

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1 BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PIASKY 340 mg/2 mL SC/IV enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti  
Steril

### 2 KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her 2 mL'lik flakon 340 mg crovalimab içerir.

Enjeksiyonluk/infüzyonluk çözeltinin her mL'si 170 mg crovalimab içerir.

Crovalimab, Çin hamsteri over (CHO) hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir hümanize monoklonal antikordur.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3 FARMASÖTİK FORM

SC/IV enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti

Berrak ila yoğun opalesan ve neredeyse renksiz ila kahverengimsi sarı çözelti. Çözelti yaklaşık 5.8 pH değerine ve yaklaşık 297 mOsm/kg ozmolaliteye sahiptir.

### 4 KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

PIASKY monoterapi olarak, paroksizmal nokturnal hemoglobinürisi (PNH) olan 40 kg ve üzeri ağırlığa sahip 12 yaş ve üzeri pediyatrik ve yetişkin hastaların tedavisinde endikedir:

- Yüksek hastalık aktivitesini gösteren klinik semptomu (semptomları) olan hemolizli hastalarda.
- En az son 6 ay boyunca bir kompleman bileşeni 5 (C5) inhibitörü ile tedavi edildikten sonra klinik olarak stabil olan hastalarda.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, hematolojik hastalıkların tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetimi altında başlatılmalıdır.

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen dozaj rejimi, intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan bir yükleme dozu (1. Gün) ve ardından subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanan dört ilave haftalık yükleme



dozundan (2, 8, 15 ve 22. Günlerde) oluşur. İdame dozu 29. Günde başlar ve daha sonra her 4 haftada bir subkutan enjeksiyonla uygulanır. Uygulanacak dozlar Tablo 1’de gösterildiği gibi hastanın vücut ağırlığına dayanmaktadır.

Başka bir kompleman inhibitörü ile tedaviden geçiş yapan hastalar için, PİASKY’nin ilk intravenöz yükleme dozu bir sonraki planlanan kompleman inhibitörü uygulaması sırasında uygulanmalıdır (kompleman bileşeni 5 [C5] inhibitörü tedavileri arasında geçişle ilgili ek bilgi için bkz. bölüm 4.4). PİASKY’nin ilave subkutan yükleme dozlarının ve idame dozlarının uygulanması Tablo 1’de gösterilen programa göre yapılacaktır.

**Tablo 1: Vücut ağırlığına göre PİASKY dozaj rejimi**

| Vücut ağırlığı                       | ≥40 kg ila <100 kg    | ≥100 kg               |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Yükleme Dozu                         |                       |                       |
| 1. Gün                               | 1.000 mg (intravenöz) | 1.500 mg (intravenöz) |
| 2, 8, 15, 22. Gün                    | 340 mg (subkutan)     | 340 mg (subkutan)     |
| İdame dozu                           |                       |                       |
| 29. Gün ve ardından Q4W <sup>a</sup> | 680 mg (subkutan)     | 1 020 mg (subkutan)   |

<sup>a</sup> Q4W = her 4 haftada bir

Dozaj programının, zaman zaman planlanan uygulama gününe göre 2 gün dahilinde değişmesine izin verilir (1. ve 2. Gün hariç). Böyle bir durumda, sonraki doz normal programa göre uygulanmalıdır.

#### Tedavi süresi

PİASKY, bu tıbbi ürünün kesilmesi klinik olarak endike olmadıkça uzun süreli tedavi için tasarlanmıştır (bkz. bölüm 4.4).

#### Geciken veya atlanan dozlar

Planlanan bir PİASKY dozunun tamamı veya bir kısmı atlanırsa, atlanan doz veya planlanan dozun geri kalanı bir sonraki planlanan doz gününden önce mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Bir sonraki doz daha sonra normal planlanan doz gününde uygulanmalıdır. Atlanan bir dozu telafi etmek için aynı gün içinde iki doz almayınız veya reçete edilen dozdan daha fazlasını uygulamayınız.

#### Doz modifikasyonları

Hastanın vücut ağırlığı tedavinin seyri sırasında kalıcı olarak 100 kg üzerinde veya altında olacak şekilde %10 veya daha fazla değişirse idame dozunun modifikasyonu gerekir (önerilen doz için Tablo 1’e bakınız). Bu doğrultuda, hastanın vücut ağırlığı uygun şekilde periyodik ve sürekli olarak izlenmelidir.

#### Uygulama şekli:

PİASKY intravenöz infüzyon (ilk doz) ve subkutan enjeksiyon (sonraki dozlar) olarak uygulanır.

#### İntravenöz uygulama:

PİASKY uygun intravenöz uygulama için aseptik teknik kullanılarak hazırlanmalıdır. PİASKY seyreltilmeli ve bir sağlık mesleği mensubu tarafından 60 dakika ± 10 dakika



(1 000 mg) veya 90 dakika  $\pm$  10 dakika (1 500 mg) boyunca intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. PİASKY intravenöz puşe veya bolus olarak uygulanmamalıdır. Uygulama öncesi tıbbi ürünün seyreltilmesi ile ilgili talimatlar için bkz. bölüm 6.6. Hastada infüzyonla ilişkili bir reaksiyon gelişirse, crovalimab infüzyonu yavaşlatılabilir veya ara verilebilir. Hasta ciddi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşarsa infüzyon derhal kesilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Subkutan uygulama:

PİASKY seyreltilmeden kullanılmalı ve uygun aseptik teknik kullanılarak hazırlanmalıdır. PİASKY'nin karın içine enjekte edilmesi önerilir. Karında, enjeksiyon bölgeleri her enjeksiyonda değiştirilmelidir. Enjeksiyonlar asla benlere, yara izlerine veya cildin hassas, bereli, kızarıklık, sert olduğu veya sağlam olmadığı bölgelere yapılmamalıdır.

Hasta ve/veya bakım veren tarafından uygulama:

Tedavi eden hekimin uygun olduğuna karar vermesi halinde subkutan enjeksiyon tekniği konusunda uygun eğitimden sonra hasta, sağlık mesleği mensubunun gözetimi olmadan PİASKY'yi kendi kendine uygulayabilir veya bakım veren PİASKY'yi uygulayabilir. PİASKY'nin uygulanması için kapsamlı talimatlar Kullanma Talimatı'nın sonunda verilmiştir.

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

### Böbrek yetmezliği:

Hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

### Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir. Crovalimab orta ila şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda araştırılmamıştır ve pozoloji ile ilgili herhangi bir öneride bulunulamaz (bkz. bölüm 5.2).

### Pediyatrik popülasyon:

Vücut ağırlığı  $\geq 40$  kg olan 12 yaş ve üzeri pediyatrik hastalarda crovalimab dozunda herhangi bir ayarlama gerekli değildir. Crovalimabın 12 yaşından küçük çocuklarda ve vücut ağırlığı  $< 40$  kg olan çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

### Geriatrik popülasyon:

$\geq 65$  yaşındaki hastalarda doz ayarlaması gerekli olmamakla birlikte klinik çalışmalarda yaşlı hastalarda crovalimab ile deneyim sınırlıdır (bkz. bölüm 5.2).

## 4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listeli yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- İyileşmemiş *Neisseria meningitidis* enfeksiyonu olan hastalar.
- Aşılama sonrasında 2 haftaya kadar uygun antibiyotiklerle profilatik tedavi almamış ve halihazırda *Neisseria meningitidis*'e karşı aşılanmamış hastalarda (bkz. bölüm 4.4).



#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### İzlenebilirlik

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari adı ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

##### Ciddi meningokokkal enfeksiyonu

Etki mekanizması nedeniyle, crovalimab kullanımı hastanın meningokokkal enfeksiyonlarına (septisemi ve/veya menenjit) duyarlılığını artırabilir. Terminal kompleman inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda bilinen bir sınıf etkisi olan ciddi veya ölümcül meningokokkal enfeksiyonları/sepsis vakaları bildirilmiştir.

Meningokokkal enfeksiyonu erken fark edilip tedavi edilmezse hızla yaşamı tehdit edici veya ölümcül hale gelebilir. Enfeksiyon riskini azaltmak için, tüm hastalar ilk crovalimab dozunu almadan en az 2 hafta önce tetravalan meningokokkal aşısı ile aşılanmalıdır. Aşılanmamış bir hastada crovalimab ile acil tedavi endikasyonu varsa, gerekli aşı mümkün olan en kısa sürede uygulanmalı ve hastalar crovalimaba başladıkları andan aşılamadan 2 hafta sonrasına kadar profilaktik antibiyotik almalıdır. Yaygın olarak patojenik meningokokkal serogrupları ile enfeksiyonları önlemek için mevcut olduğunda A, C, Y, W ve B serogruplarına karşı aşılar önerilir. Hastalar, aşı kullanımı için mevcut yerel kılavuzlara göre aşılarını güncel tutmalıdır. Hasta başka bir terminal kompleman inhibitörü tedavisinden geçiş yapıyorsa, hekimler meningokokkal aşısının aşı kullanımına ilişkin yerel kılavuzlara göre güncel olduğunu doğrulamalıdır. Aşılama kompleman sistemini daha da aktive edebilir. Sonuç olarak, PNH dahil kompleman aracılı hastalıkları olan hastalar, hemoliz gibi altta yatan hastalıklarının belirti ve semptomlarında geçici kötüleşme yaşayabilir. Bu nedenle, hastalar önerilen aşılamadan sonra hastalık semptomları açısından yakından izlenmelidir.

Aşılama meningokokkal enfeksiyonunu önlemek için yeterli olmayabilir. Yerel kılavuzlara dayalı olarak antibakteriyel ajanların profilaktik kullanımı dikkate alınmalıdır. Tüm hastalar meningokokkal enfeksiyonunun erken bulguları açısından izlenmeli, enfeksiyondan şüphelenildiği durumlarda derhal değerlendirilmeli ve gerekirse uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Hastalar bu bulgu ve semptomlar ile derhal tıbbi yardım almak için atmaları gereken adımlar konusunda bilgilendirilmelidir. Hekimler, PİASKY ile tedavinin fayda ve risklerini hastalarla görüşmeli ve onlara bir hasta/bakım veren rehberi ve hasta kartı vermelidir.

##### Diğer sistemik enfeksiyonlar

Etki mekanizması nedeniyle, crovalimab aktif sistemik enfeksiyonları olan hastalara dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Hastaların enfeksiyonlara, özellikle *Neisseria* spp. ve kapsüllü bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara duyarlılığı artmış olabilir. *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) enfeksiyonlarının önlenmesi için yerel kılavuzlara göre aşılar uygulanmalıdır.

Yerel kılavuzlar *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) enfeksiyonlarının önlenmesi için aşı yapılmasını zorunlu kılıyorsa, bu aşı ilk crovalimab dozunun alınmasından en az 2 hafta önce yapılmalıdır. Aşılanmamış bir hastada crovalimab ile acil tedavi endikasyonu varsa, gerekli aşı mümkün olan en kısa sürede uygulanmalı ve hastalar crovalimaba başladıkları andan aşılamadan 2 hafta sonrasına



kadar veya yerel bakım standardına göre (hangisi daha uzunsa) profilaktik antibiyotik almalıdır.

PİASKY aktif sistemik enfeksiyonu olan hastalara uygulanırsa, hastalar kötüleşen enfeksiyon belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir. Tedaviye başlamadan önceki 14 gün içinde herhangi bir aktif sistemik bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyon geçirmiş hastalar crovalimab ile yapılan klinik çalışmalardan hariç tutulmuştur.

Hastalara, potansiyel ciddi enfeksiyonların belirti ve semptomlarına ilişkin farkındalıklarını artırmak için kullanma talimatından bilgi verilmelidir

#### Tip III immün kompleks reaksiyonları

Farklı epitopları bağlayan kompleman inhibitörleri arasında geçiş yapan hastalarda immün kompleks oluşumu meydana gelir (bkz. bölüm 4.5). Bazı hastalarda bu komplekslerin oluşumu, Tip III immün kompleks reaksiyonları olarak da adlandırılan Tip III immün kompleks aracılı reaksiyonlarla sonuçlanabilir. Daha önce hiç C5 inhibitörü ile tedavi edilmemiş hastalar veya önceki C5 inhibitörü tedavisinin vücuttan temizlendiği hastalar (yani, son dozdan bu yana önceki tedavinin en az 5.5 yılı ömrü geçmiştir) Tip III immün kompleks reaksiyonları açısından risk altında değildir. Crovalimab ile yapılan klinik çalışmalarda Tip III immün kompleks aracılı reaksiyonlar advers olayları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Klinik çalışmalarda gözlenen Tip III immün kompleks reaksiyonlarının belirti ve semptomları artralji ve diğer kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları, döküntü ve diğer deri ve subkutan bozuklukları, ateş, bitkinlik/yorgunluk, gastrointestinal sıkıntı, baş ağrısı ve aksonal nöropatidir. Tip III immün kompleks reaksiyonları renal anomaliler olarak da ortaya çıkabilir, ancak bu durum crovalimab ile yapılan klinik çalışmalar sırasında gözlenmemiştir.

Klinik çalışmalarda gözlemlenen Tip III immün kompleks reaksiyonlarının başlangıcına kadar geçen süreye dayanarak, hastaların eculizumab veya ravulizumabdan crovalimaba (veya tersi yönde) geçtikten sonraki ilk 30 gün boyunca Tip III immün kompleks reaksiyonlarının semptomlarının ortaya çıkması açısından izlenmesi önerilir. Hafif veya orta dereceli Tip III immün kompleks reaksiyonları için semptomatik tedavi (örn. topikal kortikosteroidler, antihistaminikler, antipiretikler ve/veya analjezikler) uygulanması düşünülebilir. Şiddetli reaksiyonlar için klinik olarak endike olduğu şekilde oral veya parenteral kortikosteroid tedavisi başlatılabilir ve azaltılabilir.

#### İnfüzyon ve enjeksiyonla ilişkili reaksiyonlar

Crovalimab uygulaması, uygulama yoluna bağlı olarak infüzyonla ilişkili reaksiyonlara veya sistemik enjeksiyonla ilişkili reaksiyonlara neden olabilir. Bunlar alerjik veya aşırı duyarlılık reaksiyonlarının (anafilaksi dahil) yanı sıra baş ağrısı veya kas ağrısı gibi bir dizi başka semptomu da içerebilir.

İntravenöz PİASKY uygulamasından sonra ciddi bir infüzyonla ilişkili reaksiyon görülmesi durumunda tedaviye ara verilmeli ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır. Subkutan uygulamadan sonra şiddetli bir enjeksiyonla ilişkili reaksiyon veya intravenöz veya subkutan uygulamadan sonra şiddetli alerjik reaksiyon görülmesi durumunda, hastalar/bakıcılar derhal tıbbi yardım almalı ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır. Hastalar PİASKY ile tedaviye devam edilemeyeceğini sağlık mesleği mensupları ile teyit etmelidir.



#### PNH’li hastalarda tedavinin kesilmesinden sonra ciddi hemoliz

PİASKY tedavisinin durdurulması durumunda, PNH için başka bir tedaviye geçmeyen hastalar, PNH klon boyutunda veya hemoglobinde ani azalma ile birlikte yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri ile tanımlanan ciddi intravasküler hemoliz belirti ve semptomları veya yorgunluk, hemoglobinüri, karın ağrısı, nefes darlığı (dispne), majör advers vasküler olaylar (tromboz dahil), disfaji veya erektil disfonksiyon gibi semptomların yeniden ortaya çıkması açısından yakından izlenmelidir. İlacın kesilmesinden sonra yüksek LDH de dahil olmak üzere hemoliz belirti ve semptomları ortaya çıkarsa, uygun tedavinin yeniden başlatılması düşünülmelidir.

#### Maruziyet ve etkililik kaybına yol açan immünojenisite

Hastalarda crovalimab maruziyetini engelleyebilecek anti-ilaç antikorları (AİA’lar) gelişebilir. AİA’ların gelişimi crovalimab maruziyetinin kaybına yol açabilir ve bu da sonrasında crovalimab etkililiğinin kaybıyla sonuçlanabilir. Klinik çalışmalarda crovalimab ile tedavi edilen hastalarda AİA gelişiminden kaynaklanan etkililik kaybı ve maruziyet kaybı gözlenmiştir. Hastalar, ciddi intravasküler hemoliz de dahil olmak üzere maruziyet ve etkililik kaybının klinik belirtileri açısından rutin olarak izlenmelidir. Crovalimab ile tedaviye uyumlu olmasına rağmen ciddi intravasküler hemolizin devam etmesi durumunda, hastalar etiyolojiyi belirlemek için derhal değerlendirilmeli ve maruziyet ve etkililik kaybına yol açan AİA’ların gelişme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Crovalimab tedavisine devam etmenin faydaları ve riskleri değerlendirilmeli ve alternatif bir tedaviye geçiş düşünülmelidir. Hastada kötüleşen PNH belirtileri gelişirse hastalara/bakıcılara derhal tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir (Bkz. bölüm 4.8 ve 5.1.)

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Crovalimab ve diğer C5 inhibitörleri C5 üzerindeki farklı epitoplara bağlar, böylece her ikisi de dolaşımda mevcut olduğunda C5 ile köprülenmiş antikorlardan oluşan immün kompleksler oluşabilir. İlaç-hedef-ilaç kompleksleri (DTDC’ler) olarak da adlandırılan bu immün kompleksler, hem crovalimaba hem de başka bir C5 inhibitörüne bağlı bir veya daha fazla C5 birimi içerebilir ve yaklaşık 8 hafta içinde (eculizumab durumunda) temizlenmesi beklenir. İmmün kompleksler, ravulizumab gibi uzun yarılanma ömrüne sahip C5 inhibitörlerinden geçiş yapılması durumunda daha uzun bir süre sonra temizlenebilir. Bazı hastalarda bu komplekslerin oluşumu Tip III immün kompleks reaksiyonları ile sonuçlanır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Başka bir C5 inhibitörü tedavisinden geçiş yapan hastalarda, immün komplekslerin oluşumuna bağlı olarak klerens geçici bir artış gözlenir ve bu da crovalimabın daha hızlı eliminasyonuna yol açar. Bununla birlikte, klerensteki bu geçici artış klinik olarak anlamlı değildir ve başka bir C5 inhibitöründen geçiş yapan hastalarda doz ayarlaması gerektirmez.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

İmmünoglobulin G’nin (IgG’ler) klerens yolları küçük moleküllerinkinden farklı olduğundan, crovalimabın metabolize edici sitokrom P450 (CYP) enzimleri ile etkileşime giren diğer tıbbi ürünlerle farmakokinetik etkileşimler göstermesi beklenmemektedir.

#### **Pediyatrik popülasyon**



Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**  
Crovalimab'ın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

##### Gebelik dönemi

Crovalimab'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan üreme toksisitesi açısından doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

İnsan IgG'sinin gebeliğin ilk trimesterinden sonra plasentayı geçtiği bilinmektedir. Etki mekanizmasına bağlı olarak, crovalimab potansiyel olarak fetal dolaşımında terminal kompleman inhibisyonuna neden olabilir. Bu nedenle, kadının klinik durumu crovalimab ile tedaviyi gerektiriyorsa, gebe kadınlarda PİASKY kullanımı düşünülebilir.

##### Laktasyon dönemi

Crovalimabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İnsan IgG1'sinin anne sütüne geçtiği bilinmektedir. Emzirilen bebek için bir risk göz ardı edilemez. Emzirmenin bebek için faydası ve tedavinin anne için faydası dikkate alınarak emzirmenin mi yoksa PİASKY tedavisinin mi kesileceğine karar verilmelidir.

##### Üreme yeteneği/Fertilite

Crovalimabın insan fertilitesi üzerindeki etkisine ilişkin klinik veri mevcut değildir. Tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarından elde edilen hayvan verileri, erkek veya dişi üreme organları üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir (bkz. bölüm 5.3).

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PİASKY'nin araç ve makine kullanma becerisi üzerinde etkisi bulunmamaktadır veya ihmal edilebilir düzeydedir.

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

##### Güvenlilik profilinin özeti:

En yaygın advers reaksiyonlar, başka bir C5 inhibitörü ile tedaviden crovalimaba geçen hastalarda Tip III immün kompleks aracılı reaksiyon (%18,9), üst solunum yolu enfeksiyonu (%18,6), ateş (%13,5), baş ağrısı (%10,9) ve infüzyonla ilişkili reaksiyon (%10,2) olmuştur. Gözlenen en yaygın ciddi advers reaksiyonlar, başka bir C5 inhibitörü ile tedaviden crovalimaba geçen hastalarda Tip III immün kompleks aracılı reaksiyon (%4,0) ve pnömoni (%1,5) olmuştur.

Medyan tedavi süresinin 4,69 yıl (aralık: 0,4 – 6,3 yıl) olduğu COMPOSER çalışmasındaki 44 hastadan elde edilen güvenlik bulguları, crovalimabın uzun süreli kullanımıyla ilişkili herhangi bir ek güvenlik endişesi ortaya koymamıştır.



#### Advers reaksiyonların tablolaştırılmış listesi

PNH'li hastalarda crovalimabın güvenliliği COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311) ve COMMODORE 1 (BO42161) olmak üzere üç Faz III çalışmada ve bir Faz I/II çalışmada (COMPOSER, BP39144) değerlendirilmiştir.

Tablo 2, aksi belirtilmedikçe, Faz III çalışmalara kayıtlı 393 hastanın birleştirilmiş analizinde crovalimab kullanımı ile ilişkili olarak bildirilen advers reaksiyonları listelemektedir. Crovalimab için 393 hastanın birleştirilmiş analizine dayanan medyan tedavi süresi 64 haftadır (aralık: 0.1 – 136.4 hafta).

İstenmeyen etkiler MedDRA sistem organ sınıfına (SOC) ve sıklık kategorilerine göre listelenmiştir: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ), çok seyrek (izole raporlar dahil  $< 1/10.000$ ), Bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilememektedir). Her bir sıklık kategorisi içinde advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

**Tablo 2: PİASKY ile tedavi edilen hastalarda meydana gelen advers reaksiyonların özeti**

| MedDRA sistem organ sınıfı                                  | Advers reaksiyonlar (MedDRA)              | Sıklık kategorisi |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar                             | Üst solunum yolu enfeksiyonu              | Çok yaygın        |
|                                                             | İdrar yolu enfeksiyonu                    | Yaygın            |
|                                                             | Nazofarenjit                              |                   |
|                                                             | Pnömoni                                   |                   |
|                                                             | Solunum yolu enfeksiyonu                  |                   |
|                                                             | Sepsis                                    | Yaygın olmayan    |
|                                                             | Septik şok                                |                   |
|                                                             | Bakteriyemi                               |                   |
|                                                             | Piyelonefrit                              |                   |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları                             | Tip III immün kompleks aracılı reaksiyon* | Çok yaygın        |
|                                                             | Aşırı duyarlılık                          | Yaygın            |
| Sinir sistemi hastalıkları                                  | Baş ağrısı                                | Çok yaygın        |
| Gastrointestinal hastalıkları                               | Karın ağrısı                              | Yaygın            |
|                                                             | İshal                                     |                   |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları                         | Döküntü                                   | Yaygın            |
| Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları     | Eklem ağrısı                              | Yaygın            |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar | Ateş                                      | Çok yaygın        |
|                                                             | Bitkinlik                                 | Yaygın            |
|                                                             | Yorgunluk                                 |                   |
|                                                             | Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu             | Yaygın olmayan    |
| Yaralanma, zehirlenme                                       | İnfüzyonla ilişkili reaksiyon             | Çok yaygın        |



|  |                                 |        |
|--|---------------------------------|--------|
|  | Enjeksiyonla ilişkili reaksiyon | Yaygın |
|--|---------------------------------|--------|

\*Tip III immün kompleks aracılı reaksiyon (Tip III immün kompleks reaksiyonu olarak da adlandırılır) başka bir C5 inhibitöründen crovalimaba veya crovalimabdan başka bir C5 inhibitörüne geçiş yapan hastalarla sınırlıdır. Tip III immün kompleks reaksiyonlarının sıklığı, başka bir C5 inhibitörü ile tedaviden crovalimaba geçen N=201 hastadan oluşan bir alt set için rapor edilmiş ve insidans oranları bu N=201 hasta payda olarak kullanılarak hesaplanmıştır. Aşağıya bakınız.

#### Seçili advers reaksiyonların tanımı:

Tip III immün kompleks reaksiyonları (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

Faz III çalışmalarda, eculizumab veya ravulizumab tedavisinden crovalimaba geçen hastaların %19,4'ü (201 hastanın 39'u) Tip III immün kompleks reaksiyonu yaşamıştır (Tip III immün kompleks aracılı reaksiyon olarak bildirilmiştir). Bu 39 hastadan 2'si crovalimabı kesip ravulizumaba geçtikten sonra ikinci bir Tip III immün kompleks reaksiyonu yaşamıştır. Bildirilen en yaygın belirti ve semptomlar artralji ve döküntüdür ve bildirilen diğer semptomlar arasında ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, karın ağrısı, bitkinlik/yorgunluk ve aksonal nöropati yer almaktadır. Eculizumab veya ravulizumab tedavisinden crovalimab tedavisine geçen hastalarda Tip III immün kompleks reaksiyonunun başlangıcına kadar geçen medyan süre 1,6 hafta (aralık: 0,7 – 4,4 hafta) olup, hastaların %5,1'inde (39 hastanın 2'si) başlangıç süresi 4 haftayı aşan bir Tip III immün kompleks reaksiyonu görülmüştür. Tip III immün kompleks reaksiyonu vakalarının çoğu, medyan 1,7 hafta (aralık 0,4 – 34,1 hafta) ile geçici olmuştur. Hastaların çoğunda Derece 1 veya 2 olay görülmüş (39 hastanın 23'ünde), eculizumab veya ravulizumabdan crovalimab tedavisine geçen hastaların %8'inde (39 hastanın 16'sında) Derece 3 olay görülmüştür. Olayların çoğu crovalimab ile çalışma tedavisinde herhangi bir değişiklik olmadan düzelmiştir.

COMPOSER çalışmasında, eculizumabdan crovalimaba geçen 26 hastadan 2 hastanın her biri 1 Tip III immün kompleks reaksiyonu advers olayı bildirmiştir. Bu olaylar hafif/orta şiddette olup ciddi değildir. Bir hastada daha crovalimab kesildikten ve farklı bir C5 inhibitörüne geçildikten sonra hafif Tip III immün kompleks reaksiyonu gelişmiştir.

#### İmmünojenisite

İki randomize Faz III çalışma (COMMODORE 1 ve COMMODORE 2) ve bir tek kollu Faz III çalışmada (COMMODORE 3), 392 hastada AİA durumu değerlendirilebilmiştir. Bu 392 hastanın 118'i (%30,1) AİA pozitif bulunmuştur. AİA-pozitif ve AİA-negatif hastalar arasında tipik olarak immünojenisite ile ilişkili advers reaksiyonların (infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları veya aşırı duyarlılık gibi) oranlarında hiçbir fark gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.1).

#### Maruziyet ve etkililik kaybına yol açan immünojenisite

Hastalarda crovalimab maruziyetini engelleyebilecek AİA'lar gelişebilir. AİA durumu açısından değerlendirilen 392 hastadan 23'ünde (%5,9) AİA başlangıcı ile ilişkili kısmi veya tam maruziyet kaybı gözlenmiştir; bunlar arasında, 17'sinde (%4,3) maruziyet kaybı ile eşzamanlı farmakolojik aktivite kaybı ve 7 hastada (%1,8) hemoliz kontrolünün kalıcı kaybı şeklinde ortaya çıkan etkililik kaybı görülmüştür.

Etkililik kaybına ilişkin klinik belirtilerin görülmesi durumunda, derhal bir sağlık mesleği mensubu tarafından değerlendirme yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).



#### İnfüzyonla ve Enjeksiyonla İlişkili Reaksiyonlar

Faz III çalışmalarda, crovalimab ile tedavi edilen hastaların %10,2'sinde infüzyonla ilişkili reaksiyon görülmüştür. Bildirilen en yaygın belirti ve semptomlar baş ağrısı (%7,1), döküntü (%0,8), baş dönmesi (%0,8), karın ağrısı (%0,5), eritem (%0,5), bulantı (%0,5), ateş (%0,5) ve parestezi (%0,3) olmuştur. Bildirilen tüm olaylar Derece 1-2'dir. Faz III çalışmalarda, crovalimab ile tedavi edilen hastaların %8,4'ünde enjeksiyonla ilişkili reaksiyon görülmüştür. Bildirilen en yaygın belirti ve semptomlar baş ağrısı (%2,5), enjeksiyon bölgesinde eritem (%1,0), enjeksiyon bölgesinde ağrı (%1,0) ve enjeksiyon bölgesinde döküntü (%1,0) olmuştur. Olayların çoğu Derece 1-2'dir.

#### Kapsüllü bakterilerle enfeksiyonlar

Etki mekanizmasına bağlı olarak, crovalimab kullanımı özellikle *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tip A, C, W, Y ve B ve *Haemophilus influenzae* dahil kapsüllü bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar olmak üzere enfeksiyon riskini potansiyel olarak artırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Faz III çalışmalarda, bildirilen kapsüllü bakteri enfeksiyonları *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (başka türlü adlandırılmayan), *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria subflava* olup, sonuncusu bir hastada bakteriyemi advers olayına neden olmuştur.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Pediyatrik popülasyon:

COMMODE 1, COMMODE 2 ve COMMODE 3 çalışmalarına dahil edilen vücut ağırlığı  $\geq 40$  kg olan 12 pediyatrik PNH'li hastada (13-17 yaş arası) güvenlik profili yetişkin PNH'li hastalarda gözlenene benzer görünmüştür. Pediyatrik PNH'li hastalarda bildirilen crovalimab ile ilişkili advers reaksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu (%16,7), idrar yolu enfeksiyonu (%16,7), yorgunluk (%16,7), ateş (%16,7), baş ağrısı (%8,3), infüzyonla ilişkili reaksiyon (%8,3) ve enjeksiyonla ilişkili reaksiyondur (%8,3).

##### Geriyatrik popülasyon:

$\geq 65$  yaşındaki hastalarda doz ayarlaması gerekli olmamakla birlikte klinik çalışmalarda yaşlı hastalarda crovalimab ile deneyim sınırlıdır (bkz. bölüm 5.2).

#### Şüpheli advers reaksiyonların bildirimi

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezine (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda, hastalar advers reaksiyon belirti veya semptomları açısından yakından izlenmeli ve uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1 Farmakodinamik özellikler



Farmakoterapötik grup: İmmünosupresantlar, Kompleman inhibitörleri  
ATC kodu: L04AJ07

Etki mekanizması:

Crovalimab, spesifik olarak kompleman sisteminin 5. bileşenine (C5) yüksek afinite ile bağlanarak, C5a ve C5b'ye bölünmesini engelleyen ve böylece membran atak kompleksinin (MAC) oluşumunu önleyen rekombinant hümanize immünoglobulin G1 (IgG1) bazlı bir monoklonal antikordur. Crovalimab terminal kompleman aktivitesi inhibisyonuna neden olur. PNH'li hastalarda, crovalimab terminal kompleman aracılı intravasküler hemolizi inhibe eder.

Farmakodinamik etkiler:

PNH'li hastalarla yapılan klinik çalışmalarda, crovalimab ile tedaviyi takiben terminal kompleman aktivitesinde konsantrasyona bağımlı bir inhibisyon gözlenmiştir. Terminal kompleman aktivitesi (Lipozom İmmünoassay [LIA] ile ölçülen CH50) inhibisyonu ilk crovalimab infüzyonunun sonunda hemen elde edilmiş ve genellikle crovalimab tedavisi süresince sürdürülmüştür.

Benzer şekilde, ortalama serbest C5 konsantrasyonları başlangıca kıyasla düşük düzeylere (<0,0001 g/L) azalmış ve tedavi dönemi boyunca düşük kalmıştır. Serbest C5 ve CH50 düzeyleri, crovalimab ile tedavi edilen pediatrik ve yetişkin hastalar arasında benzerdir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

PNH'li hastalarda crovalimabın güvenliliği ve etkililiği bir Faz III eşit etkililik çalışmasında (COMMODORE 2, BO42162) değerlendirilmiş ve iki ek Faz III çalışmadan (COMMODORE 3, YO42311 ve COMMODORE 1, BO42161) elde edilen klinik kanıtlarla desteklenmiştir.

Tüm Faz III çalışmalarda, hastaların tedavi başlamadan önceki 3 yıl içinde veya crovalimab ile tedaviye başladıktan sonraki 7 gün içinde *Neisseria meningitidis*'e karşı aşılarnmaları gerekmiştir. Crovalimab tedavisine başlamadan önceki 2 hafta içinde veya çalışma tedavisine başladıktan sonra aşılarn hastalar PİASKY'ye başladıkları andan aşılarnmadan en az 2 hafta sonrasına kadar uygun profilaktik antibiyotikler almışlardır (ciddi meningokokkal enfeksiyonu ile ilgili uyarılar ve önlemler için bkz. bölüm 4.4). Taramadan önceki 6 ay içinde ve ilk çalışma ilacı uygulamasına kadar *Neisseria meningitidis* enfeksiyonu öyküsü olan hastalar hariç tutulmuştur.

Allojeneik kemik iliği transplantasyonu öyküsü olan hastalar da çalışmadan hariç tutulmuştur.

Crovalimab Faz III çalışmalarda bölüm 4.2'de açıklanan önerilen doza göre uygulanmıştır. Bir hastada PNH belirti ve semptomları görülmesi halinde araştırmacıların kararına göre intravenöz olarak uygulanan 340 mg'lık crovalimab kurtarma dozlarına izin verilmiştir; ancak bu çalışmalar kurtarma dozu uygulamasının crovalimabın etkililiği üzerindeki etkisini değerlendirecek şekilde tasarlanmamıştır. Eculizumab yerel reçete bilgilerine göre uygulanmıştır veya ticari eculizumaba erişimi olmayan bir ülkede (COMMODORE 2), ilk 4 hafta boyunca haftada bir eculizumab 600 mg, ardından her 2 haftada bir 900 mg intravenöz olarak verilmiştir. Çalışmada eculizumab kurtarma dozlarına izin verilmemiştir.



Faz III alışmalar 24 haftalık bir birincil tedavi dönemi ve sonrasında hastaların crovalimaba devam etme/geçme seçeneğine sahip olduğu uzatma döneminden oluşmuştur.

Kompleman inhibitörü kullanmamış PNH’li hastalarda yapılan alışmalar:

*COMMODORE 2 (alışma BO42162)*

COMMODORE 2, daha önce bir kompleman inhibitörü ile tedavi edilmemiş PNH’li hastalarda eculizumab ile karşılaştırıldığında crovalimabın etkililiği ve güvenliliğini değerlendirmek üzere tasarlanmış Faz III, randomize, açık etiketli, aktif kontrollü, çok merkezli bir klinik çalışmadır. 204 hasta (vücut ağırlığı  $\geq 40$  kg), crovalimab (n = 135) veya eculizumab (n = 69) almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. Çalışmaya ek olarak crovalimab almak üzere tanımlayıcı bir kolda 6 pediyatrik hasta (<18 yaş ve vücut ağırlığı  $\geq 40$  kg) kaydedilmiştir (bkz. bölüm 5.1). Uygun hastalarda taramada LDH düzeyinin  $\geq 2 \times$  normalin st sınırı (NS) olması ve son 3 ay içinde PNH ile ilişkili bir veya daha fazla belirti veya semptomun – yorgunluk, hemoglobiniri, karın ağrısı, nefes darlığı (dispne) anemi (hemoglobin  $<10$  g/dL), majör advers vasküler olay öyküsü (tromboz dahil), disfaji veya erektil disfonksiyon – varlığı ile gösterilen yüksek hastalık aktivitesi veya PNH nedeniyle paketlenmiş kırmızı kan hcreti (pRBC) transfüzyonu öyküsü vardır.

Randomizasyon, en son LDH değerine ( $\geq 2$  ila  $\leq 4 \times$  NS veya  $>4 \times$  NS) ve transfüzyon öyküsüne (randomizasyondan önceki 6 ay içinde uygulanan 0,  $>0$  ila  $\leq 6$  veya  $>6$  pRBC nitesi) göre sınıflandırılmıştır; ilgili sınıflandırma kategorileri tedavi kolları arasında dengelenmiştir.

Randomize alışma popülasyonunun demografik ve başlangıç özellikleri tedavi kolları arasında genel olarak dengeli olup Tablo 3’te sunulmaktadır.



**Tablo 3: COMMODORE 2 için demografik ve başlangıç özellikleri (randomize popülasyon)**

| Parametreler                                                                                                                                | Crovalimab<br>(N=135)                                     | Eculizumab<br>(N=69)                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| PNH tanısındaki yaş (yıl)<br>Ortalama (SD)<br>Medyan (Aralık)                                                                               | 35,8 (15,5)<br>31 (11,5-74,7)                             | 37,4 (16,4)<br>32,1 (11,2-76,8)                              |
| İlk çalışma tedavisi uygulamasındaki yaş (yıl)*<br>Ortalama (SD)<br>Medyan (Aralık)<br><18 yaş (n, %)<br>18-64 yaş (n, %)<br>≥65 yaş (n, %) | 40,5 (15,2)<br>36(18-76)<br>0<br>122 (%90,4)<br>13 (%9,6) | 41,9 (16)<br>38 (17-78)<br>2 (%2,9)<br>58 (%84,1)<br>9 (%13) |
| Kilo<br>40-< 100 kg (n, %)<br>≥100 kg (n, %)                                                                                                | 131 (%97,0)<br>4 (%3)                                     | 66 (%95,7)<br>3 (%4,3)                                       |
| Cinsiyet<br>Erkek (n, %)<br>Kadın (n, %)                                                                                                    | 77 (%57)<br>58 (%43)                                      | 35 (%50,7)<br>34 (%49,3)                                     |
| Başlangıçtaki LDH düzeyleri (x NÜS)<br>Medyan (Aralık)                                                                                      | 7 (2-16,3)                                                | 7,7 2,0-20,3)                                                |
| Taramadan önceki 12 ayda pRBC transfüzyonları öyküsü<br>Evet (n, %)                                                                         | 103 (%77,4)                                               | 50 (%73,5)                                                   |
| Taramadan önceki 12 ayda transfüze edilen pRBC ünitesi<br>Medyan (Aralık)                                                                   | 3,8 (0-43,5)                                              | 3 (0-41)                                                     |
| Toplam PNH granülosit klon boyutu (%)<br>Medyan (Aralık)                                                                                    | 91,4 (5,8-100)                                            | 93,6 (6,8-99,9)                                              |
| Toplam PNH monosit klon boyutu (%)<br>Medyan (Aralık)                                                                                       | 90,9 (42,5-99,9)                                          | 95,1 (41,5-99,9)                                             |
| Toplam PNH eritrosit klon boyutu (%)<br>Medyan (Aralık)                                                                                     | 25,3 (3,5-96,9)                                           | 44,6 (0,1-88,9)                                              |
| Başlangıçtaki hemogloblin düzeyleri (g/L)<br>Medyan (IQR)                                                                                   | 85(77-93)                                                 | 87 (81-97)                                                   |
| Aplastik anemi öyküsü<br>Evet (n, %)                                                                                                        | 53 (%39,3)                                                | 26 (%37,7)                                                   |
| Miyelodisplastik sendrom öyküsü<br>Evet (n, %)                                                                                              | 6 (%4,4)                                                  | 6 (%8,7)                                                     |
| Majör Advers Vasküler Olay (MAVE) öyküsü<br>Evet (n, %)                                                                                     | 21 (%15,6)                                                | 10 (%14,5)                                                   |
| Başlangıçtaki tıbbi ürünler**<br>Antikoagülanlar (n, %)<br>Steroidler (n, %)<br>İmmünosupresif tedavi (n, %)                                | 35 (%25,9)<br>46 (%34,1)<br>23 (%17)                      | 17 (%24,6)<br>25 (%36,2)<br>13 (%18,8)                       |



|                                                                       |             |            |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------|------------|
| Taramadan önceki 3 ay içinde PNH ile ilişkili belirti veya semptomlar |             |            |
| Karın Ağrısı                                                          | 21 (%15,6)  | 11 (%15,9) |
| Anemi                                                                 | 109 (80,7)  | 57 (%82,6) |
| Disfaji                                                               | 8 (%5,9)    | 2 (%2,9)   |
| Erektile Disfonksiyon                                                 | 13 (%9,6)   | 4 (%5,8)   |
| Yorgunluk                                                             | 113 (%83,7) | 63 (%91,3) |
| Hemoglobinüri                                                         | 79 (%58,5)  | 45 (%65,2) |
| MAVE (Tromboz dahil)                                                  | 9 (%6,7)    | 5 (%7,2)   |
| Nefes Darlığı (Dispne)                                                | 29 (%21,5)  | 14 (%20,3) |

Not: IQR = çeyrekler arası aralık.

\* İki ergen hasta (her ikisi de 17 yaşında) ayrı tanımlayıcı pediatrik kol açılmadan önce eculizumab koluna randomize edilmiştir. Her iki hasta da birincil tedavi dönemini tamamladıktan sonra uzatma döneminde crovalimaba geçmiştir; bir hasta hala 18 yaşından küçükken, diğer hasta ilk crovalimab tedavisi sırasında 18 yaşına girmiştir. Aşağıda “Pediatrik popülasyon” bölümüne bakınız.

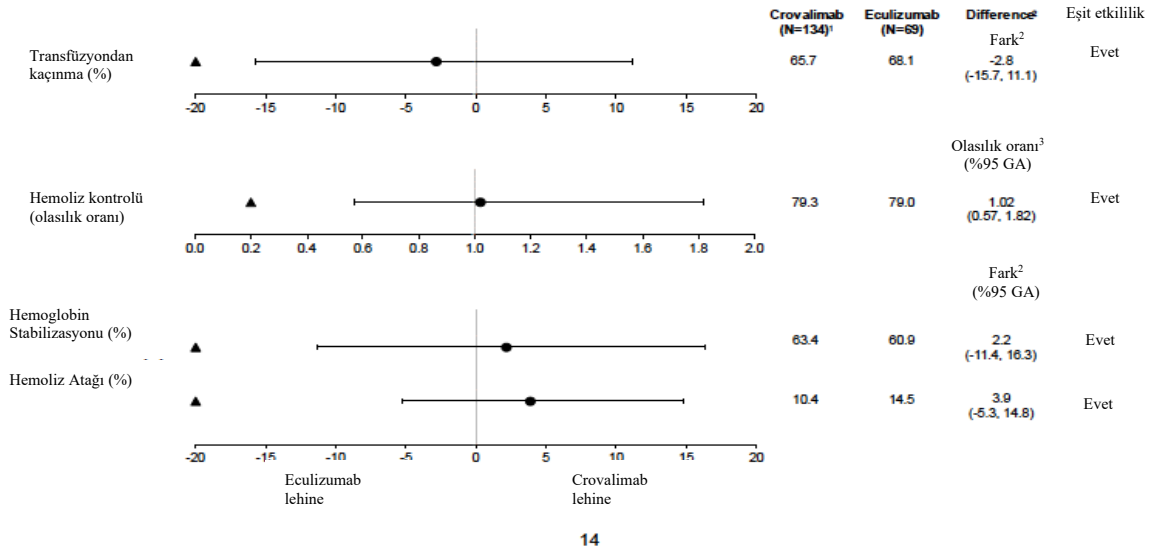
\*\*Çalışma tedavisine başlanmadan önce başlatılan ve çalışma tedavisine başlanmadan önce durdurulan veya çalışma tedavisine başlandığı sırada devam etmekte olan tıbbi ürünleri içerir.

Çalışmanın birincil amacı, aşağıdaki eş birincil sonlanım noktalarının eşit etkililik (NI) değerlendirmesine dayalı olarak eculizumaba kıyasla crovalimabın etkililiğini değerlendirmektir: 5. Haftadan 25. Haftaya kadar LDH değeri  $\leq 1,5 \times \text{NÜS}$  olan hastaların ortalama oranı ile ölçülen hemoliz kontrolü ve başlangıçtan 25. Haftaya kadar pRBC transfüzyonu yapılmayan hastalar olarak tanımlanan transfüzyondan kaçınmayı başaran hastaların oranı. İkincil etkililik sonlanım noktaları, başlangıçtan 25. Haftaya kadar hemoliz atağı görülen hastaların oranı, stabilize hemoglobine sahip hastaların oranı ve yorgunluktaki değişimi (FACIT [Fonksiyonel Kronik Hastalık Tedavisi Değerlendirmesi]-Yorgunluk ölçeği ile ölçülmüştür) içermiştir.

Crovalimab, hemoliz kontrolü ve transfüzyondan kaçınma eş birincil sonlanım noktalarının her ikisi için ve hemoglobin stabilizasyonu ve hemoliz atağı ikincil sonlanım noktaları için eculizumab ile eşit etkili bulunmuştur (Şekil 1). Şekil 2, başlangıçtan 25. Haftaya kadar LDH değeri  $\leq 1,5 \times \text{NÜS}$  olan hastaların oranını göstermektedir.

**Şekil 1: Eş birincil ve ikincil sonlanım noktası bulguları (COMMODORE 2, birincil analiz popülasyonu)**





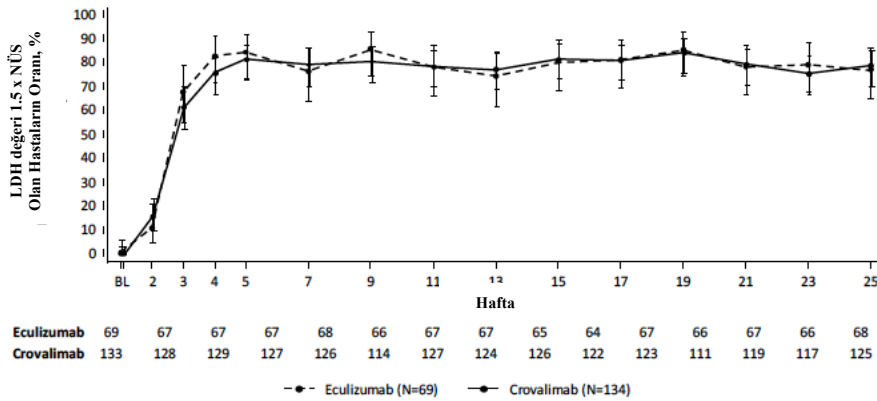
Not: Üçgenler eşit etkililik marjlarını, daireler ise nokta tahminlerini gösterir. GA = güven aralığı;

<sup>1</sup> Crovalimaba randomize edilen bir hasta başlangıç sonrası LDH değerine sahip değildir ve birincil etkililik analizine dahil edilmemiştir.

<sup>2</sup> Transfüzyondan Kaçınma ve Hemoglobin Stabilizasyonu için fark, crovalimab eksi ecuzumabın ağırlıklı farkı olarak hesaplanır. Hemoliz Atağı için fark, ecuzumab eksi crovalimabın ağırlıklı farkı olarak hesaplanır.

<sup>3</sup> Olasılık oranı, crovalimab için olasılık oranının ecuzumab için olasılık oranına bölünmesiyle hesaplanmıştır

**Şekil 2: Başlangıçtan 25. Haftaya kadar LDH değeri  $\leq 1,5 \times \text{NÜS}$  olan hastaların oranı ve %95 GA'ları (COMMODORE 2, birincil analiz popülasyonu)**



Daha önce kompleman C5 inhibitörü tedavisi ile tedavi edilmiş PNH'li hastalarda yapılan çalışmalar:

*COMMODORE 1 (Çalışma BO42161) – randomize ecuzumab geçiş hastaları*

COMMODORE 1, başka bir kompleman C5 inhibitörü tedavisinden geçiş yapan hastalarda crovalimabın güvenliliği, farmakodinamiği, farmakokinetiği ve keşifsel etkililiğini değerlendiren Faz III, randomize, açık etiketli, aktif kontrollü, çok merkezli



bir klinik çalışmadır. Bu çalışmanın birincil hedefi güvenliliği değerlendirmektir (bkz. bölüm 4.8). 89 hasta crovalimab (n = 45) veya eculizumab (n = 44) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Hastalar, onaylı eculizumab dozlarından geçiş yapıyorlarsa ve taramada LDH düzeyinin  $\leq 1,5 \times \text{NÜS}$  olması ile tanımlanan hemoliz kontrolüne sahiplerse randomize kollara kaydolmaya uygun bulunmuşlardır. İlk çalışma ilacı uygulamasından önceki 6 ay içinde Majör Advers Vasküler Olay (MAVO) geçiren hastalar hariç tutulmuştur. Randomizasyon, hasta transfüzyon öyküsüne (hastanın randomizasyondan önceki 12 ay içinde pRBC transfüzyonu alıp almadığı) göre sınıflandırılmıştır.

Randomize çalışma popülasyonunun demografik ve başlangıç özellikleri tedavi kolları arasında dengelenmiştir. Başlangıçtaki medyan LDH değeri crovalimab için  $1,01 \times \text{NÜS}$  (aralık: 0,6-1,7) ve eculizumab için  $0,96 \times \text{NÜS}$ 'tür (aralık: 0,7-1,9). Taramadan önceki 12 ay içinde transfüzyon öyküsü olan hastaların oranı crovalimab kolunda %22,7 ve eculizumab kolunda %25 olup, crovalimab ve eculizumab kollarında sırasıyla ortalama (SD) 1,6 (3,7) ve 2,3 (5,4) ünite pRBC transfüzyonu yapılmıştır. Toplam eritrositler, monositler ve granülositler için başlangıç medyan (aralık) PNH klon boyutları crovalimab kolu ve eculizumab kolları için şu şekildedir: Sırasıyla %44,6 (2,6 – 100) ve %54,2 (1,3 – 100), %88,6 (13,8 – 100) ve %96,4 (7,6 – 99,9) ve %88,1 (5,2 – 100) ve %95,7 (7,9 – 99,9).

Randomize edilen 89 hastadan, birincil analiz için kesme tarihinden en az 24 hafta önce kaydedilen 76'sında (crovalimab için n=39 ve eculizumab için n=37) etkililik keşifsel bir şekilde değerlendirilmiştir. Genel olarak, keşifsel etkililik sonlanım noktalarının bulguları, eculizumabdan crovalimaba geçen hastaların hastalık kontrolünü sürdürdüğünü göstermiştir. Başlangıçtan 25. Haftaya kadar hemoliz kontrolünü sürdüren hastaların ortalama oranı, crovalimaba randomize edilen hastalar için %92,9 [%95 GA: 86,6, 96,4] ve eculizumaba randomize edilen hastalar için %93,7 [%95 GA: 87,3, 97] olmuştur. Transfüzyondan kaçınma, crovalimaba randomize edilen hastaların %79,5'inde [%95 GA: 63,1, 90,1] ve eculizumaba randomize edilen hastaların %78,4'ünde [%95 GA: 61,3, 89,6] gözlenmiştir.

#### *COMMODORE 1 (Çalışma BO42161) ve COMMODORE 2 (Çalışma BO42162) – klinik olarak stabil geçiş hastaları*

Klinik olarak stabil eculizumab geçiş hastalarında destekleyici veriler, COMMODORE 1 (25 etkililik değerlendirilebilir hasta) ve COMMODORE 2'de (29 etkililik değerlendirilebilir hasta) birincil tedavi döneminde en az 24 hafta eculizumab ile tedavi edilmiş ve crovalimaba geçiş başlangıcında LDH değeri  $\leq 1,5 \times \text{NÜS}$  olan hastalardan bildirilmiştir.

Etkililik, crovalimaba en az 24 hafta maruz kalan (veya 24 haftalık tedaviye ulaşmadan önce bırakan) hastalarda değerlendirilmiştir. COMMODORE 1 ve COMMODORE 2'de geçiş başlangıcından geçişin 25. haftasına kadar hemoliz kontrolünü sürdüren klinik olarak stabil geçiş hastalarının ortalama oranı sırasıyla %98,7 [%95 GA: 96,2, 99,5] ve %95,3 [%95 GA: 89,5, 97,9] olmuştur. Transfüzyondan kaçınma, klinik olarak stabil geçiş hastalarının sırasıyla %80 [%95 GA: 58,70, 92,39] ve %86,2'sinde [%95 GA: 67,43, 95,49] gözlenmiştir. Klinik olarak stabil eculizumab geçiş hastalarında elde edilen bu bulgular, COMMODORE 1'in birincil tedavi döneminde randomize eculizumab geçiş hastalarında elde edilen bulgularla tutarlıdır.

Ayrıca, COMMODORE 1'in randomize olmayan kolunda, ravulizumabdan geçiş yapan 19 klinik olarak stabil hastanın %95,8'i [%95 GA: 89,11, 98,43] başlangıçtan 25. Haftaya kadar hemoliz kontrolünü sürdürmüş ve %57,9 [%95 GA: 33,97, 78,88] hasta transfüzyondan kaçınmıştır.



### İmmünojenisite:

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi, crovalimaba karşı immün yanıt potansiyeli vardır.

İmmünojenisite analizi bulguları, analiz hassasiyeti ve özgüllüğü, analiz metodolojisi, örnek işleme, örnek toplama zamanlaması, eşlik eden tıbbi ürünler ve altta yatan hastalık dahil olmak üzere çeşitli faktörlere büyük ölçüde bağlıdır. Bu nedenlerden dolayı, crovalimaba karşı antikor insidansının diğer ürünlere karşı antikor insidansı ile karşılaştırılması yanıltıcı olabilir.

Faz III COMMODORE 2 çalışmasında, crovalimab alan tedavi-almamış hastaların %35'inde (49/140) ve başka bir C5 inhibitörü ile tedaviden crovalimaba geçen hastaların %38,2'sinde (26/68) tedavi ile ortaya çıkan anti-ilaç antikorları (AİA'lar) gözlenmiştir. İlk başlangıç sonrası AİA'ların gelişmesine kadar geçen medyan süre, tedavi-almamış hastalarda ve daha önce başka bir C5 inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla 16,1 hafta (aralık: 1,1 ila 72,3 hafta) ve 16,6 hafta (aralık: 2,1 ila 36,3 hafta) olmuştur. Faz III çalışmalarda, tedavi ile ortaya çıkan AİA insidansı tedavi-almamış ve başka bir C5 inhibitörü ile tedaviden crovalimaba geçen hastalarda sırasıyla %35,1 (191'de 67 hasta) ve %25,4 (201'de 51 hasta) olmuştur.

Faz III çalışmalarda, AİA-pozitif hastalardaki medyan konsantrasyon zaman seyirleri AİA-negatif hastalara kıyasla biraz daha düşüktür. Bu etkiye rağmen, AİA-pozitif hastaların %80'inden fazlasında konsantrasyonlar 100 µg/mL'nin (tam terminal kompleman inhibisyonu için eşik) üzerinde kalmıştır. AİA varlığı hastaların çoğunda farmakokinetik, farmakodinamik ve etkililik üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki ile ilişkili bulunmamıştır. Bununla birlikte, AİA durumu açısından değerlendirilen 392 hastadan 23'ünde (%5,9) AİA başlangıcıyla ilişkili kısmi veya tam maruziyet kaybı gözlenmiştir; bunlar arasında, 7 hastada (%1,8) kalıcı hemoliz kontrolü kaybı olarak ortaya çıkan etkililik kaybı ile 17 (%4,3) AİA pozitif hastada maruziyet kaybıyla eşzamanlı olarak farmakolojik aktivite kaybı (CH50 veya serbest C5'e dayalı) görülmüştür. AİA durumunun PİASKY'nin güvenlik profili üzerinde klinik bir etkisi olduğuna dair kanıt bulunmamıştır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

### Pediyatrik popülasyon:

COMMODORE 2 (n = 7; 13 – 17 yaş) ve COMMODORE 3'te (n = 3; 15 – 17 yaş) crovalimab ile tedavi edilen on pediyatrik hasta (vücut ağırlığı ≥40 kg) etkililik açısından değerlendirilmiştir.

Dokuz hasta tedavi-almamıştır ve 1 hasta uzatma döneminde eculizumabdan crovalimaba geçmiştir. Tüm pediyatrik hastalar vücut ağırlığına göre yetişkin hastalarla aynı dozu almıştır. Tedavi-almamış 9 hastanın tümü 4. Hafta itibariyle hemoliz kontrolü ( $LDH \leq 1.5 \times NÜS$  olarak tanımlanmıştır) elde etmiş ve bu durum 7 hastada başlangıçtan 25. Haftaya kadar her vizitte korunmuştur; eculizumabdan crovalimaba geçen hasta uzatma döneminde 24 haftalık tedavi boyunca hemoliz kontrolünü sürdürmüştür. On pediyatrik hastanın 7'sinde transfüzyondan kaçınma ve hemoglobin stabilizasyonu sağlanmış ve 24 haftalık tedavi dönemi boyunca hiçbir hastada hemoliz atağı olayı görülmemiştir.

Genel olarak, crovalimabın PNH'li pediyatrik hastalardaki tedavi etkisi, yetişkin PNH'li hastalarda gözlenene benzer olmuştur.

Avrupa İlaç Ajansı, bir veya daha fazla PNH'li pediyatrik popülasyon alt setinde PİASKY ile yapılan çalışmaların bulgularını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. bölüm 4.2).



## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler:

Crovalimabın farmakokinetiği hem sağlıklı gönüllülerde hem de PNH'li hastalarda karakterize edilmiştir. Farmakokinetik, 9 sağlıklı gönüllü ve sırasıyla 210 ve 211 tedavi-almamış hasta ve başka bir C5 inhibitörü ile önceki tedaviden crovalimaba geçen hastadan oluşan birleştirilmiş bir veritabanına dayalı olarak doğrusal olmayan karma etkiler farmakokinetik analiz yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir.

Crovalimabın konsantrasyon-zaman seyri en iyi şekilde birinci dereceden eliminasyon ve birinci dereceden subkutan emilim sabitine sahip iki kompartımanlı bir açık model kullanılarak tanımlanır. Başka bir C5 inhibitörü ile tedaviden crovalimaba geçen hastalarda gözlenen immün kompleks oluşumuna bağlı geçici klerens artışını tanımlamak için, zamanla üstel olarak azalan ilave bir zamanla değişen klerens parametresi eklenmiştir. Kararlı durumda, maruziyetin tedavi-almamış ve geçiş yapan hastalar arasında benzer olması beklenmektedir.

### Emilim:

Emilim hızı sabiti  $0,126 \text{ gün}^{-1}$  [% Değişim Katsayısı (CV): 38,3] olarak tahmin edilmiştir. Subkutan uygulamayı takiben, biyoyararlanım %83 [%CV: 116] olarak tahmin edilmiştir.

### Dağılım:

Merkezi dağılım hacmi 3,23 L [%CV: 22,4] ve periferik dağılım hacmi 2,32 L [%CV: 70,6] olarak tahmin edilmiştir.

Küçük dağılım hacmi, crovalimabın esas olarak serumda ve/veya vasküler açıdan zengin dokularda dağıldığını göstermektedir.

### Biyotransformasyon:

Crovalimabın metabolizması doğrudan incelenmemiştir. IgG antikorları esas olarak lizozomal proteoliz ile katabolize edilir ve daha sonra vücuttan atılır veya vücut tarafından yeniden kullanılır.

### Eliminasyon:

Klerensin  $0,0791 \text{ L/gün}$  [%CV: 20,6] olduğu tahmin edilmiştir. Crovalimabın terminal yarılanma ömrü 53,1 gün [%CV: 39,9] olarak tahmin edilmiştir ve bu süre diğer hümanize IgG antikorlarına kıyasla daha uzundur. Bu uzun yarılanma ömrü, crovalimabın geri dönüşüm özellikleri ile tutarlıdır.

### Özel popülasyonlar:

Crovalimab ile özel popülasyonlarda herhangi bir farmakokinetik çalışma yapılmamıştır. Vücut ağırlığının önemli bir ortak değişken olduğu, vücut ağırlığı arttıkça klerens ve dağılım hacimlerinin arttığı ve crovalimab maruziyetinin azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle, crovalimab pozolojisi hastanın vücut ağırlığına dayanmaktadır (bkz. bölüm 4.2).

Vücut ağırlığının modele dahil edilmesinden sonra, PNH'li hastalarda yapılan popülasyon farmakokinetiği analizleri, yaş (13 – 85 yaş) ve cinsiyetin crovalimabın farmakokinetiğini anlamlı bir şekilde etkilemediğini göstermiştir. Daha fazla doz ayarlaması gerekmemektedir.

İrkin/etnik kökenin de crovalimabın farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir; ancak Siyahi hastalarda veriler sınırlıdır ve bu nedenle bu popülasyonda kesin kabul edilmemektedir.



### *Yaşlılar*

≥65 yaşındaki hastalarda crovalimabın farmakokinetiğini araştırmak için özel bir çalışma yapılmamıştır, ancak klinik çalışmalara 65-74 yaş arası 35 hasta, 75-84 yaş arası 10 hasta ve ≥85 yaş arası 1 hasta dahil olmak üzere 46 (%10,9) yaşlı PNH'li hasta dahil edilmiştir. PNH klinik çalışmalarında elde edilen veriler, ≥65 yaşındaki hastalarda maruziyetin diğer yaş gruplarındaki genç hastalarinkine ile benzer olduğunu göstermektedir, ancak ≥85 yaşındaki hastalardaki sınırlı veriler nedeniyle, bu gönüllülerde crovalimabın farmakokinetiği bilinmemektedir.

### *Böbrek yetmezliği*

Böbrek yetmezliği olan hastalarda crovalimabın farmakokinetiğini araştırmak için özel bir çalışma yapılmamıştır, ancak PNH klinik çalışmalarında elde edilen veriler (hafif böbrek yetmezliği olan 62 [%14,7] hasta, orta şiddette böbrek yetmezliği olan 38 [%9] hasta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan 4 [%1] hasta) hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda maruziyetin böbrek yetmezliği olmayan hastalardakine benzer olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, PNH klinik çalışmalarında şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için sınırlı veri elde edilmiştir.

### *Karaciğer yetmezliği*

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel bir çalışma yapılmamıştır, ancak PNH klinik çalışmalarında elde edilen veriler hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (alanin aminotransferaz düzeylerine göre derecelendirilen 46 [%11]) maruziyetin karaciğer yetmezliği olmayan hastalardakine benzer olduğunu göstermektedir. Orta (%0 [%0]) ile şiddetli (1 [%0,23]) karaciğer yetmezliği olan PNH'li hastalarda sınırlı farmakokinetik veri mevcuttur, bu nedenle orta veya şiddetli karaciğer yetmezliğinin crovalimabın farmakokinetiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir ve herhangi bir doz önerisinde bulunulamaz (bkz. bölüm 4.2).

### *Pediyatrik popülasyon*

PNH klinik çalışmalarında 12 pediyatrik hastada (13-17 yaş) elde edilen veriler, 40 kg ve üzeri ağırlığa sahip 12 yaş ve üzeri pediyatrik hastalarda maruziyetin yetişkin hastalardakine benzer olduğunu göstermektedir.

## **5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri**

Klinik dışı veriler, tekrarlanan doz toksisitesi (güvenlilik farmakolojisi sonlanım noktaları dahil) ve üreme ve gelişim toksisitesi ile ilgili konvansiyonel çalışmalara dayanarak insanlar için crovalimab tedavisi ile ilgili özel bir tehlike olmadığını ortaya koymuştur.

### Genotoksisite

Crovalimabın genotoksik potansiyelini belirlemek için özel bir çalışma yapılmamıştır. Monoklonal antikörlerin DNA veya diğer kromozomal materyal ile doğrudan etkileşime girmesi beklenmez.

### Karsinojenisite

Crovalimabın karsinojenik potansiyelini belirlemek için hiçbir çalışma yapılmamıştır. Farmakodinamik etkilerle ilgili mevcut kanıtların ve hayvan toksikolojisi verilerinin değerlendirilmesi, crovalimabın karsinojenik potansiyeline işaret etmemektedir.



### Üreme ve gelişim toksisitesi

Gestasyon periyodunda gebe sinomolgus maymunlarına tekrarlanan crovalimab uygulaması maternal toksisiteye neden olmamış ve gebelik sonucunu etkilememiştir. Doğum sonrası 6 aylık dönemde bebeklerin canlılığı, büyümesi ve gelişimi üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

### Fertilite

Sinomolgus maymunlarında 6 aya kadar tekrarlanan crovalimab uygulamasını takiben dişi veya erkek üreme organları üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Crovalimab ile ayrı hayvan fertilite çalışmaları yapılmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

L-histidin

L-aspartik asit

L-arjinin hidroklorür

Poloksamer 188

Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da belirtilenler dışında diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

### **6.3 Raf ömrü**

#### Açılmamış flakon

2°C-8°C arasında buzdolabında 24 ay boyunca saklanabilir.

Buzdolabından çıkarıldıktan sonra, açılmamış flakon dış kartonunda oda sıcaklığında (30°C'ye kadar) en fazla 7 gün saklanabilir.

#### Seyreltilmiş (%0,9 sodyum klorür) intravenöz infüzyonluk çözelti

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, seyreltme yöntemi mikrobiyal kontaminasyon riskini engellemediği sürece, seyreltilmiş intravenöz infüzyonluk çözelti hemen kullanılmalıdır. Seyreltilmiş çözelti kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında hazırlanır, tıbbi ürün buzdolabında 2°C ila 8°C'de ve oda sıcaklığında (30°C'ye kadar) saklanabilir. Kullanılan infüzyon torbalarının tipine bağlı olarak hazırlanan infüzyonluk çözeltinin ayrıntılı saklama koşulları Tablo 4'te sunulmaktadır.

**Tablo 4: Aseptik koşullar kullanılarak hazırlanan infüzyonluk çözelti için saklama koşulları**

| İnfüzyon torbaları | Saklama koşulları                                                                                                                                                     |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PO/PE/PP           | Işıktan korunarak 2°C ila 8°C'de 30 güne kadar ve ortam ışığı koşulları altında oda sıcaklığında (30°C'ye kadar) 24 saate kadar.<br>Doğrudan güneş ışığından koruyun. |
| PVC                | Işıktan korunarak 2°C ila 8°C'de 12 saate kadar ve ortam ışığı koşulları altında oda sıcaklığında (30°C'ye kadar) 12 saate kadar.                                     |



|  |                                   |
|--|-----------------------------------|
|  | Doğrudan güneş ışığından koruyun. |
|--|-----------------------------------|

poliolefinler (PO), polietilen (PE), polipropilen (PP), polivinil klorür (PVC)

#### Seyreltilmemiş subkutan enjeksiyonluk çözelti

Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım öncesi kullanım sırasındaki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve hazırlık kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadığı sürece normalde 2-8°C’de 24 saatten uzun olmamalıdır.

PİASKY flakondan enjektöre kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullar altında aktarılırsa, kapaklı enjektördeki tıbbi ürün buzdolabında 2°C ila 8°C’de ışıktan korunarak 14 güne kadar ve ortam ışığında oda sıcaklığında (30°C’ye kadar) 24 saate kadar saklanabilir.

PİASKY çözeltisi doğrudan güneş ışığından korunmalıdır.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

#### Açılmamış flakon

Buzdolabında saklayınız (2°C – 8°C).

Dondurmayınız.

Flakonu ışıktan korumak için dış kartonunda saklayınız.

Seyreltilmiş intravenöz infüzyonluk çözeltinin ve seyreltilmemiş subkutan enjeksiyonluk çözeltinin saklama koşulları için bkz. bölüm 6.3.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti içeren tıpalı (kauçuk) ve contalı (alüminyum) 2 mL tek kullanımlık flakon (Tip I cam).

Her karton bir flakon içerir.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

PİASKY flakon sadece tek kullanımlıktır.

PİASKY intravenöz infüzyon için seyreltilerek veya subkutan enjeksiyon için seyreltilmeden kullanılır.

PİASKY, uygulamadan önce partikül madde veya renk değişikliği olmadığından emin olmak için görsel olarak incelenmelidir. PİASKY berrak ila belirgin opalesan ve neredeyse renksiz ila kahverengimsi sarı bir çözeltidir. Tıbbi ürün bulanık görünüyorsa, rengi değişmişse veya içinde partiküller varsa PİASKY atılmalıdır.

#### Intravenöz uygulama

PİASKY, bir sağlık mesleği mensubu tarafından aseptik teknik altında hazırlanmalıdır. PİASKY çözeltisi, uygulamadan önce sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) infüzyonluk çözelti içinde seyreltilmelidir. Uygulama sırasında infüzyon setiyle birlikte 0,2 mikromolar’lık bir hat içi filtre kullanılmalıdır.

Intravenöz uygulama sırasında özel bir infüzyon hattı kullanılmalıdır.

#### *Seyreltme*

1. Gerekli PİASKY hacmi steril bir enjektör kullanılarak flakondan çekilir (bkz. Tablo 5) ve infüzyon torbasına seyreltilir. İnfüzyon torbasına eklenecek gerekli PİASKY hacmini karşılamak için birden fazla flakon kullanılması gerekir. Flakonda kalan kullanılmamış kısım atılır.



Sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) infüzyonluk çözelti içeren infüzyon torbalarındaki PİASKY seyreltisi 4-15 mg/mL aralığında olmalıdır (seyreltmeden sonraki nihai konsantrasyon).  
100 mL veya 250 mL'lik hacimde intravenöz infüzyon torbaları kullanılabilir.

**Tablo 5: Doz örnek hacim belirleme**

| Doz (mg) | Torbadaki konsantrasyon (mg/mL) | %0,9 sodyum klorür çözeltisindeki PİASKY hacmi* (mL) | İnfüzyon torbalarının boyutu (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                               |

\* Her bir 340 mg flakon 2,0 mL nominal dolum hacmi içerir

- İnfüzyon torbası yavaşça ters çevrilerek nazikçe karıştırılır. Çalkalamayınız.
- İnfüzyon torbasında partikül olup olmadığı kontrol edilir ve varsa atılır.
- Tüm dozun tam olarak uygulanmasını sağlamak için infüzyon hattının yıkanması gerekir.

PİASKY ile polivinil klorür (PVC) veya polietilen (PE) ve polipropilen (PP) gibi poliolefinlerden (PO) yapılmış ürünle temas eden materyallere sahip intravenöz infüzyon torbaları arasında herhangi bir uyumsuzluk gözlenmemiştir. Ayrıca, PVC, PE, poliüretan (PU), polibütadien (PBD), akrilonitril bütadien stiren (ABS), polikarbonat (PC) veya politetrafloretilden (PTFE) yapılmış ürünle temas eden materyallere sahip infüzyon setleri veya infüzyon yardımcıları ile herhangi bir uyumsuzluk gözlenmemiştir.

İnfüzyon torbalarının saklama koşulları için bkz. bölüm 6.3.

#### Subkutan uygulama

PİASKY seyreltilmeden kullanılmalı ve aseptik teknik kullanılarak hazırlanmalıdır. PİASKY çözeltisini flakondan çekmek ve subkutan olarak enjekte etmek için bir enjektör, bir transfer iğnesi ve bir enjeksiyon iğnesi gereklidir.

Her enjeksiyon 340 mg'a karşılık gelen 2 mL hacmindedir. Her enjeksiyon için 2 mL veya 3 mL boyutunda bir enjektör kullanılmalıdır. 340 mg'lık iki ardışık subkutan enjeksiyon yapılarak 680 mg'lık bir doz elde edilir. 340 mg'lık üç ardışık subkutan enjeksiyon yapılarak 1 020 mg'lık bir doz elde edilir.

#### *2 mL veya 3 mL'lik enjektör*

Kriterler: Luer-Lock uçlu steril, tek kullanımlık, lateks içermeyen ve pirojenik olmayan, şeffaf polipropilen veya polikarbonat enjektör (yerel olarak bulunmaması durumunda Luer Slip uçlu enjektör kullanılabilir).

#### *Transfer iğnesi*

Kriterler: Paslanmaz çelik, steril, tercihen iğne batması yaralanması riskini azaltmak için yaklaşık 45 derecede tek eğimli 18 G ölçüsünde veya alternatif olarak 21 G ölçüsünde



standart iğne, tek kullanımlık, lateks içermeyen ve pirojenik olmayan. Filtresiz bir transfer iğnesi tavsiye edilir.

#### *Enjeksiyon iğnesi*

Kriterler: Hipodermik iğne, paslanmaz çelik, steril, 25 G, 26 G veya 27 G ölçülerinde, 9 ila 13 mm uzunluğunda, tek kullanımlık, lateks içermeyen ve pirojenik olmayan, tercihen iğne emniyet kılıfı içeren.

Uygulama hakkında ek bilgi için lütfen bölüm 4.2'ye bakınız.

Kullanılmamış tıbbi ürün ya da atık materyaller yerel gerekliliklere uygun olarak imha edilmelidir.

Enjektörlerin ve diğer tıbbi keskin-delici aletlerin kullanımı ve imhası ile ilgili olarak aşağıdaki hususlara kesinlikle uyulmalıdır:

- İğneler ve enjektörler asla tekrar kullanılmamalı veya başkalarıyla paylaşılmamalıdır.
- Tüm kullanılmış iğneler ve enjektörler keskin-delici alet atık kabına (delinmeye dayanıklı tek kullanımlık kap) atılmalıdır.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi

Uniq İstanbul

Ayazağa Cad. No.4 D/101

Maslak 34396 Sarıyer-İstanbul

Tel: (0 212) 366 90 00

Faks: (0 212) 285 22 00

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

2025/588

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 13.12.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

