjligt och sedan ta nästa dos vid den vanliga planerade tiden. Ta inte dubbel dos för att kompensera för en missad dos. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Om du slutar att använda Piasky

Avsluta inte behandlingen med Piasky om du inte har diskuterat detta med din läkare först. Detta beror på att om du avbryter behandlingen, upphör läkemedlets effekt. Detta kan göra att dina PNH-symtom kommer tillbaka eller blir värre.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Din läkare kommer att diskutera möjliga biverkningar med dig och förklara riskerna och nyttan med Piasky för dig innan behandlingen inleds.

Piasky kan orsaka vissa biverkningar, som du omedelbart måste berätta om för din läkare. De allvarligaste biverkningarna är **meningokockinfektion och allvarlig allergisk reaktion**.

- Om du får något av följande tecken på en **meningokockinfektion**, ska du omedelbart informera din läkare:
 - Feber
 - Illamående eller kräkningar
 - Huvudvärk
 - Förvirring eller irritabilitet
 - Stel nacke eller rygg
 - Muskelvärk i kombination med influensaliknande symptom
 - Ljuskänslighet i ögonen
 - Hudutslag eller prickar
- Om du får något av följande tecken på en **allvarlig allergisk reaktion**, ska du omedelbart informera din läkare:
 - Tryck över bröstet eller väsande andning
 - Andfåddhet
 - Feber eller frossa
 - Svår yrsel
 - Yrsel
 - Svullnad av läppar, tunga, ansikte
 - Hudklåda, nässelutslag eller utslag

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Feber
- En reaktion som orsakas av byte från en annan C5-hämmare (immunkomplexreaktion av typ III; symtomen kan omfatta hudrodnad, klåda eller smärta)
- Infektion i näsa eller svalg (infektion i övre luftvägarna) symtomen kan omfatta rinnande näsa, nysningar, halsont och hosta
- Reaktioner på infusionen
- Huvudvärk

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Allergiska reaktioner (överkänslighet)
- Urinvägsinfektion
- Lunginfektion (lunginflammation)
- Reaktion på injektionen
- Halsont och rinnande näsa (nasofaryngit)
- Ledsmärta (artragi)
- Buksmärta

- Diarré
- Extrem trötthet/svaghet (asteni)
- Trötthet
- Utslag
- Luftvägsinfektion

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Bakterieinfektion (bakteremi)
- Infektion i njurarna (pyelonefrit)
- Allvarlig reaktion på en infektion ("blodförgiftning"), som kan åtföljas av allvarligt lågt blodtryck (septisk chock)
- Lokal reaktion vid injektionsstället

Tala om för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker någon av de andra biverkningar som anges ovan. Om du är osäker på vad de ovannämnda biverkningarna är, be läkaren förklara dem för dig.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) som anges i [Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Piasky ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8 °C). Får ej frysas.

Före administrering kan öppnade injektionsflaskor med Piasky vid behov förvaras utanför kylskåp vid rumstemperatur och sedan åter ställas in i kylskåpet. Vid temperaturavvikelser utanför 2 °C–8 °C kan öppnade injektionsflaskor i originalkartong förvaras vid rumstemperatur (upp till 30 °C) under en sammanlagd period på högst 7 dagar. Du kan kryssa i en ruta på insidan av injektionsflaskans kartong för varje dag som Piasky förvaras utanför kylskåp. Kassera läkemedlet om det har förvarats utanför kylskåp vid rumstemperatur i mer än 7 dagar.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvara inte sprutor fyllda med detta läkemedel. Sprutor fyllda med Piasky måste användas omedelbart.

Använd inte detta läkemedel om det är grumligt, missfärgat eller innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Mer information finns i bruksanvisningen. Läs noggrant innan du använder Piasky injektionsflaska.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Piasky innehåller

- Den aktiva substansen är krovalimab. Varje injektionsflaska av glas innehåller 340 mg krovalimab i 2 ml lösning. En ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 170 mg krovalimab
- Övriga innehållsämnen är histidin, asparaginsyra, argininhydroklorid, poloxamer 188 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Piasky är en klar, starkt opalescent och nästintill färglös till gulbrun lösning för injektion/infusion (injektion/infusion).
Varje förpackning Piasky innehåller 1 injektionsflaska av glas med 2 ml lösning.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

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

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

Norge
Roche Norge AS
Tfn: +47 – 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<https://www.ema.europa.eu>.

7. Bruksanvisning

Innan du använder injektionsflaskan

Läs hela denna bruksanvisning innan du eller din vårdare börjar använda Piasky injektionsflaska och varje gång du får ett nytt recept. Det kan finnas ny information. Denna information ersätter inte din kontakt med din läkare angående din sjukdom eller behandling.

Din läkare kan besluta att du eller din vårdare kan ta eller ge Piasky-injektionerna.

- I sådant fall kommer din läkare eller sjuksköterska att visa dig eller din vårdare hur man injicerar Piasky-dosen på rätt sätt.
- **Använd inte** injektionsflaskan med Piasky förrän din läkare eller sjuksköterska har lärt dig eller din vårdare hur man ska injicera på rätt sätt.
- **Injicera inte** i en ven (intravenös injektion).

Förvaring och hantering

- Förvara Piasky injektionsflaska i originalkartongen i kylskåp vid 2°C – 8 °C tills den ska användas.
- När öppnade injektionsflaskor har tagits ut ur kylskåp kan de förvaras vid rumstemperatur (upp till 30 °C) under en sammanlagd period på högst 7 dagar.
- Vid temperaturavvikelser utanför 2°C – 8 °C, vid rumstemperatur, kan du kryssa för en ruta på insidan av injektionsflaskans kartong för varje dag som Piasky förvaras utanför kylskåp. Kassera läkemedlet om det har förvarats utanför kylskåp vid rumstemperatur i mer än 7 dagar.
- Förvara Piasky injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- **När du har tagit ut Piasky injektionsflaskan ur kartongen, får den inte utsättas för direkt solljus.**
- Förvara Piasky injektionsflaskor, sprutor och nålar utom räckhåll för barn.
- Varje Piasky injektionsflaska, spruta och nål kan endast användas en gång.
- Håll händerna borta från nålspetsen under användning och kassering.
- **Injektionsflaskan får inte** frysas. **Använd inte** injektionsflaskan om den har varit fryst. Kassera injektionsflaskan på ett säkert sätt i en behållare för vassa föremål (se steg 43) och kontakta din läkare eller apotekspersonal.
- **Använd inte** injektionsflaskan om den har förvarats i rumstemperatur, upp till 30 °C, i mer än sju dagar. Kassera injektionsflaskan på ett säkert sätt i en behållare för vassa föremål (se steg 43) och kontakta din läkare eller apotekspersonal.
- **Förvara inte** sprutor fyllda med Piasky. En spruta fylld med läkemedel måste användas omedelbart.
- **Skaka inte** injektionsflaskan.
- **Återanvänd inte** injektionsflaskan, sprutan eller nålarna för en annan injektion.
- **Dela inte** din spruta eller dina nålar med andra personer.

Fullständig dos och antal injektioner

Din Piasky-dos kan **kräva upp till tre injektioner, en i taget. Du behöver eventuellt upp till tre Piasky injektionsflaskor för att få full dos.**

- Din läkare eller apotekspersonalen kommer att tala om för dig eller din vårdare hur många injektioner du behöver och hur ofta du behöver injicera läkemedlet.
- **Om din ordinerade dos av Piasky är 680 mg, ska du ta två separata injektioner efter varandra.**
- **Om din ordinerade dos av Piasky är 1 020 mg, ska du ta tre separata injektioner efter varandra.**
- Använd alltid en ny Piasky injektionsflaska för varje injektion.
- Om du är osäker på dosen, fråga din läkare eller apotekspersonal.

- **Dela inte** upp hela dosen om du inte har alla Piasky injektionsflaskor du behöver. Kontakta läkaren eller apotekspersonal.

Material som behövs för 1 injektion

Listan är avsedd för en engångsinjektion. Ändra antalet tillbehör i enlighet med det antal injektioner som behövs (se avsnittet ”Fullständig dos och antal injektioner” ovan).

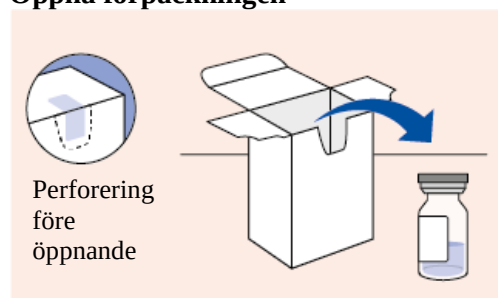
Medföljer i förpackningen:

- 1 Piasky injektionsflaska

Medföljer ej i förpackningen:

- 18 G överföringsnål med avfasning eller 21 G standardnål
- 25, 26 eller 27 G injektionsnål med nålskydd. Nålens längd ska vara från 9 mm ($\frac{3}{8}$ ”) till 13 mm ($\frac{1}{2}$ ”).
- 2 ml eller 3 ml spruta
- Två alkoholtorkar (en för huden och en för injektionsflaskan)
- 1 steril bomullstuss eller gaskompress
- 1 litet plåster
- 1 behållare för vassa föremål eller punktionssäker behållare (se steg 43)

Öppna förpackningen



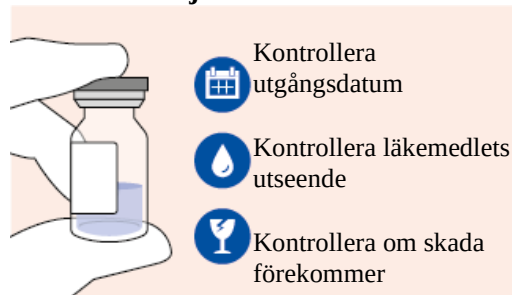
- 1 Ta ut kartongen med Piasky injektionsflaska ur kylskåpet. Öppna kartongen/kartongerna och ta ut injektionsflaskan/-flaskorna.

Kontrollera dosen som din läkare har ordinerat. Hela dosen kan kräva upp till tre injektioner efter varandra. Du behöver eventuellt upp till tre injektionsflaskor för att få en full dos. Ta fram alla injektionsflaskor du behöver.

- 2 Ställ flaskan/flaskorna på en ren, plan yta.

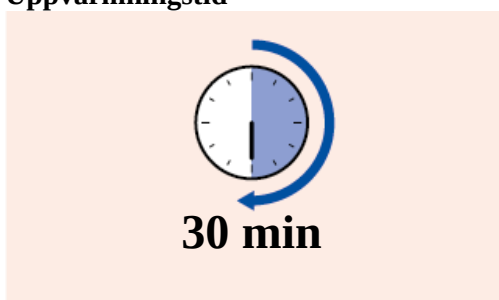
- **Använd inte** injektionsflaskan om kartongen är skadad eller om öppningens perforering är bruten. Kassera injektionsflaskan på ett säkert sätt i en behållare för vassa föremål (se steg 43) och kontakta din läkare eller apotekspersonal.

Kontrollera injektionsflaskan/flaskorna



- 3 Kontrollera utgångsdatum (EXP) på injektionsflaskan/flaskorna.
- 4 Kontrollera läkemedlets utseende.
Läkemedlet måste vara genomskinligt till starkt opaliserande och nästintill färglöst till brungult.
- 5 Kontrollera injektionsflaskan/flaskorna så att den/de inte har några skador, såsom sprickor eller repor.
 - **Använd inte** om utgångsdatumet (EXP) har passerat.
 - **Använd inte** läkemedlet om det är grumligt, missfärgat eller innehåller partiklar.
 - **Använd inte** om injektionsflaskan är sprucken eller trasig.Om du upptäcker något av ovanstående ska du kassera injektionsflaskan på ett säkert sätt i en behållare för vassa föremål (se steg 43) och kontakta läkare eller apotekspersonal.

Uppvärmningstid



- 6 Ställ injektionsflaskan/flaskorna på en ren, plan yta i 30 minuter, **på avstånd från direkt solljus**. Detta gör att läkemedlet når rumstemperatur.
Om injektionsflaskan inte har rumstemperatur, kan det kalla läkemedlet göra det svårt att dra upp och det blir svårare att injicera läkemedlet. Det kan också orsaka obehag.
 - **Påskynda inte** uppvärmningsprocessen på något sätt, såsom i mikrovågsugn, varmt vatten eller direkt solljus.
 - **Ta inte** av injektionsflaskans lock medan injektionsflaskan antar rumstemperatur.

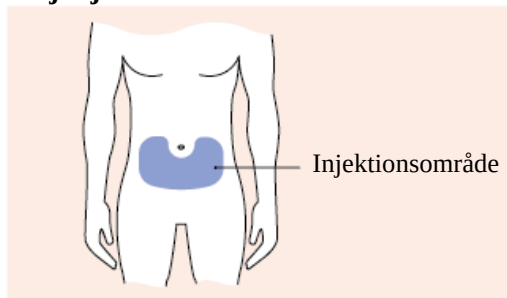
Samla ihop allt du behöver



- 7 Samla ihop de andra tillbehören, medan injektionsflaskan når rumstemperatur.
Listan är för en enda injektion. Ändra antal tillbehör i enlighet med det antal injektioner du behöver.
Obs! Färgen på dina tillbehör kan skilja sig från illustrationerna.
 - 1 överföringsnål
 - 1 injektionsnål med nålskydd
 - 1 spruta
 - Två alkoholtorkar – en för huden och en för injektionsflaskan
 - 1 steril bomullstuss eller gaskompress
 - 1 litet plåster

- 1 behållare för stickande och skärande avfall

Välj injektionsställe

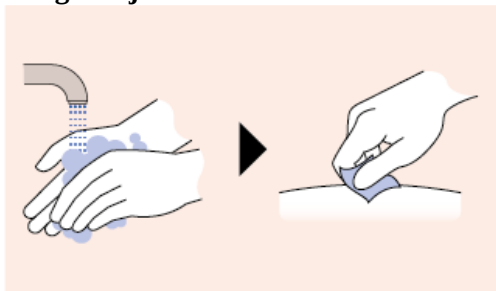


8 Piasky får endast injiceras i magen (buken).

Försäkra dig om att du inte injicerar på samma ställe flera gånger i rad. Varje injektion måste vara minst 5 cm från den föregående.

- **Injicera inte** i armen eller låret.
- **Injicera inte** i ett område som är 5 cm runt naveln.
- **Injicera inte** i födelsemärken, ärr eller områden där huden är öm, har blåmärken, är röd, hård eller skadad.

Rengör injektionsstället

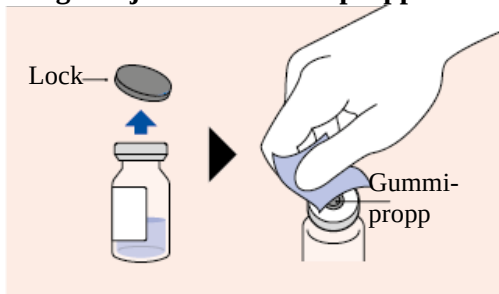


9 Tvätta händerna med tvål och vatten.

10 Torka av injektionsstället med en alkoholtork och låt det lufttorka.

- **Rör inte, fläkta inte och blås inte** på det område som du har rengjort.

Rengör injektionsflaskans propp

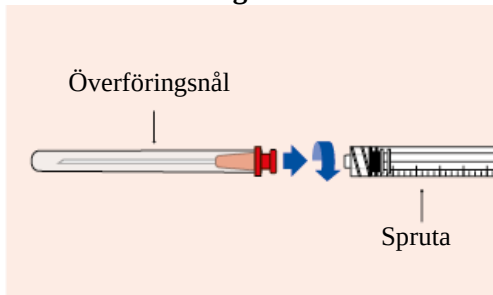


11 Ta bort det färgade locket från injektionsflaskan. Kasta det färgade locket i behållaren för vassa och skärande föremål (se steg 43).

12 Torka av gummiroppen med den andra alkoholtorken.

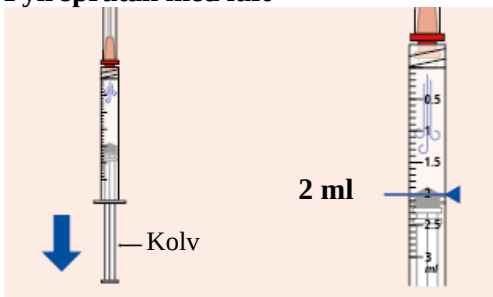
- **Rör inte** gummiproppen efter att den rengjorts.

Sätt fast överföringsnålen



- 13** Ta ut sprutan och överföringsnålen ur förpackningen.
 - 14** Tryck och vrid överföringsnålen tills den är helt fastsatt på sprutan. Låt nålskyddet sitta kvar på nålen.
- **Använd inte** injektionsnålen (med nålskyddet) för att dra upp läkemedlet.

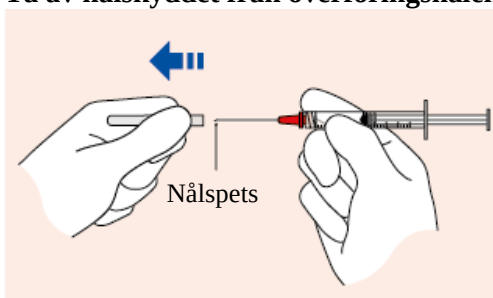
Fyll sprutan med luft



- 15** Med nålskyddet fortfarande på, dra långsamt upp kolven och dra in luft i sprutan **till 2 ml-strecket**.

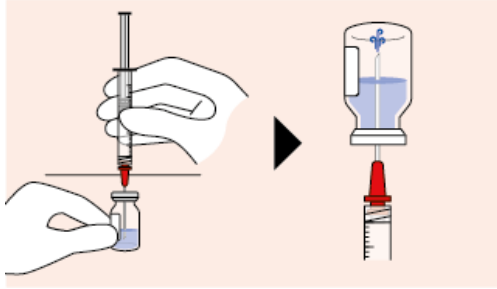
Obs! Injektionsflaskan innehåller inte luft. Luften som injiceras i injektionsflaskan gör att läkemedlet kan dras upp lättare och förhindrar att kolven rör sig.

Ta av nålskyddet från överföringsnålen



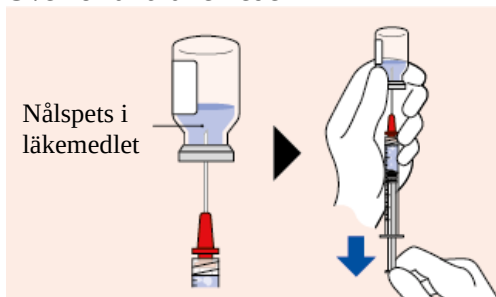
- 16** Håll sprutan i mitten och dra försiktigt av nålskyddet från sprutan.
 - 17** Behåll locket på den plana ytan. Du måste sätta tillbaka det på nålen efter att du har fört över läkemedlet.
- **Kasta inte** locket.
 - **Rör inte** nålen och låt inte nålen vidröra någon yta efter att nålskyddet har tagits av.

Spruta in luften i injektionsflaskan



- 18 Håll injektionsflaskan på en plan yta och för in nålen rakt ned i mitten på gummiproppen.
- 19 Håll kvar nålen i injektionsflaskan och vänd injektionsflaskan upp och ned.
- 20 Se till att nålspetsen är ovanför läkemedlet.
- 21 Med injektionsflaskan överst, ska du trycka på kolven för att injicera luften i injektionsflaskan.
- 22 Håll fingrarna nedtryckta på kolven för att hindra den från att röra sig.
- **Injicera inte** luften i läkemedlet, eftersom detta skulle orsaka bubblor i läkemedlet.

Överför allt läkemedel

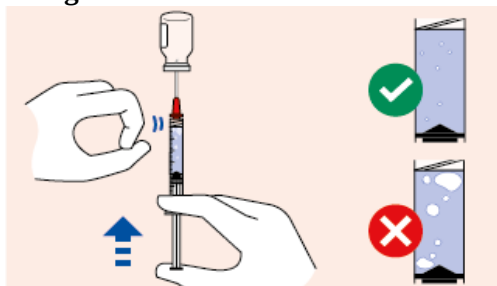


- 23 För ned nålspetsen så att den är i läkemedlet.
- 24 Dra långsamt tillbaka kolven för att **överföra allt läkemedel** till sprutan.

Se till att **alltid hålla nålspetsen inuti läkemedlet** när läkemedlet förs över till sprutan. **Du måste eventuellt dra ned nålen** eller föra över lite luft till sprutan.

- **Dra inte** ut nålen helt från injektionsflaskan.
- **Dra inte** ut kolven helt ur sprutan.

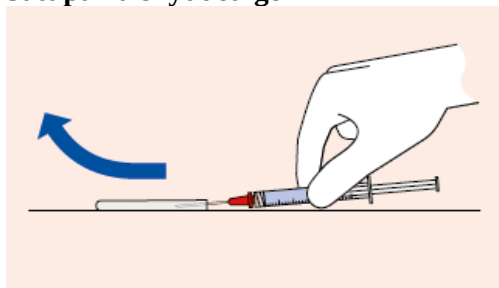
Avlägsna luftbubblorna



- 25 Om det finns några luftbubblor eller utrymme fyllda med luft i sprutan, ska du försiktigt knacka på sidan av sprutan med fingret tills luftbubblorna stiger till sprutans överdel.
- 26 Tryck långsamt upp kolven så att luftbubblorna trycks tillbaka in i injektionsflaskan.

Om du trycker in läkemedel i injektionsflaskan, ska du långsamt dra tillbaka kolven (långsammare denna gång) för att föra över allt läkemedel från hela injektionsflaskan (se steg 23 och 24).

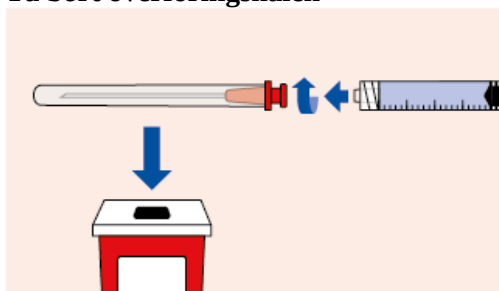
Sätt på nålskyddet igen



- 27 Ta bort sprutan från injektionsflaskan.
- 28 **Använd endast en hand**, och för in nålen i nålskyddet som ligger på den plana ytan.
- 29 När nålen är inne i skyddet, ska du lyfta upp sprutan och trycka ned locket helt för att sätta fast nålen.
- **Håll inte** i nålskyddet med fingrarna medan du sticker in nålen i det.

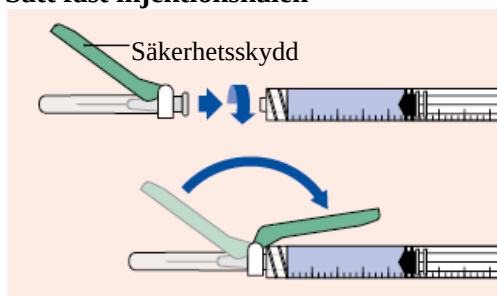
Varning: Använd inte överföringsnålen för att injicera läkemedlet. Överföringsnålen är för stor för att kunna injicera läkemedlet.

Ta bort överföringsnålen



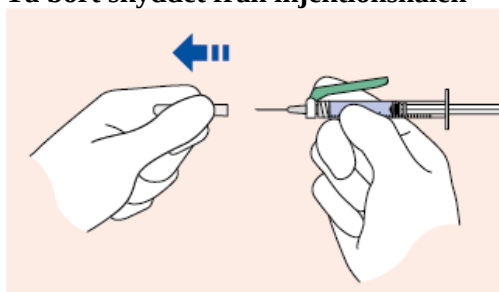
- 30 Håll i sprutan och vrid överföringsnålen för att ta bort den.
- 31 Kasta överföringsnålen i en behållare för stickande och skärande avfall (se steg 43).
- **Vidrör inte** sprutspetsen efter att överföringsnålen har tagits bort.

Sätt fast injektionsnålen



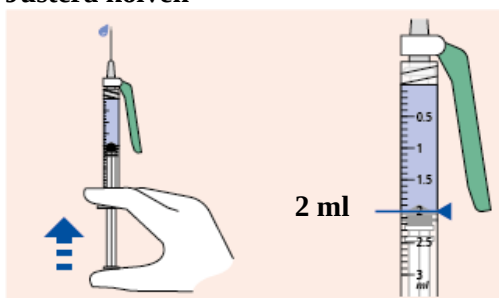
- 32** Ta ut injektionsnålen ur förpackningen.
- 33** Tryck och vrid injektionsnålen tills den är helt fastsatt på sprutan.
- 34** För tillbaka säkerhetsskyddet mot sprutan, såsom visas på bilden ovan.

Ta bort skyddet från injektionsnålen



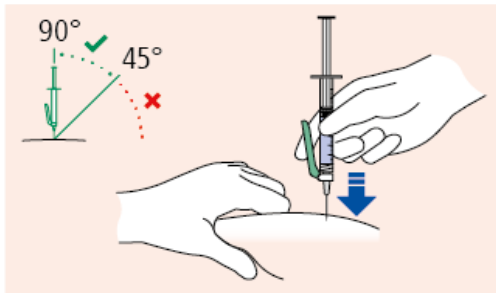
- 35** Håll sprutan i mitten och dra försiktigt av nålskyddet från sprutan.
- **Vrid eller böj inte** nålskyddet medan du drar i det.
 - **Rör inte** nålen och låt den inte vidröra någon yta efter att nålskyddet tagits bort.
 - **Sätt inte** tillbaka nålskyddet efter att du har tagit av det, eftersom detta kan skada nålen.
 - **Använd inte** sprutan om den har tappats eller skadats.

Justera kolven



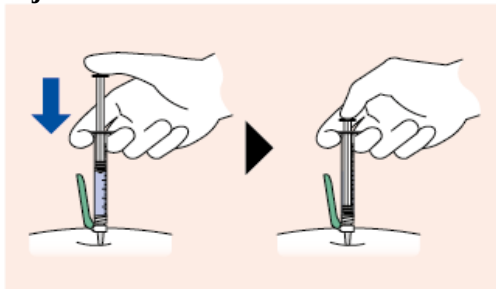
- 36** Tryck långsamt in kolven **till 2 ml-strecket**.

För in nålen



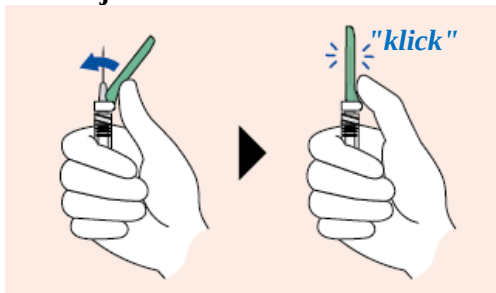
- 37** Nyp tag i den rengjorda hudytan med ena handen.
- 38** Håll sprutan i mitten med den andra handen i en vinkel mellan 45° och 90° mot huden.
- 39** Stick in nålen helt med en snabb rörelse i den hopnypta huden.
- **Håll inte** i och tryck inte på kolven medan du för in nålen.

Injicera läkemedlet



- 40** Tryck långsamt in kolven så långt det går så att allt läkemedel injiceras.
- 41** Släpp greppet om huden och ta bort nålen.

Täck injektionsnålen



- 42** Efter injektionen, ska du trycka på säkerhetsskyddet över nålen med tummen **tills du hör eller känner ett "klick"**. Om du inte hör ett "klick", ska du kontrollera att nålen är helt täckt av säkerhetsskyddet.
- **Sätt inte** tillbaka det ursprungliga nålskyddet på nålen.
 - **Använd inte** två händer för att täcka nålen.
 - **Ta inte** bort nålen från sprutan.

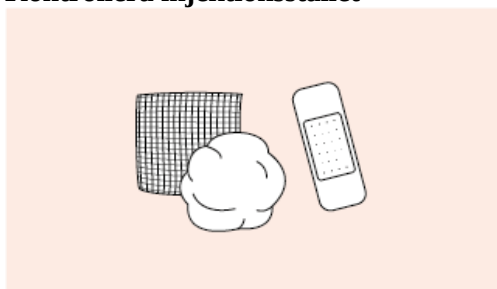
Kassera sprutan och injektionsflaskan



43 Lagg använd Piasky injektionsflaska, spruta, nålar och återstående material i en behållare för stickande och skärande avfall direkt efter användning.

- **Kasta inte** de avlägsnade nålarna, sprutan eller injektionsflaskan i hushållsavfallet.
- **Försök inte** att ta isär sprutan.

Kontrollera injektionsstället



44 Det kan finnas en liten mängd blod eller läkemedel på injektionsstället.

Du kan trycka med en bomullstuss eller kompress tills blödningen upphör. Täck injektionsstället med ett litet plåster vid behov. Om blödningen inte upphör ska du kontakta din läkare.

Din injektion är nu klar.

- **Massera inte** och gnugga inte injektionsstället.

Andra eller tredje injektionen

Om den förskrivna dosen är två eller tre injektioner efter varandra, ska du börja om på nytt med steg 8, med en ny injektionsflaska med Piasky och nya tillbehör. Du behöver eventuellt upp till tre injektionsflaskor för en full dos. Se till att nästa injektion inte är på samma ställe som du redan har använt.

Kassering av sprutor och injektionsflaskor



Läkemedel ska **inte** kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

När behållaren är full ska du kassera den enligt anvisningar från din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.