

Piasky[®]

(crovalimabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

**Solução para diluição para infusão via intravenosa ou
solução injetável via subcutânea**

170 mg/mL

APRESENTAÇÕES

Piasky® 170 mg/mL: solução para diluição para infusão via intravenosa ou solução injetável via subcutânea. Cada embalagem contém 1 (um) frasco-ampola de uso único contendo 340 mg de crovalimabe em 2 mL de solução.

VIA INTRAVENOSA OU SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO EM INDIVÍDUOS A PARTIR DE 13 ANOS E ACIMA DE 40 KG

COMPOSIÇÃO

Piasky® 170 mg/mL:

Princípio ativo: cada frasco-ampola de uso único com 2 ml contém 340 mg de crovalimabe.

Excipientes: histidina, ácido aspártico, cloridrato de arginina, poloxâmer e água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

As informações disponíveis nesta bula aplicam-se exclusivamente a **Piasky®**.

AVISO: INFECÇÕES MENINGOCÓCICAS GRAVES

Consulte o item “5. *Advertências e Precauções – Infecção meningocócica*” para checar as informações completas sobre o presente tópico.

Piasky® aumenta o risco de infecções graves e fatais causadas por *Neisseria meningitidis*.

- Complete ou atualize a vacinação contra bactérias meningocócicas pelo menos 2 semanas antes de administrar a primeira dose de **Piasky®**, a menos que os riscos de atrasar a administração de **Piasky®** superem os riscos de desenvolver uma infecção grave. Siga as recomendações mais atuais das Diretrizes Locais para regimes de vacinação em pacientes que recebem um inibidor do complemento.
- A vacinação reduz, mas não elimina o risco de infecções graves. Monitore os pacientes quanto a sinais precoces de infecções meningocócicas e avalie imediatamente se houver suspeita de infecção.

1. INDICAÇÕES

Piasky® é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com 13 anos ou mais com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) e peso corporal de pelo menos 40 kg.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Em todos os estudos de Fase III, foi solicitado que os pacientes fossem vacinados contra *Neisseria meningitidis*, dentro de 3 anos antes do início do tratamento ou dentro de 7 dias após o início do tratamento com crovalimabe. Pacientes vacinados dentro de 2 semanas antes de iniciar o crovalimabe ou após o início do tratamento do estudo receberam antibióticos profiláticos apropriados desde o momento em que iniciaram o **Piasky®** até pelo menos 2 semanas após a

vacinação (vide item “5. *Advertências e Precauções*”). Pacientes com histórico de infecção por *Neisseria meningitidis* nos 6 meses anteriores à triagem e até a primeira administração do medicamento do estudo foram excluídos.

Os pacientes também foram excluídos se tivessem histórico de transplante de medula óssea alogênico.

O crovalimabe foi administrado em estudos de Fase III de acordo com a dose recomendada conforme item “8. *Posologia e Modo de Usar*”. O eculizumabe foi administrado de acordo com as informações de prescrição locais ou, em um país sem acesso ao eculizumabe comercial (COMMODORE 2) 600 mg de eculizumabe foi administrado intravenosamente uma vez por semana nas primeiras 4 semanas, seguido por 900 mg a cada 2 semanas depois disso. Doses de resgate de eculizumabe não foram permitidas no estudo.

Os estudos de Fase III consistiram em um período de tratamento primário de 24 semanas, após o qual os pacientes tiveram a opção de continuar/mudar para crovalimabe em um período de extensão.

Estudo em pacientes com HPN não tratados com inibidores de complemento

COMMODORE 2 (Estudo BO42162)

O COMMODORE 2 foi um estudo clínico de Fase III, randomizado, aberto, controlado ativamente e multicêntrico, projetado para avaliar a eficácia e a segurança do crovalimabe em comparação ao eculizumabe em pacientes com HPN que não foram tratados anteriormente com um inibidor de complemento. 204 pacientes (peso corporal ≥ 40 kg) foram randomizados 2:1 para receber crovalimabe (n = 135) ou eculizumabe (n = 69). O estudo também incluiu 6 pacientes pediátricos (com idade < 18 anos e peso corporal ≥ 40 kg) em um braço descritivo para receber crovalimabe (vide item “3. *Características Farmacológicas*”). Os pacientes elegíveis apresentavam alta atividade da doença na triagem, demonstrada pelo nível de LDH ≥ 2 x limite superior do normal (LSN) e pela presença de um ou mais sinais ou sintomas relacionados à HPN nos últimos 3 meses: fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, falta de ar (dispneia), anemia (hemoglobina < 10 g/dL), histórico de um evento vascular adverso importante (incluindo trombose), disfagia ou disfunção erétil; ou histórico de transfusão de concentrado de hemácias (pRBC) devido à HPN.

Uma única dose de indução intravenosa de **Piasky**[®] foi administrada no Dia 1 (1.000 mg para pacientes com peso entre ≥ 40 kg e < 100 kg, ou 1.500 mg para pacientes com peso > 100 kg), seguida por quatro doses de ataque adicionais subcutâneas de 340 mg nos Dias 2, 8, 15 e 22. A partir do Dia 29, doses de manutenção subcutâneas foram administradas a cada 4 semanas (680 mg para pacientes com peso entre ≥ 40 kg e < 100 kg, ou 1.020 mg para pacientes com peso ≥ 100 kg).

A randomização foi estratificada pelo valor de LDH mais recente (≥ 2 a ≤ 4 x LSN, ou > 4 x LSN) e pelo histórico de transfusão (0, > 0 a ≤ 6 , ou > 6 unidades de pRBC administradas dentro de 6 meses antes da randomização); as respectivas categorias de estratificação foram equilibradas entre os braços de tratamento.

Os dados demográficos e as características basais da população do estudo randomizado foram geralmente equilibrados entre os braços de tratamento e são apresentados na [Tabela 1](#).

Tabela 1 - Dados Demográficos e Características Basais no COMMODORE 2 (População Randomizada)

Parâmetros	Piasky [®] (N= 135)	eculizumabe (N= 69)
Idade (anos) no diagnóstico de HPN		
Média (DP)	35,8 (15,5)	37,4 (16,4)
Mediana (intervalo)	31,0 (11,5 – 74,7)	32,1 (11,2 – 76,8)
Idade (anos) na primeira administração do medicamento em estudo		
Média (DP)	40,5 (15,2)	41,9 (16,0)
Mediana (intervalo)	36,0 (18-76)	38,0 (17-78)
<18 anos (n, %)	0	2 (2,9%)
18 - 64 anos (n, %)	122 (90,4%)	58 (84,1%)
≥ 65 anos (n, %)	13 (9,6%)	9 (13,0%)

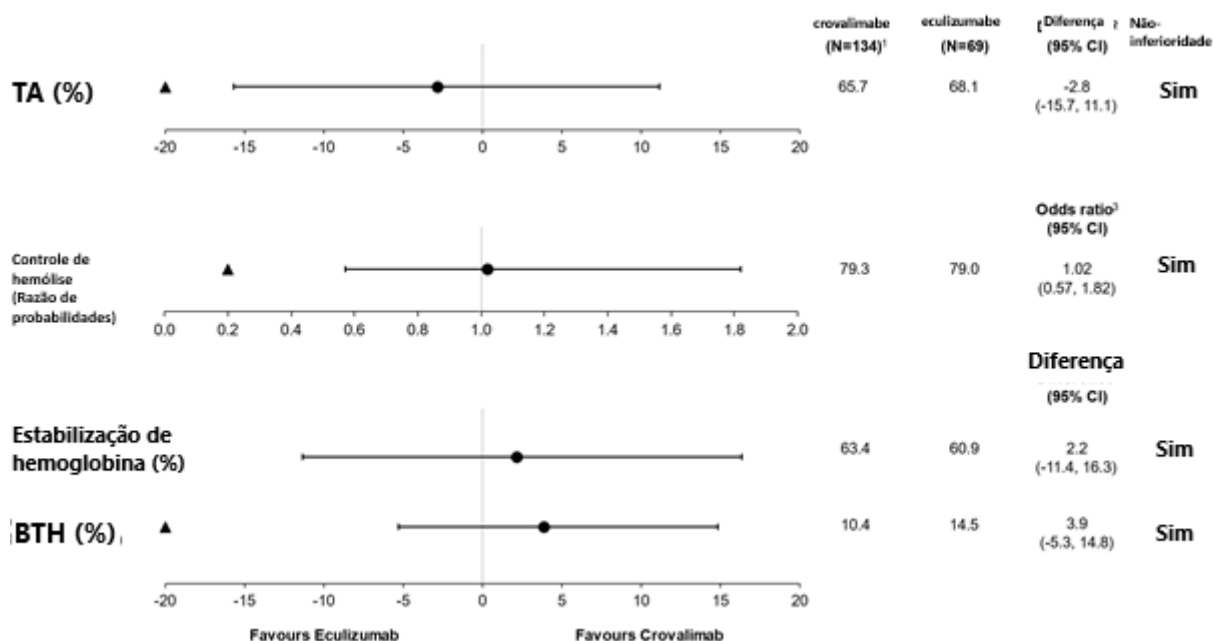
Parâmetros	Piasky® (N= 135)	eculizumabe (N= 69)
Peso		
40 à <100 kg (n, %)	131 (97,0%)	66 (95,7%)
≥100 kg (n, %)	4 (3,0%)	3 (4,3%)
Sexo		
Masculino (n, %)	77 (57,0%)	35 (50,7%)
Feminino (n, %)	58 (43,0%)	34 (49,3%)
Raça		
Asiática	86 (63,7%)	51 (73,9%)
Branca	45 (33,3%)	16 (23,2%)
Negro ou afro-americano	3 (2,2%)	1 (1,4%)
Desconhecida	1 (0,7%)	1 (1,4%)
Etnia		
Hispanico ou latino	18 (13,3%)	6 (8,7%)
Não hispanico ou latino	114 (84,4%)	61 (88,4%)
Não informada	3 (2,2%)	2 (2,9%)
Níveis basais de hemoglobina (g/dL)		
Mediana (intervalo)	8,5 (6,3-13,5)	8,5 (5,8-12,9)
Níveis basais de LDH (x LSN)		
Mediana (intervalo)	7,0 (2,0 - 16,3)	7,7 (2,0 - 20,3)
Histórico de transfusões de concentrado de hemácias nos 12 meses antes da triagem		
Sim (n%)	103 (77,4%)	50 (73,5%)
Número de unidades de concentrado de hemácias usado na transfusão nos 12 meses antes da triagem		
Mediana (intervalo)	3,8 (0 - 43,5)	3,0 (0 - 41,0)
Histórico de anemia aplástica		
Sim (n, %)	53 (39,3%)	26 (37,7%)
Histórico de síndrome mielodisplásica		
Sim (n, %)	6 (4,4%)	6 (8,7%)
Histórico de Evento Adverso Vascular Importante		
Sim (n, %)	21 (15,6%)	10 (14,5%)
Medicamentos no início do tratamento ¹		
Anticoagulantes (n, %)	35 (25,9%)	17 (24,6%)
Corticoesteroides sistêmicos (n, %)	46 (34,1%)	25 (36,2%)
Terapia imunossupressora (n, %)	23 (17,0%)	13 (18,8%)
Tamanho mediano do clone de PNH		
Monócitos	90,9%	95,1%
Granulócitos	91,4%	93,6%
Eritócitos	25,3%	44,6%

¹ Inclui os medicamentos que foram iniciados antes do início do tratamento em estudo e os quais foram interrompidos ou mantidos no momento do início do tratamento em estudo.

O objetivo primário do estudo foi avaliar a eficácia do crovalimabe em comparação ao eculizumabe, com base na avaliação de não inferioridade (NI) dos seguintes desfechos co-primários: controle da hemólise, mensurado pela proporção média de pacientes com LDH $\leq 1,5 \times$ LSN da Semana 5 à Semana 25; e a proporção de pacientes que conseguiram evitar a transfusão, definida como pacientes livres de transfusão de pRBC, do período basal até a Semana 25. Desfechos secundários de eficácia incluíram a proporção de pacientes com hemólise de escape, proporção de pacientes com hemoglobina estabilizada e alteração na fadiga (medida pela escala de fadiga avaliada pelo questionário de avaliação funcional de terapia de doença crônica, do inglês FACIT-*Fatigue*) do basal até a Semana 25.

O crovalimabe foi não inferior em comparação ao eculizumabe para ambos os desfechos co-primários de controle de hemólise e prevenção de transfusão e para os desfechos secundários de estabilização da hemoglobina e hemólise de escape (**Figura 1**). A **Figura 2** mostra a proporção de pacientes com LDH $\leq 1,5 \times$ LSN da linha de base até a Semana 25.

Figura 1 - Resultados dos Desfechos Coprimários e Secundários de Eficácia (COMMODORE 2, população da análise primária)



IC = intervalo de confiança;; TA = prevenção da transfusão; BTH = hemólise de escape.

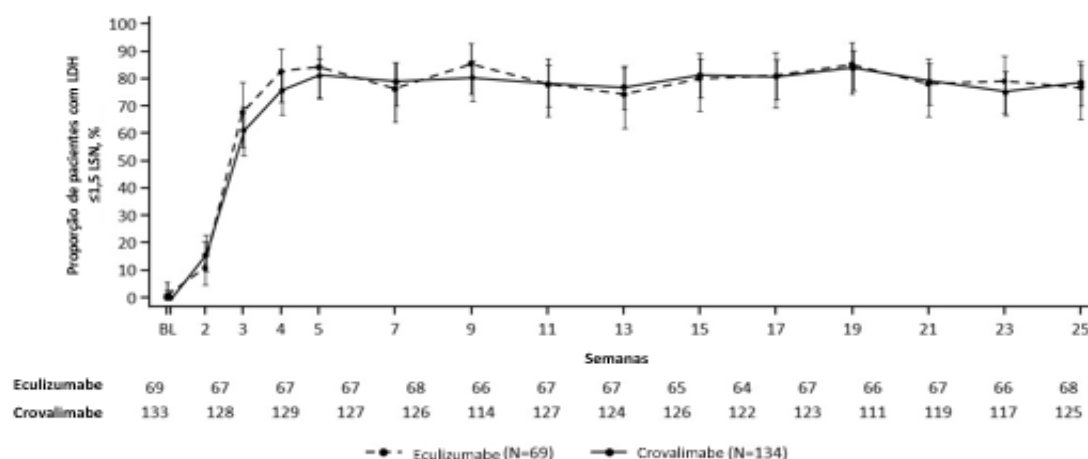
Nota: Os triângulos indicam as margens de não inferioridade pré-definidas e os círculos indicam a estimativa de ponto.

1 Um paciente randomizado para crovalimabe não possui dado LDH pós-basal e não foi incluído na análise primária de eficácia.

2 Para evitação de transfusão e estabilização de Hemoglobina, a diferença é calculada como a diferença ponderada de crovalimabe menos eculizumabe. Para Hemólise de escape, a diferença é calculada como a diferença ponderada de eculizumabe menos crovalimabe.

3 Razões de possibilidade calculadas como possibilidade de crovalimabe dividida pela possibilidade para eculizumabe.

Figura 2 - Proporção de Pacientes com LDH $\leq 1,5 \times$ LSN do período basal até a Semana 25 com intervalos de confiança (ICs) 95% (COMMODORE 2, Populações de Análise Primária).



Estudos em pacientes com HPN previamente tratados com terapia inibidora do complemento C5

COMMODORE 1 (Estudo BO42161) - pacientes randomizados com troca de eculizumabe

O COMMODORE 1 foi um estudo clínico de Fase III, randomizado, aberto, ativo-controlado e multicêntrico avaliando a segurança, farmacodinâmica, farmacocinética e eficácia exploratória do **Piasky**[®] em pacientes que trocaram de inibidor de C5. Oitenta e nove pacientes foram randomizados em 1:1 para receber **Piasky**[®] (braço A n= 45) ou eculizumabe (braço B n= 44) e um braço não randomizado (Braço C n=38) composto por coortes de pacientes tratados com um inibidor de C5 (ou seja, eculizumabe ou ravulizumabe). O período de tratamento primário deste estudo foi de 24 semanas. Os pacientes (≥ 18 anos de idade) foram elegíveis para entrar nos braços randomizados caso estivessem em tratamento com as doses aprovadas de eculizumabe e tivessem controle da hemólise na triagem, definida por um nível de LDH $\leq 1,5 \times$ LSN. A randomização foi estratificada pelo histórico de transfusão do paciente (se um paciente recebeu uma transfusão de concentrado de hemácias dentro de 12 meses antes da randomização). A randomização nos Braços A e B foi interrompida, após a conclusão de que a inclusão de um número suficiente de pacientes não seria viável para apoiar uma análise de eficácia com poder significativo. A eficácia no COMMODORE 1 foi atualizada para se tornar um objetivo exploratório, e os resultados foram descritivos, sem testes estatísticos formais de não inferioridade e superioridade. Os desfechos exploratórios de eficácia incluíram a percentagem de mudança em relação à linha de base nos níveis de LDH, média nas Semanas 21, 23 e 25, a proporção de sujeitos que alcançaram TA da linha de base até a Semana 25, a percentagem de mudança em LDH, BTH e estabilização da hemoglobina.

Os dados demográficos e características basais da população randomizada do estudo foram equilibradas entre os braços de tratamento. O valor basal mediano de LDH foi de $1,01 \times$ LSN (intervalo: 0,6-1,7) para **Piasky**[®] e $0,96 \times$ LSN (intervalo: 0,7-1,9) para eculizumabe. A proporção de pacientes com um histórico de transfusões nos 12 meses anteriores à triagem foi de 22,7% no braço de **Piasky**[®] e 25% no braço de eculizumabe, com uma média (DP) de 1,6 (3,7) e 2,3 (5,4) unidades de concentrado de hemácias transfundidas nos braços de **Piasky**[®] e eculizumabe, respectivamente. Os tamanhos medianos basais (intervalo) dos clones PNH para eritrócitos, monócitos e granulócitos totais para o braço crovalimabe vs braços eculizumabe são os seguintes: 44,6% (2,6 - 100) vs 54,2% (1,3 - 100), 88,6% (13,8 - 100) vs 96,4% (7,6 - 99,9) e 88,1% (5,2 - 100), vs 95,7% (7,9 - 99,9), respectivamente.

Dos 89 pacientes randomizados, a eficácia foi avaliada de forma exploratória em 76 (n=39 para crovalimabe e n=37 para eculizumabe) que foram incluídos pelo menos 24 semanas antes da data de corte para a análise primária. No geral, os resultados dos desfechos exploratórios de eficácia mostraram que os pacientes que mudaram de eculizumabe para crovalimabe mantiveram o controle da doença. A proporção média de pacientes que mantiveram o controle da hemólise desde o período basal até a Semana 25 foi de 92,9% [IC de 95%: 86,6; 96,4] para pacientes randomizados para crovalimabe e 93,7% [IC de 95%: 87,3; 97,0] para pacientes randomizados para eculizumabe. A prevenção de transfusão foi observada em 79,5% [IC 95%: 63,1; 90,1] dos pacientes randomizados para crovalimabe e 78,4% [IC 95%: 61,3; 89,6] dos pacientes randomizados para eculizumabe.

COMMODORE 1 (Estudo BO42161) and COMMODORE 2 (Estudo BO42162) - pacientes clinicamente estáveis que fizeram troca de terapia

Dados de suporte em pacientes clinicamente estáveis que fizeram a troca de eculizumabe foram relatados em pacientes do COMMODORE 1 (25 pacientes com eficácia avaliável) e COMMODORE 2 (29 pacientes com eficácia avaliável) que foram tratados com eculizumabe por pelo menos 24 semanas no período de tratamento primário e tinham LDH $\leq 1,5 \times$ LSN na linha de base da troca para crovalimabe.

A eficácia foi avaliada em pacientes que tiveram pelo menos 24 semanas de exposição ao crovalimabe (ou descontinuaram antes de atingir 24 semanas de tratamento). A proporção média de pacientes clinicamente estáveis com troca que mantiveram o controle da hemólise desde a linha de base da troca até a Semana 25 da troca no COMMODORE 1 e COMMODORE 2 foi de 98,7% [IC de 95%: 96,2; 99,5] e 95,3% [IC de 95%: 89,5; 97,9], respectivamente. A prevenção da transfusão foi observada em 80,0% [IC de 95%: 58,70; 92,39] e 86,2% [IC de 95%: 67,43; 95,49] dos pacientes clinicamente estáveis com troca de eculizumabe, respectivamente. Esses resultados em pacientes clinicamente estáveis com troca de eculizumabe foram consistentes com os resultados em pacientes randomizados com troca de eculizumabe durante o período de tratamento primário do COMMODORE 1.

Além disso, no braço não randomizado do COMMODORE 1, dos 19 pacientes clinicamente estáveis que trocaram o ravulizumabe, 95,8% [IC 95%: 89,11; 98,43] mantiveram o controle da hemólise e 57,9% [IC 95%: 33,97; 78,88] dos pacientes evitaram transfusões desde o início até a semana 25.

População Pediátrica

Nove pacientes pediátricos (com peso corporal $\geq 40\text{kg}$) tratados com **Piasky**[®] no COMMODORE 2 (n=7; 13 - 17 anos de idade) e no COMMODORE 3 (n=2; 13 - 16 anos de idade) foram avaliados quanto à eficácia.

Nove pacientes pediátricos não haviam sido tratados previamente com inibidores do complemento e 1 paciente trocou de eculizumabe para **Piasky**[®] no período de extensão. Todos os pacientes pediátricos receberam a mesma dose dos pacientes adultos com base no peso corporal. Todos os 9 pacientes não tratados previamente atingiram o controle da hemólise (definido como $\text{LDH} \leq 1,5 \times \text{LSN}$) na Semana 4 e isso foi mantido em 7 pacientes em cada visita do basal até a Semana 25; o paciente que trocou de eculizumabe para **Piasky**[®] manteve o controle da hemólise ao longo de 24 semanas de tratamento com **Piasky**[®] no período de extensão. Sete de 10 pacientes pediátricos conseguiram evitar a transfusão e manter a estabilização da hemoglobina, e nenhum paciente teve um evento de hemólise de escape durante o período de tratamento de 24 semanas.

No geral, o efeito do tratamento do **Piasky**[®] em pacientes pediátricos com HPN foi consistente com aquele observado em pacientes adultos com HPN.

Imunogenicidade

Assim como com qualquer proteína terapêutica, há o potencial de resposta imune para **Piasky**[®].

Resultados de ensaios de imunogenicidade são altamente dependentes de diversos fatores, incluindo a sensibilidade e a especificidade do ensaio, a metodologia do ensaio, a manipulação da amostra, o momento da coleta de amostra, os medicamentos concomitantes e a doença subjacente. Por esses motivos, a comparação da incidência de anticorpos contra **Piasky**[®] com a incidência de anticorpos contra outros produtos pode levar a conclusões equivocadas.

No estudo de Fase III COMMODORE 2, os anticorpos antidroga (AADs) decorrentes do tratamento foram observados em 35,0% (49/140) dos pacientes não tratados previamente com inibidores do complemento que receberam **Piasky**[®] e em 38,2% (26/68) dos pacientes que trocaram de tratamento com outro inibidor de C5 para **Piasky**[®]. O tempo mediano para o desenvolvimento do primeiro AAD pós-basal foi de 16,1 semanas (intervalo: 1,1 a 72,3 semanas) e de 16,6 semanas (intervalo: 2,1 a 36,3 semanas) em pacientes não tratados previamente com inibidores do complemento e em pacientes que foram previamente tratados com outro inibidor de C5, respectivamente. Dentre os estudos de Fase III, a incidência de AADs decorrentes do tratamento foi de 35,1% (67 pacientes de 191) e 25,4% (51 pacientes de 201) em pacientes não tratados previamente com inibidores do complemento e em pacientes que trocaram de tratamento com outro inibidor de C5 para **Piasky**[®], respectivamente.

Dentre os estudos Fase III, intervalos de tempo até concentração mediana em pacientes positivos para AAD foram levemente menores em comparação com os pacientes negativos para AAD. Apesar deste efeito, as concentrações permaneceram acima de 100 $\mu\text{g/mL}$ (o limiar para inibição total da via terminal do complemento) em mais de 80% dos pacientes positivos para AAD. A presença de AAD não foi associada a um impacto clinicamente significativo na farmacocinética, farmacodinâmica e eficácia na maioria dos pacientes. No entanto, dos 392 pacientes avaliados quanto ao status de AAD, observou-se perda parcial ou completa de exposição associada com o surgimento de AAD em 23 pacientes (5,9%); dentre estes, 17 (4,3%) dos pacientes positivos para AAD tiveram uma perda de atividade farmacológica (com base em CH50 ou C5 livre) coincidindo com a perda de exposição, e a perda de eficácia que se manifestou como uma perda sustentada do controle da hemólise em 7 pacientes (1,8%). Não houve evidência de impacto clínico do status de AAD no perfil de segurança de **Piasky**[®] (vide itens “5. Advertências e Precauções” e “9. Reações Adversas”).

Referências bibliográficas

1. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies_CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol_2017 Sep;6(9):576-588. doi: 10.1002/psp4.12224. (CDS v 2.0).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

Piasky® é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado baseado na imunoglobulina G1 (IgG1) que se liga especificamente, com alta afinidade ao componente 5 (C5) do sistema de complemento, inibindo sua clivagem em C5a e C5b e, desta forma, evitando a formação do complexo de ataque à membrana (MAC). **Piasky®** causa a inibição da atividade da via terminal do complemento. Em pacientes com HPN, **Piasky®** inibe a hemólise intravascular mediada pela via terminal do complemento.

Efeitos Farmacodinâmicos

Nos estudos clínicos em pacientes com HPN, foi observada uma inibição dependente da concentração na atividade da via terminal do complemento após o tratamento com **Piasky®**. A inibição da atividade na via terminal do complemento (CH50 conforme medida pelo Imunoensaio de Lipossomas [LIA]) foi obtida imediatamente ao final da infusão inicial de **Piasky®** e foi mantida ao longo da duração do tratamento. Semelhantemente, as concentrações médias de C5 livre reduziram a níveis baixos (<0,0001 g/L) em comparação ao basal e permaneceram baixas durante o período de tratamento. Níveis de C5 livre e CH50 foram semelhantes entre os pacientes adultos e pediátricos tratados com **Piasky®**.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética do **Piasky®** foi caracterizada em voluntários saudáveis e em pacientes com HPN. A farmacocinética foi caracterizada usando métodos de análise farmacocinética de efeito misto não linear com base no banco de dados agrupado composto por 9 voluntários saudáveis, assim como 210 e 211 pacientes sem tratamento prévio e pacientes que mudaram de tratamento anterior com outro inibidor de C5 para crovalimabe, respectivamente.

O curso de tempo até a concentração de **Piasky®** é melhor descrito usando um modelo bicompartimental aberto com eliminação de primeira ordem e uma constante de absorção subcutânea de primeira ordem. Para descrever o aumento transitório na depuração em razão da formação de complexos imunes do tipo III observados em pacientes que trocaram de tratamento com outros inibidores de C5 para **Piasky®**, foi incluído um parâmetro adicional de depuração com variação de tempo, que reduz exponencialmente com o tempo. Em estado de equilíbrio, espera-se que a exposição seja semelhante entre pacientes sem tratamento e que fizeram a troca.

Tabela 2 - Parâmetros farmacocinéticos médios (% CV) de **Piasky®** em indivíduos com hemoglobinúria paroxística noturna.

Peso corporal dos pacientes	C _{tmin,ss} (µg/mL)	C _{max,ss} (µg/mL)	ASC _{τ,ss} (µg x dia/mL)
≥ 40 kg a < 100 kg	230 (31,6%)	292 (30,1%)	7478 (30,5%)
≥ 100 kg	205 (31,5%)	265 (30,9%)	6748 (30,7%)

ASC_{τ,ss} = curva de concentração-tempo da área sob a curva para um intervalo de dose no estado de equilíbrio; C_{max,ss} = concentração máxima durante um intervalo de dose no estado de equilíbrio; C_{min,ss} = concentração mínima durante um intervalo de dose no estado de equilíbrio.

Absorção

A taxa constante de absorção foi estimada como sendo de 0,126 dia⁻¹ (CV%: 38,3). Após a administração subcutânea, a biodisponibilidade foi estimada em 83,0% (CV%: 116).

Distribuição

O volume de distribuição do compartimento central foi estimado como sendo de 3,23 L (CV%: 22,4) e o volume de distribuição periférico foi estimado como sendo de 2,32 L (CV%: 70,6).

O pequeno volume de distribuição indica que **Piasky®** é provavelmente distribuído no plasma e/ou em tecidos altamente vascularizados.

Metabolismo

O metabolismo de **Piasky®** não foi estudado diretamente. Anticorpos anti-IgG são catabolizados principalmente pela proteólise lisossomal e, então, são eliminados ou reutilizados pelo corpo.

Eliminação

A depuração foi estimada como sendo de 0,0791 L/dia (CV%: 20,6). A meia-vida terminal estimada foi de 53,1 dias (CV%: 39,9), que é mais longa em comparação com outros anticorpos IgG humanizados. Essa meia-vida longa é consistente com as propriedades de reciclagem de **Piasky®**.

Populações Especiais

Nenhum estudo de farmacocinética foi conduzido com **Piasky®** em populações especiais. O peso corporal demonstrou ser uma covariável significativa, com as depurações e volumes de distribuição aumentando e a exposição ao crovalimabe diminuindo conforme o peso corporal aumenta. Portanto, a posologia do crovalimabe é baseada no peso corporal do paciente (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Após a inclusão do peso corporal, as análises de farmacocinética populacional em pacientes com HPN mostraram que idade (13 a 85 anos de idade), e sexo não influenciam de forma significativa a farmacocinética de **Piasky®**, dada a idade do paciente mais jovem incluído em um estudo clínico. Nenhum ajuste de dose é requerido.

Raça/etnia também não demonstrou ter impacto na farmacocinética do crovalimabe; no entanto, os dados são limitados em pacientes negros e, portanto, não são considerados conclusivos nessa população.

População Geriátrica

Nenhum estudo dedicado foi conduzido para investigar a farmacocinética de **Piasky®** em pacientes com idade ≥ 65 anos, no entanto, 46 (10,9%) pacientes idosos com HPN foram incluídos nos estudos clínicos, incluindo 35 pacientes com idade entre 65-74 anos, 10 pacientes com idade entre 75-84 anos e 1 paciente com idade ≥ 85 anos. Os dados obtidos nos estudos clínicos de HPN indicam que a exposição em pacientes com idade ≥ 65 anos é comparável à de pacientes mais jovens em outras faixas etárias, no entanto, devido aos dados limitados em pacientes ≥ 85 anos, a farmacocinética do **Piasky®** nesses indivíduos é desconhecida.

Comprometimento Renal

Nenhum estudo dedicado foi conduzido para investigar a farmacocinética de **Piasky®** em pacientes com comprometimento renal, no entanto, os dados obtidos de estudos clínicos de HPN (62 [14,7%] pacientes com insuficiência renal leve, 38 [9%] pacientes com insuficiência renal moderada e 4 [1%] pacientes com insuficiência renal grave) indicam que a exposição em pacientes com comprometimento renal leve, moderado ou grave é comparável a de pacientes sem comprometimento renal. No entanto, dados limitados foram obtidos para pacientes com insuficiência renal grave em estudos clínicos de HPN.

Comprometimento Hepático

Nenhum estudo dedicado foi conduzido em pacientes com comprometimento hepático, no entanto, os dados obtidos de estudos clínicos de HPN indicam que a exposição em pacientes com comprometimento hepático leve (46 [11%] conforme classificado com base nos níveis de alanina aminotransferase) é comparável a de pacientes sem comprometimento hepático. Dados farmacocinéticos limitados estavam disponíveis em pacientes com HPN com insuficiência hepática moderada (0 [0%]) a grave (1 [0,23%]), portanto, o impacto da insuficiência hepática moderada ou grave na farmacocinética do **Piasky®** é desconhecido e nenhuma recomendação de dose pode ser fornecida (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

População Pediátrica

Dados obtidos em 12 pacientes pediátricos (13-17 anos) nos estudos clínicos de HPN indicam que a exposição em pacientes pediátricos com 12 anos de idade ou mais e peso de 40 kg ou mais foi comparável à de pacientes adultos.

Segurança Não Clínica

Os dados não clínicos não revelaram nenhum risco especial relacionado ao tratamento com **Piasky®** para humanos com base em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida (incluindo desfechos de farmacologia de segurança) e toxicidade para reprodução e desenvolvimento.

Genotoxicidade

Nenhum estudo dedicado foi conduzido para estabelecer o potencial genotóxico de **Piasky®**. Não se espera que anticorpos monoclonais interajam diretamente com DNA ou outro material cromossômico.

Carcinogenicidade

Nenhum estudo foi realizado para estabelecer o potencial carcinogênico do **Piasky®**. A avaliação das evidências disponíveis relacionadas aos efeitos farmacodinâmicos e dados de toxicologia animal não indicam potencial carcinogênico do **Piasky®**.

Toxicidade no Desenvolvimento

A administração repetida de **Piasky®** em macacas *cynomolgus* prenhas durante o período de gestação não induziu toxicidade materna e não afetou o desfecho da gravidez. Nenhum efeito na viabilidade, crescimento e desenvolvimento dos bebês foi observado durante o período pós-natal de 6 meses.

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas tratadas com crovalimabe. Dados limitados ao número de gestantes expostas ao crovalimabe indicam que não há aumento do risco de malformação fetal ou toxicidade fetal-neonatal. Entretanto, devido à falta de estudos bem controlados, a incerteza permanece. Assim sendo, a análise do risco-benefício individual é recomendada antes do início e durante o tratamento com crovalimabe em mulheres grávidas. Caso tal tratamento seja necessário durante a gravidez, recomenda-se um monitoramento materno e fetal de acordo com as diretrizes locais. Sabe-se que a IgG humana atravessa a barreira placentária humana e, num estudo com macacas grávidas, foi observada uma redução temporária de 50% na atividade do complemento nos filhotes de progenitoras que receberam 100 mg/kg por semana, mas não daqueles de progenitoras que receberam 10 mg/kg. **Piasky®** deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar risco potencial para o feto.

Fertilidade

Nenhum efeito nos órgãos reprodutivos femininos ou masculinos foi observado em macacos *cynomolgus* após a administração repetida de **Piasky®** por até 6 meses. Estudos separados de fertilidade animal não foram conduzidos com **Piasky®**.

Imunogenicidade

A incidência observada de anticorpos antidroga é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. As diferenças nos métodos de ensaio impedem comparações significativas da incidência de anticorpos antidroga nos estudos descritos abaixo com a incidência de anticorpos antidroga em outros estudos, incluindo outros produtos de crovalimabe.

No estudo controlado ativamente COMMODORE 2, 30% (42/140) dos pacientes não previamente tratados que receberam **Piasky®** e 34% (23/67) dos pacientes que mudaram de tratamento com outro inibidor de C5 para **Piasky®** (pacientes de troca) testaram positivo para anticorpos anti-crovalimabe. Os anticorpos positivos antidroga (AADs) foram detectados após uma duração mediana de tratamento de 48 semanas (intervalo: 0,1 a 108 semanas) em pacientes não previamente tratados e 24 semanas (intervalo: 0,3 a 76 semanas), em pacientes que trocaram a medicação para crovalimabe.

Entre os estudos COMMODORE 1, COMMODORE 2 e COMMODORE 3, a incidência de AADs emergentes do tratamento foi de 31% (60/191) após uma duração mediana de tratamento de 52 semanas (intervalo de 0,1 a 108 semanas) em pacientes não previamente tratados e de 23% (43/184) após uma duração mediana de tratamento de 32 semanas (0,3 a 108 semanas) em pacientes que trocaram a medicação para crovalimabe.

Entre os pacientes que foram randomizados para **Piasky**[®], aqueles que desenvolveram anticorpos anti-crovalimabe apresentaram uma diminuição nas concentrações de crovalimabe, com uma redução média geométrica na faixa de 39% a 56%, em comparação com aqueles que não desenvolveram anticorpos anti-crovalimabe ao longo do período de tratamento no estudo COMMODORE 2. Apesar desse efeito, as concentrações de crovalimabe permaneceram acima de 100 µg/mL (o limite para inibição completa do complemento terminal) em mais de 80% dos pacientes AAD-positivos. Aproximadamente 3% (11/375) dos pacientes AAD-positivos apresentaram uma perda de atividade farmacológica (com base em CH50 ou C5 livre), coincidindo com uma perda de exposição e com perda de eficácia, manifestada como uma perda sustentada do controle da hemólise em 1,6% (6/375) dos pacientes com HPN. Não houve evidência de impacto clínico do status AAD no perfil de segurança do **Piasky**[®].

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer um dos excipientes.
- Pacientes com infecção por *Neisseria meningitidis* não solucionada.
- Pacientes que não foram vacinados contra *Neisseria meningitidis*, a menos que recebam tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do lote do produto administrado devem ser claramente registrados (ou declarados) no prontuário médico do paciente.

Infecção meningocócica

Em razão do seu mecanismo de ação, o uso de **Piasky**[®] pode aumentar a suscetibilidade de infecções meningocócicas para o paciente (sepse e/ou meningite). Casos de infecções meningocócicas/sepse graves ou fatais foram relatados em pacientes tratados com inibidores da via terminal do complemento, que é um efeito conhecido da classe.

Infecção meningocócica pode tornar-se rapidamente um risco à vida ou fatal caso não seja reconhecida e tratada precocemente. Para reduzir o risco de infecção, todos os pacientes devem ser vacinados com uma vacina meningocócica pelo menos 2 semanas antes de receber a primeira dose de **Piasky**[®]. A vacinação contra os sorotipos A, C, Y, W135 são recomendadas na prevenção dos sorogrupos meningocócicos comumente patogênicos. Vacinação contra sorogrupo B onde disponível, é também recomendada. Os pacientes devem ser vacinados de acordo com as diretrizes clínicas de vacinação atuais. Se for indicada uma terapia imediata com **Piasky**[®] em pacientes não vacinados, as vacinas necessárias devem ser administradas o quanto antes e os pacientes devem receber antibióticos profiláticos a partir do momento que iniciarem o tratamento com **Piasky**[®] e até 2 semanas após a vacinação. Os pacientes devem manter a vacinação atualizada de acordo com as diretrizes locais vigentes para esquemas de vacinação. Se o paciente estiver sendo transferido de outro tratamento com inibidor terminal do complemento, os médicos devem verificar se a vacinação meningocócica está atualizada de acordo com as diretrizes locais de vacinação. A vacinação pode ativar ainda mais o sistema do complemento. Como resultado, pacientes com doenças mediadas por complemento, incluindo HPN, podem apresentar piora transitória dos sinais e sintomas de sua doença subjacente, como hemólise. Portanto, os pacientes devem ser monitorados de perto quanto aos sintomas da doença após a vacinação recomendada.

A vacinação pode não ser suficiente para evitar uma infecção meningocócica. Deve-se considerar o uso profilático de antibióticos com base nas diretrizes locais. Todos os pacientes devem ser monitorados para sinais iniciais de infecção meningocócica, avaliados imediatamente se há suspeita de infecção e tratados com os antibióticos adequados, se necessário. Os pacientes devem ser informados sobre esses sinais e sintomas e o que precisam fazer para obter atendimento médico imediato. Os médicos devem discutir com os pacientes os riscos e benefícios da terapia com **Piasky**[®] e poderão fornecer um guia do paciente/cuidador e um cartão do paciente (veja abaixo, “Materiais educativos”). Conforme orientado pelos lembretes anuais, os profissionais de saúde devem garantir que a vacinação dos pacientes esteja em dia.

Os benefícios e os riscos do tratamento com **Piasky**[®], assim como os benefícios e os riscos da profilaxia com antibacterianos em pacientes vacinados ou não vacinados, devem ser considerados em relação aos riscos conhecidos de infecções graves causadas por *N. meningitidis*.

Outras infecções

Devido ao seu mecanismo de ação, **Piasky**[®] pode aumentar a suscetibilidade a infecções, principalmente com bactérias encapsuladas, como infecções por *Neisseria spp.*, mas também *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* e, em menor extensão, *Neisseria gonorrhoeae*. Crianças tratadas com **Piasky**[®] podem ter risco aumentado de desenvolver infecções graves devido a *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). Vacine os pacientes contra infecções por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) de acordo com as recomendações locais.

Se o **Piasky**[®] for administrado a pacientes com infecções sistêmicas ativas, os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais e sintomas de agravamento da infecção. Se a infecção do paciente piorar, considere a possibilidade de descontinuar o uso de **Piasky**[®].

Reações de Hipersensibilidade Tipo III relacionadas a Complexos Fármaco-Alvo-Fármaco

Pacientes que estão mudando de outro inibidor de C5 (por exemplo, eculizumabe ou ravulizumabe) para **Piasky**[®] ou de **Piasky**[®] para outro inibidor de C5 correm risco de reações graves de hipersensibilidade Tipo III relacionadas à formação de complexos fármaco-alvo-fármaco (DTDCs), porque **Piasky**[®] e esses outros inibidores de C5 se ligam a epítomos diferentes de C5.

Em estudos clínicos, reações de hipersensibilidade Tipo III foram relatadas em 39 de 201 pacientes (19%) que trocaram de eculizumabe ou ravulizumabe para **Piasky**[®]. Quatro desses pacientes (10%) não tinham se recuperado completamente dos sintomas de reações de hipersensibilidade Tipo III no momento da última visita de acompanhamento. Além disso, reações de hipersensibilidade Tipo III foram relatadas em 2 de 8 pacientes (25%) que trocaram de **Piasky**[®] para eculizumabe ou ravulizumabe, incluindo um paciente que desenvolveu neuropatia axonal de Grau 3.

Os sintomas de reações de hipersensibilidade Tipo III que ocorreram em mais de 2 pacientes incluíram artralgia, erupção cutânea, febre, mialgia, dor de cabeça, fadiga, petéquias e dor abdominal. Entre os pacientes que apresentaram reações de hipersensibilidade Tipo III, 8 (21%) tiveram eventos que foram considerados graves devido à hospitalização. Os sintomas de reações graves de hipersensibilidade Tipo III incluíram febre e artralgia. As reações de hipersensibilidade Tipo III também podem causar anormalidades renais.

Os profissionais de saúde devem considerar os benefícios do momento da troca de inibidores de C5 *versus* os riscos de reações de hipersensibilidade Tipo III. Espera-se que os pacientes não estejam mais em risco de reações de hipersensibilidade Tipo III se o inibidor de C5 anterior tiver sido eliminado do corpo antes de iniciar o **Piasky**[®] ou se o **Piasky**[®] tiver sido eliminado do corpo antes de iniciar outro inibidor de C5. Portanto, iniciar o **Piasky**[®] antes de 5,5 meias-vidas da última dose de um inibidor de C5 (por exemplo, eculizumabe ou ravulizumabe) ou iniciar um inibidor de C5 (por exemplo, eculizumabe ou ravulizumabe) antes de 5,5 meias-vidas da última dose de **Piasky**[®] aumenta o risco de reações de hipersensibilidade Tipo III.

Com base no tempo de início das reações de hipersensibilidade Tipo III observadas nos estudos clínicos, os pacientes devem ser monitorados pelos primeiros 30 dias da nova terapia para verificar a ocorrência de sintomas de reações transitórias do complexo imune. Para reações de hipersensibilidade Tipo III leves ou moderadas, administrar tratamento sintomático, como, por exemplo, corticosteroides tópicos, anti-histamínicos, antipiréticos e/ou analgésicos. Para reações graves, iniciar terapia com corticosteroide oral ou sistêmico conforme clinicamente indicado.

Reações relacionadas à infusão ou à injeção

A administração de **Piasky**[®] pode causar reações relacionadas à infusão ou reações sistêmicas relacionadas à injeção, dependendo da via de administração (vide “9. Reações Adversas”). Estas podem incluir reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia), mas também uma série de outros sintomas, como dor no local da injeção, eritema, dor de cabeça ou mialgia. Um paciente apresentou uma reação grave relacionada à infusão que se resolveu 4 dias após a interrupção da infusão com **Piasky**[®]. Instrua os pacientes/cuidadores a procurar atendimento médico imediato se o paciente desenvolver sintomas de uma reação grave de hipersensibilidade e a relatar esta reação ao seu profissional de saúde.

Se ocorrer uma reação grave de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia), interrompa imediatamente o tratamento com **Piasky®**, inicie o tratamento apropriado, conforme o padrão de cuidados, e monitore o paciente até que os sinais e sintomas sejam resolvidos. **Piasky®** é contraindicado em pacientes com uma reação de hipersensibilidade grave conhecida ao crovalimabe ou a qualquer um dos excipientes (vide “4. Contraindicações”).

Hemólise grave após a descontinuação do medicamento em pacientes com HPN

Em caso de descontinuação de **Piasky®**, os pacientes que não mudarem para outro tratamento para HPN devem ser cuidadosamente monitorados para sinais e sintomas de hemólise intravascular grave, identificada por níveis elevados de lactato desidrogenase (LDH), juntamente com diminuição repentina no tamanho do clone HPN ou hemoglobina, ou reaparecimento de sintomas como fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, falta de ar (dispneia), eventos vasculares adversos importantes (incluindo trombose), disfagia ou disfunção erétil. Se ocorrerem sinais e sintomas de hemólise após a descontinuação, incluindo LDH elevado, considere reiniciar o tratamento apropriado.

Imunogenicidade Levando à Perda de Exposição e Eficácia

Os pacientes podem desenvolver anticorpos antidroga (AADs) que podem interferir na exposição do **Piasky®** (vide itens “3. Características Farmacológicas” e “9. Reações Adversas – Experiência em Estudos Clínicos”). O desenvolvimento de AADs pode levar à perda de exposição ao **Piasky®**, que subsequentemente pode resultar em perda de eficácia do crovalimabe. Perda de eficácia e perda de exposição resultantes do desenvolvimento de AAD foram observadas em pacientes tratados com **Piasky®** em estudos clínicos. Os pacientes devem ser monitorados rotineiramente para sinais clínicos de perda de exposição e eficácia, incluindo hemólise intravascular grave. No caso de hemólise intravascular grave persistente apesar do tratamento concomitante com crovalimabe, os pacientes devem ser prontamente avaliados para verificar a etiologia e a possibilidade de desenvolvimento de AADs, levando à perda de exposição e eficácia. Uma avaliação de benefícios *versus* riscos de continuar o tratamento com **Piasky®** deve ser realizada e a troca para uma terapia alternativa pode ser considerada. Pacientes/cuidadores devem ser aconselhados a buscar atendimento médico imediato caso o paciente desenvolva sinais de agravamento de HPN.

Uso em Populações Especiais

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Dados disponíveis sobre uso de **Piasky®** em mulheres grávidas são insuficientes para avaliar o risco associado ao medicamento de defeitos congênitos maiores, aborto espontâneo ou outros efeitos adversos maternos ou fetais. Sabe-se que os anticorpos IgG humanos atravessam a placenta, e seu transporte aumenta à medida que a gravidez avança, atingindo o pico durante o terceiro trimestre; portanto, o **Piasky®** pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Assim sendo, a análise do risco-benefício individual é recomendada antes do início e durante o tratamento com crovalimabe em mulheres grávidas. Caso tal tratamento seja necessário durante a gravidez, recomenda-se um monitoramento materno e fetal de acordo com as diretrizes locais.

Existem riscos para a mãe e o feto associados à HPN não tratada durante a gravidez (vide *Considerações clínicas*). Em um estudo pré-clínico (vide item “3. Características Farmacológicas”) de desenvolvimento pré e pós-natal em macacos, não foram observados resultados adversos no desenvolvimento quando macacos foram expostos ao crovalimabe durante o período de organogênese até o parto, em doses que produziram exposições maternas 14 vezes superiores às exposições na dose máxima recomendada para humanos.

O risco de base de grandes defeitos congênitos e abortos espontâneos para a população indicada é desconhecido.

Considerações clínicas

Risco materno e/ou fetal/neonatal associado à doença: A HPN na gravidez está associada a desfechos maternos adversos, incluindo piora de citopenias, trombose, infecções, hemorragias, abortos espontâneos e aumento da mortalidade materna, além de desfechos fetais adversos, como morte fetal e parto prematuro.

Lactação

Não há dados sobre a presença de crovalimabe no leite humano ou animal, os efeitos na criança amamentada ou na produção de leite. Anticorpos monoclonais e IgG endógena são transferidos no leite humano. Os efeitos da exposição gastrointestinal local e da exposição sistêmica limitada na criança amamentada ao crovalimabe são desconhecidos. Devido

ao potencial de reações adversas graves na criança amamentada, recomenda-se que as pacientes sejam aconselhadas a não amamentar durante o tratamento com **Piasky**[®] e por 9 meses após a dose final.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia de **Piasky**[®] para o tratamento de HPN foram estabelecidas em pacientes pediátricos com 13 anos ou mais e peso corporal ≥ 40 kg. O uso do **Piasky**[®] para esta indicação, em pacientes pediátricos é corroborada pela evidência de estudos clínicos adequados e bem controlados em adultos junto com os dados adicionais de farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia e segurança em pacientes pediátricos com idade entre 13 e 17 anos (vide itens “2. Resultados de Eficácia – Estudos Clínicos” e “3. Características Farmacológicas – Farmacocinética em Populações Especiais”).

A segurança e eficácia do **Piasky**[®] não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com idade inferior a 13 anos e com peso corporal < 40 kg.

Uso Geriátrico

A eficácia, segurança, farmacodinâmica e farmacocinética de **Piasky**[®] foram estudadas em pacientes geriátricos com ≥ 65 anos de idade. Foi observada uma incidência maior de eventos adversos e eventos adversos de grau 3-5 em pacientes acima de 65 anos de idade em relação à população mais jovem, entretanto estes dados podem estar relacionados às comorbidades naturais desta faixa etária ou ao menor número de pacientes idosos incluídos no estudo”.(vide os itens “8. Posologia e Modo de Usar – Instruções Especiais de Dosagem” e “3. Características Farmacológicas - Farmacocinética em Populações Especiais”).

Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas

Piasky[®] possui pouca ou nenhuma influência na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Doping

Até o momento, não há informações de que **Piasky**[®] (crovalimabe) possa causar *doping*

Materiais Educacionais

Todos os profissionais de saúde que prescrevem, utilizam ou supervisionam a administração de **Piasky** poderão receber um guia para profissionais de saúde para estarem familiarizados com o tratamento. Os profissionais de saúde devem receber um lembrete anual para garantir que a vacinação dos pacientes seja mantida em dia. Os prescritores devem explicar e discutir os benefícios e riscos do tratamento com **Piasky** com o paciente e/ou seus cuidadores e poderão fornecer o guia do paciente/cuidador e o cartão do paciente.

Os profissionais de saúde poderão instruir aos pacientes e/ou seus cuidadores a portarem sempre consigo o cartão do paciente, que contém informações sobre os principais sinais e sintomas de infecções meningocócicas e reações alérgicas graves, e a buscarem atendimento médico de emergência caso apresentem sintomas de infecções meningocócicas e/ou reações alérgicas graves.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O **Piasky**[®] e outros inibidores de C5 se ligam a epítomos diferentes no C5, de modo que complexos imunes compostos pelos anticorpos ligados por C5 podem se formar quando ambos estiverem presentes na circulação. Esses complexos imunes, também chamados de complexos fármaco-alvo-fármaco (DTDCs), podem compreender uma ou mais unidades de C5 ligadas tanto ao **Piasky**[®] quanto a outro inibidor de C5 e espera-se que sejam depurados em aproximadamente 8 semanas (no caso do eculizumabe). Os complexos imunes podem ser depurados após um período mais longo no caso de troca de inibidores de C5 com uma meia-vida prolongada, como o ravulizumabe. Em alguns pacientes, a formação desses complexos resulta em reações de imunocomplexos Tipo III (vide “5. Advertências e Precauções - Reações de Hipersensibilidade Tipo III relacionadas a Complexos Fármaco-Alvo-Fármaco” e “9. Reações Adversas”. Em pacientes

que mudam de outra terapia com inibidor de C5, observa-se um aumento transitório na depuração devido à formação de complexos imunes, levando a uma eliminação mais rápida do **Piasky**[®]. No entanto, esse aumento transitório na depuração não é clinicamente relevante e não requer ajuste de dose em pacientes que estejam trocando de outro inibidor de C5.

Não foram realizados estudos de interação específicos.

Não se espera que o **Piasky**[®] apresente interações farmacocinéticas com outros medicamentos que interfiram com as enzimas metabolizadoras do citocromo P450 (CYP), uma vez que as vias de depuração das imunoglobulinas G (IgGs) são distintas das de moléculas sintéticas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Piasky[®] em frasco-ampola deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8°C).

Manter o frasco-ampola dentro de sua embalagem original para proteger da luz.

NÃO CONGELE. NÃO AGITE.

Antes da administração, os frascos-ampola fechados podem ser mantidos fora da geladeira, em temperatura ambiente, se necessário, e posteriormente retornados à refrigeração. Em casos de excursões de temperatura fora da faixa de 2 °C a 8 °C, o frasco-ampola fechado pode ser mantido em temperatura ambiente (até 30°C) em sua embalagem original por um período cumulativo de no máximo de 7 dias. Descartar se armazenado fora da refrigeração, em temperatura ambiente, por período superior a 7 dias.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Quaisquer medicamentos não utilizados/vencidos ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requerimentos locais.

Os pontos a seguir devem ser seguidos de forma estrita em relação a uso e descarte de seringas e outros produtos medicinais afiados:

- Agulhas e seringas nunca devem ser reutilizadas ou compartilhadas com terceiros.
- Coloque todas as agulhas e seringas usadas em um recipiente para produtos perfurantes (recipiente descartável à prova de perfuração).

O frasco-ampola de **Piasky**[®] destina-se a um único uso apenas.

Piasky[®] é usado diluído para infusão intravenosa ou não diluído para injeção subcutânea.

Validade da infusão intravenosa do **Piasky**[®] após a diluição

Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, a solução diluída para infusão intravenosa deve ser usada imediatamente. Se não for usada imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em uso são de responsabilidade do usuário.

Se a solução diluída for preparada sob condições assépticas controladas e validadas (ambiente hospitalar ou ambulatorial), o medicamento pode ser armazenado no refrigerador a 2 °C a 8 °C e em temperatura ambiente (até 30 °C). As condições detalhadas de armazenamento da solução preparada para infusão, dependendo do tipo de bolsas de infusão usadas, são fornecidas na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Condições de Armazenamento da Solução Preparada para Infusão quando a solução diluída é preparada em condições assépticas.

Bolsas de infusão	Condições de armazenamento
PO/PE/PP	Até 24 horas entre 2°C e 8°C protegida da luz e até 24 horas em temperatura ambiente (até 30°C) sob condições de luz ambiente. Protegida contra a luz direta do sol.
PVC	Até 12 horas entre 2°C e 8°C protegida da luz e até 12 horas adicionais em temperatura ambiente (até 30°C) sob condições de luz ambiente. Protegida contra a luz direta do sol.

Poliolefinas (PO), polietileno (PE), polipropileno (PP), policloreto de vinila (PVC)

Se a utilização de condições assépticas não for viável, a solução diluída para infusão intravenosa ou preparação injetável deve ser utilizada imediatamente.

Validade da injeção subcutânea de **Piasky**® após retirada do frasco-ampola

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em uso antes do uso são de responsabilidade do usuário e normalmente não seriam maiores que 24 horas a 2-8 °C, a menos que a preparação tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Se o **Piasky**® for transferido do frasco-ampola para a seringa sob condições assépticas controladas e validadas, o medicamento na seringa tampada pode ser armazenado no refrigerador entre 2°C e 8°C por até 24 horas protegido da luz e em temperatura ambiente (até 30°C) por até 24 horas em luz ambiente.

A solução de **Piasky**® deve ser protegida da luz direta do sol.

Piasky® deve ser inspecionado visualmente para garantir que não haja partículas ou descoloração antes da administração. **Piasky**® é uma solução límpida a fortemente opalescente e quase incolor a amarelo-acastanhada. **Piasky**® deve ser descartado se o medicamento apresentar aparência turva, descolorida ou com partículas. Se preparado fora de um ambiente hospitalar ou ambulatorial, **Piasky**® não deve ser armazenado na seringa

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com **Piasky**® deve ser iniciado mediante supervisão de um médico experiente no tratamento de distúrbios hematológicos.

Piasky® é utilizado diluído para infusão intravenosa ou não diluído para injeção subcutânea.

Posologia

Vacinação e Profilaxia Recomendada para Infecção Meningocócica

Vaccine os pacientes pelo menos 2 semanas antes de iniciar o tratamento com **Piasky**®. A vacinação contra os sorotipos A, C, Y, W135 são recomendadas na prevenção dos sorogrupos meningocócicos comumente patogênicos. Vacinação contra o sorogrupo B onde disponível, é também recomendada. Os pacientes devem ser vacinados de acordo com as diretrizes clínicas de vacinação atuais. Se a terapia com **Piasky**® for urgentemente indicada em um paciente que não está em dia com as vacinas meningocócicas, forneça profilaxia antibacteriana ao paciente e administre essas vacinas o mais rápido possível (*ver item “5. Advertências e Precauções - Infecções meningocócica”*).

Doses e Cronogramas Recomendados

O regime de dose recomendado consiste em uma dose de ataque administrada por infusão intravenosa (no **dia 1**), seguida de quatro doses adicionais de ataque semanais administradas por injeção subcutânea (nos **dias 2, 8, 15 e 22**). Recomenda-se que todas as doses de ataque sejam realizadas em estabelecimentos de saúde. A dose de manutenção tem início no **Dia 29** e é, então, administrada a **cada 4 semanas** por injeção subcutânea. As doses a serem administradas devem ter como base o peso corporal do paciente, conforme mostrado na **Tabela 4**.

Para os pacientes realizando a troca de tratamento com outro inibidor de complemento, a primeira dose de ataque intravenosa de **Piasky**® deve ser administrada no momento da próxima administração programada do inibidor de

complemento (*vide item “5. Advertências e Precauções”*). A administração de doses de ataque e doses de manutenção subcutâneas adicionais de **Piasky®** seguirá de acordo com o cronograma apresentado na **Tabela 4**.

Tabela 4 - Regime de Dose de **Piasky®** com Base no Peso Corporal.

Peso Corporal	≥ 40 kg a < 100 kg	≥ 100 kg
Doses de Ataque		
Dia 1	1000 mg (IV)	1500 mg (IV)
Dias 2, 8, 15, 22	340 mg (SC)	340 mg (SC)
Dose de Manutenção		
Dia 29 e, posteriormente, Q4W ^a	680 mg (SC)	1020 mg (SC)

IV = intravenoso; SC = subcutâneo

^a Q4W = a cada 4 semanas

O cronograma de administração de dose pode variar ocasionalmente dentro de 2 dias do dia de administração programado (exceto no **Dia 1** e **Dia 2**). Se isso ocorrer, a dose subsequente deve ser administrada de acordo com o cronograma padrão.

Modificações de Dose

A modificação da dose de manutenção é necessária se o peso corporal do paciente mudar em 10% ou mais para se tornar consistentemente maior ou menor que 100 kg durante o curso do tratamento (*vide a Tabela 4* para a dose recomendada). Consequentemente, o peso corporal do paciente deve ser monitorado periodicamente e de forma contínua, conforme apropriado.

Tempo recomendado para trocar de outro inibidor de C5

Os profissionais de saúde devem considerar os benefícios do momento da troca de inibidores de C5 em relação aos riscos de reações de hipersensibilidade do Tipo III (*vide item “5. Advertências e Precauções – Reações de Hipersensibilidade Tipo III Relacionadas a Complexos Fármaco-Alvo-Fármaco”*). Para pacientes que estão trocando de outro inibidor de C5 (por exemplo, eculizumabe ou ravulizumabe), a primeira dose de indução intravenosa de **Piasky®** deve ser administrada não antes do dia da próxima administração programada do inibidor do complemento. A administração das doses adicionais de indução subcutânea e das doses de manutenção de **Piasky®** deve seguir o cronograma mostrado na **Tabela 4**.

Doses Atrasadas ou Omitidas

Se uma dose planejada inteira ou parte de uma dose planejada de **Piasky®** for esquecida, a dose faltante ou o restante da dose planejada deve ser administrada o mais rápido possível antes do dia da próxima dose programada. A próxima dose deve então ser administrada no dia regular de dosagem programada. Não tome duas doses ou administre mais do que a dose prescrita no mesmo dia para compensar uma dose esquecida.

Preparo para Administração

Piasky® é administrado como uma infusão intravenosa (**primeira dose**) e como uma injeção subcutânea (doses subsequentes).

Administração intravenosa

Piasky® deve ser preparado por um profissional de saúde sob técnica asséptica.

A solução de **Piasky**[®] deve ser diluída em solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para infusão antes da administração. Um filtro de linha de 0,2 µm deve ser usado com o kit de infusão durante a administração.

Uma linha de infusão dedicada deve ser usada durante a administração intravenosa.

Piasky[®] deve ser preparado para administração intravenosa usando técnica asséptica apropriada. **Piasky**[®] deve ser diluído e administrado por um profissional de saúde como uma infusão intravenosa ao longo de 60 minutos ± 10 minutos (1000 mg) ou 90 minutos ± 10 minutos (1500 mg). **Piasky**[®] não deve ser administrado como um *push* ou bolus intravenoso.

Diluição

1. Remova o volume necessário de **Piasky**[®] do frasco-ampola (vide a **Tabela 5**) usando uma seringa estéril e dilua na bolsa de infusão. Vários frascos precisam ser usados para obter o volume necessário de **Piasky**[®] a ser adicionado nas bolsas de infusão. Descarte qualquer porção não-utilizada que sobrar no frasco-ampola.

A diluição de **Piasky**[®] nas bolsas de infusão contendo cloreto de sódio (NaCl) 9mg/mL (0,9%) deve ser na faixa de 4-15 mg/mL (concentração final após a diluição).

As bolsas de infusão intravenosa de um volume de 100 mL ou 250 mL podem ser usadas.

Tabela 5 - Exemplo de determinação de volume de dose

Dose (mg)	Concentração na bolsa (mg/mL)	Volume de Piasky [®] em solução de cloreto de sódio a 0,9%* (mL)	Tamanho das bolsas de infusão (mL)
1000	4	5,9	250
1500	6	8,8	250
1000	10	5,9	100
1500	15	8,8	100

* Cada frasco-ampola de 340 mg contém um volume de envase nominal de 2,0 mL

2. Misture gentilmente a bolsa de infusão invertendo lentamente a bolsa. Não agite.
3. Inspeção a bolsa de infusão para partículas e, se houver, descarte-a.
4. O enxágue da linha de infusão é necessário a fim de garantir a administração completa de toda a dose.

A infusão de **Piasky**[®] pode ser retardada ou interrompida se o paciente desenvolver uma reação relacionada à infusão. A infusão deve ser descontinuada imediatamente se o paciente apresentar uma reação de hipersensibilidade grave (ver item “5. Advertências e Precauções – Reações relacionadas à infusão ou à injeção”).

Incompatibilidades

Não foram observadas incompatibilidades entre **Piasky**[®] e as bolsas de infusão intravenosa, com materiais de contato com o produto, feitos de policloreto de vinila (PVC) ou poliolefinas (PO), como polietileno (PE) e polipropileno (PP). Além disso, não foram observadas incompatibilidades com kits de infusão ou auxiliares de infusão com materiais de contato com o produto feitos de PVC, PE, poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), acrilonitrila butadieno estireno (ABS), policarbonato (PC) ou politetrafluoretileno (PTFE).

Administração subcutânea

Piasky[®] deve ser usado sem diluir e deve ser preparado utilizando técnica asséptica. Uma seringa, uma agulha de transferência e uma agulha de injeção são necessárias para retirar a solução de **Piasky**[®] do frasco e injetá-la subcutaneamente.

Recomenda-se injetar **Piasky**[®] no abdômen. No abdômen, os locais de injeção devem ser alternados a cada injeção. As injeções nunca devem ser aplicadas em verrugas, cicatrizes ou áreas em que a pele é sensível, possui hematoma ou vermelhidão, é dura ou não está intacta.

Cada injeção contém um volume de 2 mL, correspondendo a 340 mg. Uma seringa de 2 mL ou 3 mL deve ser usada para cada injeção. Uma dose de 680 mg é obtida ao aplicar duas injeções subcutâneas consecutivas de 340 mg. Uma dose de 1020 mg é obtida ao aplicar três injeções subcutâneas consecutivas de 340 mg.

Seringas de 2 mL ou 3 mL

Critérios: Seringa transparente em polipropileno ou policarbonato com ponta em Luer-Lock (caso não esteja disponível localmente, uma seringa com ponta Luer Slip pode ser usada), estéril, de uso único, sem látex e não pirogênica.

Agulha de transferência

Critérios: Aço inoxidável, estéril, de preferência com calibre 18 G com bisel simples a aproximadamente 45 graus para reduzir o risco de lesões por picada de agulha, ou, como alternativa, uma agulha padrão com calibre 21 G de uso único, sem látex e não pirogênica. Recomenda-se uma agulha de transferência sem filtro.

Agulha da injeção

Critérios: Agulha hipodérmica, aço inoxidável, estéril, com calibre 25 G, 26 G ou 27 G, comprimento de 9 mm a 13 mm, de uso único, sem látex e não pirogênico, preferencialmente incluindo um protetor de agulha de segurança.

Administração pelo paciente e/ou cuidador

Piasky® destina-se ao uso sob orientação de um profissional da saúde. Depois de um treinamento adequado na técnica de injeção subcutânea, o paciente pode autoaplicar **Piasky®** ou seu cuidador pode aplicar **Piasky®**, desde que seu médico considere adequado. A autoaplicação não deve ser realizada no período das doses de ataque.

Populações especiais

Uso geriátrico: Não é necessário ajuste de dose em pacientes com ≥ 65 anos de idade, embora a experiência com **Piasky®** em pacientes idosos em estudos clínicos seja limitada (vide itens “5. Advertências e Precauções – Uso em Populações Especiais - Uso Geriátrico” e “3. Características Farmacológicas - Farmacocinética em Populações Especiais – População Geriátrica”).

Comprometimento Renal: Não é recomendado ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave (vide itens “5. Advertências e Precauções – Uso em Populações Especiais – Comprometimento Renal” e “3. Características Farmacológicas - Farmacocinética em Populações Especiais – Comprometimento Renal”).

Comprometimento hepático: Nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes com insuficiência hepática leve. **Piasky®** não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave e nenhuma recomendação sobre posologia pode ser fornecida (vide itens “5. Advertências e Precauções – Uso em Populações Especiais – Comprometimento Hepático” e “3. Características Farmacológicas - Farmacocinética em Populações Especiais – Comprometimento Hepático”).

Uso pediátrico: Não há necessidade de ajustar a dose de **Piasky®** em pacientes pediátricos com idade superior a 13 anos de idade e/ou peso corporal ≥ 40 kg. A segurança e eficácia de **Piasky®** em pacientes pediátricos com idade inferior a 13 anos e/ou peso corporal < 40 kg ainda não foram estabelecidas. Nenhum dado está disponível. (ver item “5. Advertências e Precauções – Uso em Populações Especiais - Uso Pediátrico”).

Duração do tratamento

Piasky® destina-se a tratamento de longo prazo, a menos que a descontinuação deste medicamento seja clinicamente indicada (vide item “5. Advertências e Precauções”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais comuns observadas foram reação mediada por complexo imune Tipo III (18,9% em pacientes que mudaram do tratamento com outro inibidor de C5 para **Piasky®**), infecção do trato respiratório superior (18,6%), febre (13,5%), dor de cabeça (10,9%) e reação relacionada à infusão (10,2%). As reações adversas graves mais comuns observadas foram reação mediada por complexo imune Tipo III (4,0% em pacientes que mudaram do tratamento com outro inibidor de C5 para **Piasky®**) e pneumonia (1,5%).

Os resultados de segurança dos 44 pacientes no estudo COMPOSER, onde a duração mediana do tratamento foi de 4,69 anos (intervalo: 0,4 - 6,3 anos), não revelaram nenhuma preocupação adicional de segurança associada ao uso prolongado de **Piasky®**.

Foi avaliado um número limitado de pacientes de peso ≥ 100 kg, de modo que não foi possível avaliar o impacto do peso corporal no perfil de segurança do medicamento.

Lista tabulada de reações adversas

A segurança do **Piasky®** em pacientes com HPN foi avaliada em três estudos de Fase III, COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311) e COMMODORE 1 (BO42161), e um estudo de Fase I/II (COMPOSER, BP39144).

A **Tabela 6** lista as reações adversas que foram relatadas em associação com o uso do **Piasky®** em uma análise combinada de 393 pacientes inscritos nos estudos de Fase III, a menos que indicado de outra forma. A duração mediana do tratamento para o **Piasky®** com base na análise combinada de 393 pacientes foi de 64 semanas (intervalo: 0,1 - 136,4 semanas).

As reações adversas são listadas pela classe de sistema de órgãos MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento tem como base a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$). Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 6 - Resumo de Reações Adversas ao Medicamento Ocorrendo em Pacientes Tratados com **Piasky®**.

Classe de sistema de órgãos (MedDRA)	Reação Adversa ao Medicamento (MedDRA)	Categoria de Frequência
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório superior	Muito comum
	Pneumonia	Comum
	Infecção do trato respiratório	
	Infecção do trato urinário	
	Nasofaringite	Incomum
	Sepse	
	Choque séptico	
	Bacteremia	
Distúrbios do sistema imunológico	Pielonefrite	
	Reação mediada por complexos imunes do tipo III*	Muito Comum
	Hipersensibilidade	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça	Muito Comum
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal	Comum
	Diarreia	
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea	Comum

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Febre	Muito Comum
	Astenia	Comum
	Fadiga	
	Reação no local da injeção	Incomum
Lesões, envenenamentos e complicações processuais	Reação relacionada à infusão	Muito Comum
	Reação relacionada à injeção	Comum

* Reação do tipo III mediada por complexos imunes (também conhecida como reação transitória do complexo imune) é limitada à pacientes que trocam de outro inibidor de C5 para **Piasky®** ou de **Piasky®** para outro inibidor de C5. A frequência de reações de complexo imune tipo III é relatada para um subconjunto de N=201 pacientes que mudaram do tratamento com outro inibidor de C5 para **Piasky®**, com taxas de incidência sendo calculadas usando esses N=201 pacientes como denominador.

Reações de hipersensibilidade Tipo III relacionadas a complexos Fármaco-Alvo-Fármaco (vide item “6. Interações Medicamentosas”).

Nos estudos COMMODORE 1 e 2, 39 de 201 (19,4%) pacientes que trocaram de eculizumabe ou ravulizumabe para **Piasky®** apresentaram uma reação de hipersensibilidade do Tipo III (relatada como reação mediada por complexos imunes do Tipo III). Um total de 6 pacientes havia trocado duas vezes e, dos 6 pacientes, 2 experimentaram um segundo episódio de reação de hipersensibilidade do Tipo III após interromperem o uso de **Piasky®** e trocaram para ravulizumabe. Um desses pacientes desenvolveu neuropatia axonal de Grau 3, e não se pôde excluir a possibilidade de uma reação de hipersensibilidade do Tipo III; o outro desenvolveu artralgia e mialgia de Grau 2. Esses dois eventos permaneceram não resolvidos na última visita de acompanhamento dos estudos clínicos (a duração dos eventos até o último acompanhamento foi de 313 dias para o evento de neuropatia axonal de Grau 3 e 142 dias para o evento de artralgia e mialgia de Grau 2, respectivamente). Dois outros pacientes que apresentaram erupção cutânea de Grau 3 e artralgia de Grau 3, respectivamente, tiveram reações de hipersensibilidade do tipo III não resolvida na última visita de acompanhamento.

O tempo médio para início da reação de hipersensibilidade do Tipo III em pacientes que trocaram de eculizumabe ou ravulizumabe para **Piasky®** foi de 1,6 semanas (variação: 0,7 – 4,4 semanas), e a duração mediana das reações de hipersensibilidade do Tipo III foi de 1,9 semanas (faixa: 0,4 - 34,1 semanas). A maioria dos eventos foi de Grau 1-2. A reação de hipersensibilidade do Tipo III de Grau 3 ocorreu em 8% dos pacientes que trocaram de eculizumabe ou ravulizumabe para **Piasky®**.

Das 42 reações de hipersensibilidade do Tipo III, 37 (88%) foram resolvidas, incluindo 1 (2,4%) que foi resolvida com a descontinuação de **Piasky®**, 2 (4,8%) que foram resolvidas com a interrupção do **Piasky®**, e 34 (81%) que foram resolvidas sem descontinuação, interrupção ou alteração da dose na terapia com **Piasky®**.

Imunogenicidade

Em dois estudos randomizados de Fase III (COMMODORE 1 e COMMODORE 2) e um estudo de fase III de braço único (COMMODORE 3), o status de AAD foi avaliável em 392 pacientes. Desses 392 pacientes, 118 (30,1%) foram positivos para AAD. Não foram observadas diferenças nas taxas de reações adversas tipicamente associadas à imunogenicidade (como reações relacionadas à infusão, reações no local da injeção ou hipersensibilidade) entre pacientes AAD-positivos e AAD-negativos (vide item “2. Resultados de Eficácia – Imunogenicidade”).

Imunogenicidade levando à perda de exposição e eficácia

Os pacientes podem desenvolver AADs que podem interferir na exposição ao **Piasky®**. Dos 392 pacientes avaliados para o status de AAD, perda parcial ou completa da exposição associada ao surgimento de AAD foi observada em 23 pacientes (5,9%); entre eles, 17 (4,3%) tiveram perda de atividade farmacológica coincidindo com perda de exposição e com perda de eficácia, manifestando-se como perda sustentada do controle da hemólise em 7 pacientes (1,8%).

Em caso de sinais clínicos de perda de eficácia, deve-se buscar avaliação imediata por um profissional de saúde (vide itens “5. Advertências e Precauções” e “3. Características Farmacológicas – Imunogenicidade”).

Infeções com bactérias encapsuladas

Com base em seu mecanismo de ação, o uso de **Piasky**[®] pode potencialmente aumentar o risco de infecções, particularmente infecções causadas por bactérias encapsuladas, incluindo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipos A, C, W, Y e B, e *Haemophilus influenzae* (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Em estudos de Fase III, infecções com bactérias encapsuladas que foram relatadas foram *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* (não especificada de outra forma), *Haemophilus influenzae* e *Neisseria subflava*, a última das quais causou um evento adverso de bacteremia em um paciente.

Polineuropatia Axonal

No COMMODORE 1 e 2, foram relatadas polineuropatia desmielinizante axonal distal de Grau 3 e neuropatia axonal de Grau 3, cada uma em 1 paciente que trocou de outro inibidor de C5 para **Piasky**[®] ou de **Piasky**[®] para outro inibidor de C5. A polineuropatia desmielinizante axonal distal de Grau 3 ocorreu 11 semanas após um paciente trocar de eculizumabe para **Piasky**[®] (com a primeira dose de **Piasky**[®] recebida 12 dias após a última dose do tratamento com eculizumabe) e foi precedida por uma infecção bacteriana do trato respiratório. A neuropatia axonal de Grau 3 ocorreu em um paciente que trocou para o tratamento com ravulizumabe após 6 semanas de tratamento com **Piasky**[®] e recebeu tratamento com ravulizumabe anteriormente antes de trocar para o tratamento com **Piasky**[®] (vide item “5. Advertências e Precauções”). Os eventos associados à neuropatia axonal incluíram COVID-19, sepse e administração de uma fluoroquinolona. Em ambos os casos de neuropatia axonal, uma reação de hipersensibilidade do Tipo III como causa ou contribuinte para a neuropatia axonal não pôde ser excluída. Ambos os casos de neuropatia axonal permaneceram sem solução na última visita de acompanhamento dos estudos clínicos.

População pediátrica

Em 12 pacientes pediátricos com HPN com peso corporal ≥ 40 kg (idade entre 13 e 17 anos) incluídos nos estudos COMMODORE 1, COMMODORE 2 e COMMODORE 3, o perfil de segurança pareceu semelhante ao observado em pacientes adultos com HPN. As reações adversas associadas ao crovalimabe que foram relatadas em pacientes pediátricos com HPN são infecção do trato respiratório superior (16,7%), infecção do trato urinário (16,7%), fadiga (16,7%), febre (16,7%), dor de cabeça (8,3%), reação relacionada à infusão (8,3%) e reação relacionada à injeção (8,3%).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa

10. SUPERDOSE

Em caso de superdosagem, os pacientes devem ser monitorados de perto quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e deve ser instituído tratamento sintomático apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro: 1.0100.0677

Produzido por: Genentech, Inc., South San Francisco, EUA
ou por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Importado e Registrado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 CEP 04730-903 - São Paulo – SP
CNPJ: 33.009.945/0001-23



Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www. Roche .com.br

Solução injetável via subcutânea - VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Solução para diluição para infusão via intravenosa - USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

V.003_Prof



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações relacionadas
15/01/2026	0045778/26-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/09/2023	0991604/23-1	12337 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto NOVO - ANTICORPOS MONOCLONAIS	10/02/2025	NA	VP/VPS	Solução para diluição para infusão via intravenosa ou solução injetável via subcutânea 170 mg/mL
26/01/2026	0079932/26-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/01/2026	0079932/26-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/01/2026	Bula do paciente: -O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula do profissional da saúde: - Resultados de eficácia - Advertências e precauções - Reações adversas	VP/VPS	Solução para diluição para infusão via intravenosa ou solução injetável via subcutânea 170 mg/mL
Não disponível	Não disponível	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de	21/10/2025	1402819/25-1	11961 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 73. Alteração nas condições de	15/06/2026	Bula do paciente: - 5. Onde, como e por quanto tempo posso	VP/VPS	Solução para diluição para infusão via intravenosa ou

		Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído - Moderada		guardar este medicamento? - Armazenamento e manuseio – Folheto Informativo. Bula do profissional da saúde: - 7. Cuidados de armazenamento do medicamento		solução injetável via subcutânea 170 mg/mL
--	--	---	--	--	---	--	---	--	--

* VP = Bulas para o Paciente; VPS = Bulas para o Profissional de Saúde.