

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

<sup>Pi</sup>PIASKY®  
(crovalimab pour injection)  
Solution à 340 mg/2 ml (170 mg/ml) pour injection sous-cutanée  
Solution à 340 mg/2 ml (170 mg/ml) pour perfusion intraveineuse

(Anticorps monoclonal humanisé)

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée  
7070 Mississauga Road  
Mississauga (Ontario) L5N 5M8

Date de l'autorisation initiale :  
4 juin 2025

Date de révision :  
4 juin 2025

Numéro de contrôle : 285444

PIASKY® est une marque déposée de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., utilisée sous licence.

© 2025 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	5
4.3 Reconstitution .....	6
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	8
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>9</b>
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées .....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	12

8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents .....	15
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	16
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	16
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	16
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>16</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	16
9.3	Interactions médicament-comportement .....	17
9.4	Interactions médicament-médicament .....	17
9.5	Interactions médicament-aliment .....	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	17
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	17
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>17</b>
10.1	Mode d'action .....	17
10.2	Pharmacodynamie .....	17
10.3	Pharmacocinétique .....	18
10.4	Immunogénicité .....	19
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>20</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>21</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>22</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>22</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>23</b>
14.1	Études cliniques par indication .....	23
<b>15.</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>26</b>
<b>16.</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>26</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S .....</b>	<b>28</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

PIASKY (crovalimab pour injection) est indiqué pour le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les adultes et les adolescents de 13 ans et plus pesant au moins 40 kg.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (13 à < 18 ans pesant ≥ 40 kg) :** D'après les données revues par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de PIASKY ont été établies chez les adolescents (poids corporel ≥ 40 kg) pour le traitement de l'HPN (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, 7.1.3 Enfants et **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**).

**Enfants (< 13 ans ou pesant < 40 kg) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les enfants de moins de 13 ans et les adolescents pesant moins de 40 kg.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** PIASKY peut être administré aux patients atteints d'HPN qui sont âgés de 65 ans ou plus (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, 7.1.4 Personnes âgées et **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de PIASKY est contre-indiquée chez les patients qui :

- ont une hypersensibilité avérée (réaction allergique) au crovalimab ou à l'un des excipients (voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT);
- sont atteints d'une infection à *Neisseria meningitidis* non résolue.

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

**Des cas d'infection/de septicémie à méningocoque grave, voire fatale, ont été signalés chez des patients qui suivaient un traitement par un inhibiteur du complément. Il s'agit là d'un effet de classe bien établi. Les infections à méningocoque qui ne sont pas décelées et traitées rapidement peuvent mettre la vie en danger ou même entraîner la mort en peu de temps (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

- **Il faut suivre les dernières recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) en matière de vaccination antiméningococcique chez les patients qui ont un déficit en l'une des protéines du complément.**
- **Tous les patients doivent avoir reçu un vaccin antiméningococcique avant ou lors de l'instauration d'un traitement par PIASKY. Si un traitement par PIASKY est instauré chez un patient non vacciné, il devra se faire vacciner dans les plus brefs délais et recevoir dès le début du traitement par PIASKY une antibioprofylaxie appropriée qui**

prendra fin 2 semaines après la vaccination (voir aussi Infection à méningocoque à la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

- Il faut surveiller les patients en vue de déceler les premiers signes d'infection à méningocoque, et instaurer immédiatement un traitement si l'on vient à soupçonner une telle infection.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Le traitement par PIASKY doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement des troubles hématologiques.

Il existe un programme d'assistance aux patients destiné à aider les patients sous PIASKY à utiliser ce médicament.

Après avoir été formé à la technique d'injection sous-cutanée, le patient ou son soignant peut effectuer les injections de PIASKY sans supervision, si un professionnel de la santé compétent juge cette façon de faire appropriée.

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Le schéma posologique recommandé consiste en une dose d'attaque administrée par perfusion intraveineuse (IV) (le 1<sup>er</sup> jour), suivie de 4 autres doses d'attaques hebdomadaires administrées par injection sous-cutanée (SC) (les 2<sup>e</sup>, 8<sup>e</sup>, 15<sup>e</sup> et 22<sup>e</sup> jour). Les doses d'entretien sont administrées toutes les 4 semaines par injection SC à partir du 29<sup>e</sup> jour. Les doses à administrer sont établies en fonction du poids corporel du patient, comme l'indique le Tableau 1.

En cas de substitution de PIASKY à un autre inhibiteur du complément, l'administration de la première dose d'attaque IV doit être effectuée au moment où était prévue celle de la prochaine dose de l'ancien inhibiteur du complément. Les autres doses d'attaque et les doses d'entretien de PIASKY sont administrées par voie sous-cutanée suivant le calendrier indiqué dans le Tableau 1.

**Tableau 1 – Schéma d'administration de PIASKY selon le poids corporel**

Poids corporel	≥ 40 kg à < 100 kg	≥ 100 kg
<b>Doses d'attaque</b>		
1 <sup>er</sup> jour	1 000 mg (IV)	1 500 mg (IV)
2 <sup>e</sup> , 8 <sup>e</sup> , 15 <sup>e</sup> et 22 <sup>e</sup> jours	340 mg (SC)	340 mg (SC)
<b>Dose d'entretien</b>		
29 <sup>e</sup> jour, puis T4S <sup>a</sup>	680 mg (SC)	1 020 mg (SC)

IV = intraveineux; SC = sous-cutané; kg = kilogrammes

<sup>a</sup> T4S = toutes les 4 semaines

À l'occasion, il est possible d'administrer une dose dans les 2 jours qui précèdent ou qui suivent la date prévue (sauf dans le cas des deux premières doses prévues respectivement le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>e</sup> jour), mais la

dose suivante devra être administrée selon le calendrier initial.

Il faudra modifier la dose d'entretien si le poids corporel du patient change de 10 % ou plus pendant le traitement pour se maintenir à une valeur supérieure ou inférieure à 100 kg (voir la posologie recommandée au Tableau 1).

Il est possible de ralentir, voire d'interrompre, la perfusion de PIASKY en cas de réaction à celle-ci. En cas de réaction d'hypersensibilité grave, il faut l'arrêter immédiatement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

#### Utilisation chez les enfants

Il n'y a pas lieu d'ajuster la dose de PIASKY chez les enfants et les adolescents âgés de 13 ans et plus qui pèsent  $\geq 40$  kg. L'innocuité et l'efficacité de PIASKY n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de 13 ans et moins qui pèsent  $< 40$  kg (voir 7.1.3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants et 10.3 Pharmacocinétique, Enfants et adolescents).

#### Utilisation chez les personnes âgées

Il n'y a pas lieu d'ajuster la dose de PIASKY chez les patients âgés de  $\geq 65$  ans (voir 7.1.4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées et 10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées).

#### Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale et 10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale).

#### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. PIASKY n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique et 10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique).

### **4.3 Reconstitution**

#### Administration intraveineuse (dose d'attaque du 1<sup>er</sup> jour)

La solution PIASKY doit être préparée par un professionnel de la santé pour l'administration IV selon une technique aseptique appropriée.

La solution PIASKY doit être diluée et administrée par un professionnel de la santé par perfusion IV pendant 60 minutes  $\pm$  10 minutes (1 000 mg) ou pendant 90 minutes  $\pm$  10 minutes (1 500 mg). Elle ne doit pas être administrée par voie IV rapide ou par bolus IV.

La solution PIASKY doit être diluée dans une solution de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9 % (p/v) avant administration. Il faut utiliser un ensemble de perfusion muni d'un filtre intégré (pores de 0,2  $\mu$ m) pour l'administration.

Il faut utiliser un ensemble de perfusion réservé à ce médicament pour l'administration IV.

#### Dilution

1. Prélever le volume de solution PIASKY nécessaire de la fiole (voir Tableau 2) au moyen d'une seringue stérile et le diluer dans le sac pour perfusion. Il faut plus d'une fiole pour atteindre le

volume de PIASKY à ajouter dans le sac pour perfusion. Jeter toute portion inutilisée qui reste dans la fiole.

La concentration de la solution PIASKY diluée dans le NaCl à 0,9 % contenu dans le sac pour perfusion doit être comprise entre 4 et 15 mg/ml (concentration finale après dilution).

Un sac pour perfusion IV ayant un volume de 100 ou 250 ml peut être utilisé.

**Tableau 2 – Exemple de détermination de la dose**

Dose (mg)	Concentration dans le sac après dilution (mg/ml)	Volume de PIASKY dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % <sup>a</sup> (ml)	Volume du sac pour perfusion (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

<sup>a</sup> Chaque fiole de 340 mg a un volume de remplissage nominal de 2,0 ml.

2. Mélanger doucement le contenu du sac pour perfusion en le renversant lentement. Ne pas agiter.
3. Vérifier que le sac pour perfusion ne contient pas de particules; le jeter s'il en contient.
4. Rincer la tubulure afin d'administrer toute la dose au patient.

Il ne faut pas utiliser d'autres diluants qu'une solution de NaCl à 0,9 % pour diluer PIASKY, puisque leur utilisation n'a pas été évaluée.

#### **4.4 Administration**

Chaque fiole de PIASKY est à usage unique.

PIASKY se présente sous la forme d'une solution stérile sans agent de conservation qui n'est pas diluée pour les injections sous-cutanées, mais qui doit être diluée pour les perfusions intraveineuses.

Il faut inspecter visuellement la solution PIASKY pour s'assurer de l'absence de particules ou d'une coloration anormale avant l'administration. La solution PIASKY est limpide ou très opaque et presque incolore ou brunâtre tirant sur le jaune. Il faut la jeter si elle est trouble, si elle a changé de couleur ou si elle contient des particules.

PIASKY s'administre par perfusion intraveineuse (1<sup>re</sup> dose) et par injection sous-cutanée (doses subséquentes). Pour obtenir les instructions sur la perfusion intraveineuse, voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution.

Le mode d'emploi de PIASKY renferme des directives détaillées sur l'administration sous-cutanée de ce médicament (voir RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S).

### Administration sous-cutanée

La solution PIASKY ne doit pas être diluée lorsqu'elle est administrée par injection sous-cutanée. Elle doit être préparée dans des conditions d'asepsie appropriées. Il est recommandé d'injecter PIASKY dans l'abdomen. Il faut faire une rotation des points d'injection en changeant de point à chaque injection dans l'abdomen. Il ne faut jamais faire les injections dans des grains de beauté, des cicatrices, ni dans des endroits où la peau est sensible, couverte d'une ecchymose (un « bleu »), rouge, dure ou contusionnée.

PIASKY ne doit pas être dilué. Une seringue, une aiguille de transfert et une aiguille à injection sont nécessaires pour prélever la solution PIASKY dans la fiole et l'injecter par voie sous-cutanée.

Un volume de 2 ml de PIASKY, soit 340 mg, est administré lors de chaque injection. Il faut utiliser une seringue de 2 ou 3 ml pour chaque injection. Pour administrer une dose de 680 mg, il faut faire 2 injections consécutives de 340 mg, et pour une dose de 1020 mg, il faut en faire 3.

#### *Seringue de 2 ou 3 ml*

Critères : seringue transparente en polypropylène ou en polycarbonate avec embout Luer-Lock (s'il n'y en a pas sur place, il est possible d'utiliser une seringue avec embout Luer-Slip), stérile, à usage unique, sans latex et non pyrogène.

#### *Aiguille de transfert*

Critères : aiguille en acier inoxydable, stérile, de calibre 18 G de préférence, munie d'un biseau à environ 45 degrés pour réduire le risque de piqûre accidentelle, ou aiguille standard de calibre 21 G à usage unique, sans latex et non pyrogène. Il est recommandé d'employer une aiguille de transfert sans filtre.

#### *Aiguille à injection*

Critères : aiguille hypodermique en acier inoxydable, stérile, de calibre 25 G, 26 G ou 27 G, de 3/8 à 1/2 po (9 à 13 mm) de long, à usage unique, sans latex et non pyrogène, et munie d'un dispositif de protection, de préférence.

### **4.5 Dose oubliée**

Si la dose prévue ou une partie de la dose prévue de PIASKY est oubliée, il faut administrer la dose manquante ou le reste de la dose le plus tôt possible avant la date d'administration prévue de la dose suivante. La dose suivante, elle, devra être administrée au moment prévu. Ne pas administrer 2 doses (ou une dose supérieure à la dose prescrite) le même jour pour compenser un oubli.

## **5 SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage de PIASKY n'a été signalé pendant les études cliniques menées chez l'humain.

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse; injection sous-cutanée	Solution pour injection/perfusion  340 mg (170 mg/ml)	Acide L-aspartique Chlorhydrate de L-arginine Eau pour injection L-histidine Poloxamère 188

PIASKY se présente sous la forme d'une solution stérile limpide ou très opaque et presque incolore ou brunâtre tirant sur le jaune, et il est fourni dans une fiole en verre à usage unique qui contient 2 ml de solution. Chaque fiole renferme 340 mg de crovalimab (170 mg/ml).

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

### Généralités

Afin d'améliorer la traçabilité des agents biologiques, la marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement consignés (ou indiqués) dans le dossier du patient.

### Infection à méningocoque

Compte tenu du mode d'action de PIASKY, l'utilisation de ce médicament peut accroître la vulnérabilité aux infections à méningocoque (septicémie et/ou méningite). Des cas d'infection/de septicémie à méningocoque grave, voire fatale, ont été signalés chez des patients qui suivaient un traitement par un inhibiteur du complément. Il s'agit là d'un effet de classe bien établi.

Les infections à méningocoque qui ne sont pas décelées et traitées rapidement peuvent mettre la vie en danger ou même entraîner la mort en peu de temps. Pour réduire le risque d'infection, tous les patients doivent recevoir un vaccin au moins 2 semaines avant l'administration de la première dose de PIASKY et demeurer à jour en ce qui concerne la vaccination, conformément aux lignes directrices actuelles du CCNI. Si un traitement par PIASKY est instauré chez un patient non vacciné, il devra se faire vacciner dans les plus brefs délais et recevoir dès le début du traitement par PIASKY une antibioprophylaxie appropriée qui prendra fin 2 semaines après la vaccination.

Il se peut que la vaccination ne soit pas suffisante pour prévenir les infections à méningocoque pendant le traitement par PIASKY. Il faut tenir compte de la pratique clinique canadienne relative à l'utilisation prophylactique des antibiotiques. Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler les premiers signes d'infection à méningocoque, être évalués immédiatement si une infection est soupçonnée, et recevoir une antibiothérapie appropriée, s'il y a lieu. Il faut les informer de ces signes et symptômes d'infection et les avertir d'obtenir des soins médicaux immédiatement. Les médecins doivent discuter avec eux des bienfaits et des risques associés au traitement par PIASKY et leur remettre le guide et la fiche d'information destinés aux patients.

### Autres infections graves (mises à part les infections à méningocoque)

Compte tenu du mode d'action de PIASKY, la prudence est de mise lorsqu'un traitement par ce médicament est administré aux patients qui ont une infection généralisée active. Ces patients peuvent être plus vulnérables que les autres aux infections, en particulier celles causées par les espèces du genre *Neisseria* (autre que *Neisseria meningitidis*) ou d'autres bactéries encapsulées. Ils doivent recevoir les vaccins destinés à prévenir les infections à *Streptococcus pneumoniae* et à *Hæmophilus influenzae* de type b (Hib) conformément aux lignes directrices canadiennes de pratique clinique en vigueur.

Si un traitement par PIASKY est instauré chez un patient non vacciné, il devra se faire vacciner dans les plus brefs délais et recevoir dès le début du traitement par PIASKY une antibioprophylaxie appropriée qui prendra fin 2 semaines après la vaccination ou conformément au traitement de référence local, selon la plus longue de ces éventualités.

Si un traitement par PIASKY est administré à un patient aux prises avec une infection généralisée active, il faut surveiller ce dernier de près en vue de déceler le moindre signe ou symptôme d'aggravation de l'infection.

### Vaccination

La vaccination peut activer encore plus le complément, à tel point que les patients qui sont atteints d'une maladie médiée par le complément, telle que l'HPN, peuvent observer une aggravation passagère de leur maladie sous-jacente, notamment une hémolyse. Par conséquent, une surveillance étroite des symptômes de la maladie s'impose après la vaccination recommandée.

### Hémolyse grave après l'abandon du traitement chez les patients atteints d'HPN

En cas d'abandon du traitement par PIASKY, les patients qui ne passent pas à un autre traitement contre l'HPN doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler d'éventuels signes ou symptômes d'hémolyse intravasculaire grave. Cette dernière est mise en évidence par une élévation du taux de lactate déshydrogénase (LDH) associée à une diminution soudaine du taux d'hémoglobine, ou par la réapparition des symptômes suivants : fatigue, hémoglobinurie, douleur abdominale, essoufflement (dyspnée), effet indésirable vasculaire majeur (notamment thrombose), dysphagie ou dysfonction érectile. Si un patient arrête son traitement par PIASKY et ne passe pas à un autre traitement contre l'HPN, il faut surveiller le patient pendant au moins 16 semaines pour déceler une hémolyse et d'autres réactions.

## **Système immunitaire**

### Réactions à complexes immuns de type III

La formation de complexes immuns peut se produire chez les patients qui passent d'un autre inhibiteur de C5 (p. ex. l'éculizumab ou le ravulizumab) à PIASKY ou de PIASKY à un autre inhibiteur de C5 se liant à des épitopes différents de la protéine C5 (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Il ne devrait pas y avoir de risque de réaction à complexes immuns de type III dans les cas où il n'y a pas d'antécédents de traitement par un inhibiteur de C5 et ceux où le précédent inhibiteur de C5 a été éliminé de l'organisme (c.-à-d. qu'il s'est écoulé l'équivalent d'au moins 5,5 demi-vies depuis l'administration de la dernière dose de cet inhibiteur).

Des réactions à complexes immuns de type III ont été signalées dans le cadre des études cliniques sur PIASKY (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques).

Les signes et les symptômes d'une réaction à complexes immuns de type III observés dans les études cliniques étaient l'arthralgie, entre autres affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif, l'éruption cutanée, entre autres affections de la peau et du tissu sous-cutané, la pyrexie, l'asthénie/la fatigue, les troubles gastro-intestinaux, les céphalées et la neuropathie axonale. Les réactions à complexes immuns de type III peuvent aussi se manifester par des anomalies rénales, mais il n'y en a pas eu pendant les études cliniques.

Compte tenu du temps écoulé avant l'apparition des réactions à complexes immuns de type III observées dans les études cliniques, il est recommandé de surveiller les patients pendant au moins les 30 jours qui suivent le passage d'un autre inhibiteur de C5 (p. ex. l'éculizumab ou le ravulizumab) à PIASKY (ou vice versa) en vue de déceler le moindre symptôme de réactions à complexes immuns de type III. Pour le traitement de ces réactions, il faut administrer des traitements symptomatiques conformément à la pratique clinique standard.

#### Réactions à la perfusion et à l'injection

L'administration de PIASKY peut entraîner des réactions à la perfusion ou des réactions générales à l'injection, selon la voie d'administration utilisée. Il peut s'agir de réactions allergiques ou de réactions d'hypersensibilité (notamment l'anaphylaxie), mais aussi de divers symptômes, comme les céphalées ou la myalgie. En cas d'apparition de symptômes de réaction allergique grave, le patient/le soignant doit consulter un médecin immédiatement, et un traitement approprié doit être administré.

En cas de réaction d'hypersensibilité grave (y compris l'anaphylaxie), il faut cesser définitivement le traitement par PIASKY (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

#### Immunogénicité à l'origine d'une perte d'exposition et d'efficacité

Le traitement par PIASKY peut déclencher la formation d'anticorps anti-médicament (AAM) susceptibles de nuire à l'exposition à ce médicament (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques). Plus précisément, la formation d'AAM peut entraîner une perte d'exposition à PIASKY, qui peut aboutir à une perte d'efficacité de ce médicament, comme on l'a observé chez des patients qui ont reçu PIASKY dans les études cliniques (voir 10.4 Immunogénicité). Il faut surveiller les patients à la recherche de signes cliniques de perte d'exposition et de perte d'efficacité, tels qu'une hémolyse intravasculaire grave, et il faut les avertir de consulter immédiatement un médecin en cas de signes d'aggravation de l'HPN.

#### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

Les femmes fertiles à qui l'on prescrit PIASKY doivent être avisées de communiquer avec leur médecin si elles ont l'intention de concevoir ou pensent être enceintes (voir 7.1.1 Femmes enceintes).

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

Aucune étude clinique n'a été réalisée sur PIASKY chez la femme enceinte. Par conséquent, PIASKY n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Dans une étude approfondie sur le développement prénatal et postnatal chez des femelles macaques de Buffon gravides, aucun effet indésirable n'a été observé lorsque le crovalimab a été administré pendant leur gestation à des doses associées à un taux d'exposition 14 fois supérieur à celui observé chez l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain d'après la surface sous la courbe (SSC). Le crovalimab a été décelé dans le sérum des petits le 181<sup>e</sup> jour après la mise bas, et une augmentation

de la concentration de C5 et une diminution du taux de CH50 ont été observées jusqu'au 70<sup>e</sup> ou 119<sup>e</sup> jour après la mise bas chez les mâles et les femelles, respectivement (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

Aucune étude n'a été menée dans le but d'évaluer l'effet de PIASKY sur la production de lait ou sa présence dans le lait maternel. On ignore si PIASKY passe dans le lait maternel humain. Le crovalimab a été décelé dans le sérum des petits jusqu'au 181<sup>e</sup> jour après la mise bas dans une étude approfondie sur le développement prénatal et postnatal chez des macaques de Buffon. La présence de crovalimab dans le lait maternel n'a pas été évaluée. Par conséquent, l'exposition des nourrissons par le lait maternel ne peut pas être exclue (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Le risque pour le nouveau-né ou le nourrisson ne peut pas être exclu. La décision de renoncer à l'allaitement ou de mettre fin au traitement par PIASKY doit tenir compte à la fois du bienfait de l'allaitement pour l'enfant et du bienfait du traitement pour la femme.

### **7.1.3 Enfants**

L'innocuité et l'efficacité de PIASKY ont été établies chez des enfants et des adolescents âgés de 13 ans et plus pesant  $\geq 40$  kg. L'utilisation de PIASKY chez cette population est étayée par des données probantes issues d'études cliniques sur l'HPN menées chez l'adulte et par des données additionnelles sur le profil pharmacocinétique, le profil pharmacodynamique, l'efficacité et l'innocuité chez des enfants et des adolescents âgés de 13 ans à moins de 18 ans pesant  $\geq 40$  kg (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES et 10.3 Pharmacocinétique, Enfants).

L'innocuité et l'efficacité de PIASKY n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 13 ans qui pèsent  $< 40$  kg.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Quarante-six patients âgés de 65 ans et plus ont été exposés à PIASKY dans des études cliniques sur l'HPN. Bien qu'aucune différence liée à l'âge n'ait été observée dans ces études, le nombre de patients de 65 ans ou plus n'était pas suffisant pour permettre d'établir si la réponse au traitement de ces derniers était comparable à celle des patients plus jeunes (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents étaient la réaction à complexes immuns de type III (18,9 %) chez les patients qui sont passés d'un traitement par un autre inhibiteur de C5 à PIASKY, l'infection des voies respiratoires supérieures (18,6 %), la pyrexie (13,5 %), les céphalées (10,9 %) et une réaction à la perfusion (10,2 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient la réaction à complexes immuns de type III (4,0 %) chez les patients qui sont passés d'un traitement par un autre inhibiteur de C5 à PIASKY et la pneumonie (1,5 %).

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée

dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

L'innocuité de PIASKY chez les patients atteints d'une HPN a été évaluée dans le cadre d'une étude de non-infériorité de phase III (étude COMMODORE 2 ou BO42162) et a été corroborée par les données cliniques probantes issues de deux autres études de phase III (études COMMODORE 3 ou YO42311 et étude COMMODORE 1 ou BO42161) et d'une étude de phase I/II (étude COMPOSER ou BP39144).

L'étude COMMODORE 2 (BO42162) était une étude clinique de phase III, ouverte, multicentrique et internationale, avec répartition aléatoire et contrôlée par un traitement actif, qui a été menée auprès de 210 patients atteints d'HPN qui n'avaient jamais reçu d'inhibiteur du complément, y compris 8 enfants ou adolescents.

L'étude COMMODORE 3 (YO42311) était une étude de phase III multicentrique qui comportait un seul groupe de traitement formé de 51 patients chinois atteints d'HPN qui n'avaient jamais reçu d'inhibiteur du complément, y compris 3 enfants ou adolescents.

L'étude COMMODORE 1 (BO42161) était une étude clinique de phase III, ouverte, multicentrique et internationale, avec répartition aléatoire, qui a été menée auprès de 127 patients atteints d'HPN qui avaient déjà reçu un inhibiteur du complément, y compris 1 enfant ou adolescent.

Selon une analyse des données groupées de 393 participants aux 3 études COMMODORE, la durée médiane du traitement par PIASKY était de 60,4 semaines (min.-max. : 0,1–136,4 semaines).

Sont répertoriés dans le tableau 4 les effets indésirables au médicament qui ont été signalés pendant l'utilisation de PIASKY, selon une analyse des données d'innocuité groupées des études COMMODORE 2, COMMODORE 3 et COMMODORE 1. Les effets indésirables au médicament sont présentés dans ce tableau selon la classification par discipline médicale du MedDRA.

**Tableau 4 – Résumé des données groupées des études COMMODORE 2 (BO42162), COMMODORE 3 (YO42311) et COMMODORE 1 (BO42161) sur les effets indésirables du médicament survenus chez ≥ 5 % des patients sous PIASKY<sup>a</sup>**

<b>Effet indésirable du médicament (MedDRA)</b>	<b>PIASKY</b> N = 393 [n (%)]
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>	
Pyrexie	53 (13,5 %)
Fatigue	22 (5,6 %)
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Réaction à complexes immuns de type III <sup>b</sup>	38 (18,9 %) <sup>b</sup>
<b>Infections et infestations</b>	
Infection des voies respiratoires supérieures	73 (18,6 %)
Infection des voies urinaires	34 (8,7 %)
Rhinopharyngite	20 (5,1 %)
<b>Lésions, empoisonnement et complications d'interventions</b>	
Réaction à la perfusion	40 (10,2 %)
Réaction à l'injection	31 (7,9 %)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	
Arthralgie	23 (5,9 %)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Diarrhée	26 (6,6 %)
<b>Affections du système nerveux</b>	
Céphalées	43 (10,9 %)

<sup>a</sup> Ce tableau présente par terme préférentiel les réactions indésirables au médicament.

<sup>b</sup> Les réactions à complexes immuns de type III n'ont été observées que chez les patients qui sont passés d'un autre inhibiteur de C5 à PIASKY ou de PIASKY à un autre inhibiteur de C5. La fréquence des réactions à complexes immuns de type III est signalée pour un sous-groupe de patients (N = 201) qui sont passés d'un traitement par un autre inhibiteur de C5 à PIASKY; les taux d'incidence ont été calculés en utilisant le nombre de ces patients (N = 201) comme dénominateur.

### Réactions à complexes immuns de type III

Dans le cadre des études COMMODORE 1 et COMMODORE 2, 39 (19,4 %) des 201 patients qui étaient passés de l'éculizumab ou du ravulizumab à PIASKY ont eu une réaction à complexes immuns de type III. Sur ces 39 patients, il y en a 2 qui ont eu une seconde réaction de ce type après avoir cessé le traitement par PIASKY et être passés au ravulizumab. Les signes et les symptômes qui ont été signalés le plus souvent étaient l'arthralgie et l'éruption cutanée; d'autres symptômes signalés comprenaient la pyrexie, les céphalées, la myalgie, la douleur abdominale, l'asthénie/la fatigue et la neuropathie axonale. Aucune manifestation rénale de ces réactions à complexes immuns de type III n'a été rapportée.

Le temps médian écoulé avant le déclenchement d'une réaction à complexes immuns de type III chez les patients qui sont passés d'un traitement par l'éculizumab ou le ravulizumab à PIASKY était de 1,6 semaine (min.-max. : 0,7–4,4 semaines), et la durée médiane d'une telle réaction, de 1,7 semaine (min.-max. : 0,4–34,1 semaines). La majorité des réactions à complexes immuns de type III étaient de grade 1 ou 2 et se sont résorbées sans qu'il faille apporter le moindre changement au traitement à l'étude par PIASKY.

Dans l'étude COMPOSER, sur les 26 patients qui sont passés de l'éculizumab à PIASKY, il y en a 2 qui ont signalé en tout 2 effets indésirables classés parmi les réactions à complexes immuns de type III. Ces effets étaient légers/modérés et sans gravité. Un autre patient a eu une légère réaction à complexes immuns de type III après avoir cessé le traitement par PIASKY pour passer à un autre inhibiteur de C5.

La prise en charge des patients qui ont des réactions à complexes immuns de type III est décrite à la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire.

### Réactions à la perfusion et à l'injection

Dans les trois études COMMODORE, 40 (10,2 %) des 393 patients qui ont été traités par PIASKY ont présenté une réaction à la perfusion, et 31 (7,9 %) des 393 patients ont présenté une réaction à l'injection.

Toutes les réactions à l'injection et à la perfusion étaient de grade 1 ou 2.

### Infections

Des infections ont été signalées chez 254 (64,6 %) des 393 patients traités par PIASKY. Des infections graves ont été signalées chez 9,7 % des patients. Les réactions indésirables infectieuses qui sont survenues chez  $\geq 5$  % des patients ont été l'infection des voies respiratoires supérieures (18,6 %), l'infection des voies urinaires (8,7 %) et la rhinopharyngite (5,1 %). La majorité des effets étaient de grade 1 ou 2.

Dans les trois études COMMODORE, il n'y a eu aucun cas d'infection à méningocoque chez les patients atteints d'HPN.

### Étude COMPOSER

L'étude COMPOSER (BP39144) était une étude de phase I/II menée auprès de 44 patients atteints d'HPN qui n'avaient jamais reçu d'inhibiteur du complément ou qui avaient déjà suivi un traitement par l'éculizumab. Dans cette étude, la durée médiane du traitement était de 3,0 ans (min.-max. : 0,4–4,4 ans). Les données sur l'innocuité semblent indiquer que le profil d'innocuité de PIASKY dans l'étude COMPOSER concorde avec celui observé dans les études COMMODORE.

#### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents**

Au cours du programme d'études cliniques sur l'HPN, onze enfants ou adolescents atteints d'HPN (9 d'entre eux n'avaient jamais reçu de traitement et les 2 autres sont passés d'un autre inhibiteur de C5 à PIASKY) ont reçu PIASKY. Selon les données d'innocuité limitées, le profil d'innocuité de PIASKY observé chez les enfants et les adolescents semble concorder avec celui observé chez les adultes.

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Voici la liste des effets indésirables au médicament signalés chez < 5 % des patients qui ont reçu PIASKY :

*Infections et infestations* : pyélonéphrite (0,5 %), infection des voies respiratoires (2,0 %), bactériémie (0,3 %), sepsie (0,5 %), choc septique (0,3 %), pneumonie (2,0 %)

*Affections du système immunitaire* : hypersensibilité (1,3 %)

### 8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

#### Données d'étude clinique

**Tableau 5 – Passage des valeurs initiales à des valeurs anormales de grade 3 ou plus dans la population totale traitée par PIASKY survenues chez ≥ 2 % des patients (N = 393)<sup>a</sup>**

Paramètre	Valeur de grade 0/normale à valeur de grade 3 ou plus [n (%)]
Hausse de la numération absolue des lymphocytes	14 (3,6 %)
Baisse de la numération absolue des lymphocytes	36 (9,2 %)
Baisse de la numération absolue totale des neutrophiles	46 (11,7 %)
Baisse de la numération totale des leucocytes	15 (3,8 %)
Hausse de la SGPT (ALT)	17 (4,3 %)

ALT = alanine transaminase; SGPT = sérum glutamopyruvique transaminase

<sup>a</sup> Pires valeurs observées en cours d'étude chez les patients présentant des valeurs initiales normales

Grades CTCAE : hausse de la numération des lymphocytes (grade 3 – > 20 000/mm<sup>3</sup>)

Baisse de la numération des lymphocytes (grade 3 – < 0,5–0,2 x 10e9/l [ou < 500–200 mm<sup>3</sup>]; grade 4 – < 0,2 x 10e9/l [ou < 200/mm<sup>3</sup>]); baisse de la numération des neutrophiles (grade 3 – < 1,0–0,5 x 10e9/l [ou < 1 000–500/mm<sup>3</sup>]; grade 4 – < 0,5 x 10e9/l [ou < 500/mm<sup>3</sup>]); baisse de la numération totale des leucocytes (Grade 3 – < 2,0–1,0 x 10e9/l [ou < 2 000–1 000/mm<sup>3</sup>]; grade 4 – < 1,0 x 10e9/l [ou < 1 000/mm<sup>3</sup>]); hausse de l'ALT (grade 3 – > 5,0–20,0 x LSN si la valeur initiale était normale; > 5,0–20,0 x valeur initiale si elle était anormale; grade 4 – > 20,0 x LSN si la valeur initiale était normale; > 20,0 x valeur initiale si elle était anormale); hausse de la bilirubine (grade 3 – > 3,0–10,0 x LSN si la valeur initiale était normale; > 3,0–10,0 x valeur initiale si elle était anormale; grade 4 – > 10,0 x LSN si la valeur initiale était normale; > 10,0 x valeur initiale si elle était anormale)

### 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Sans objet

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude clinique n'a été consacrée à l'évaluation des interactions médicament-médicament entre

PIASKY et d'autres médicaments.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction médicament-comportement n'a été recensée à ce jour.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

En principe, PIASKY ne devrait pas avoir d'interactions pharmacocinétiques avec les médicaments qui agissent sur les isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) intervenant dans le métabolisme des médicaments, puisque les immunoglobulines G (IgG) et les petites molécules n'empruntent pas les mêmes voies d'élimination.

PIASKY et les autres inhibiteurs de C5 ne se lient pas aux mêmes épitopes sur cette protéine, ce qui peut entraîner la formation de complexes médicament-cible-médicament (CMCM) lorsque les patients passent d'un autre inhibiteur de C5 à PIASKY ou vice versa. Ces CMCM peuvent comprendre plus d'une protéine C5 liée d'une part à PIASKY et d'autre part à l'autre inhibiteur de C5 et devraient être éliminés en l'espace de 8 semaines environ, ou plus longtemps. Chez certains patients, la formation de ces complexes peut entraîner des réactions à complexes immuns de type III. (Voir **Error! Reference source not found.** MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire et section **Error! Reference source not found.** Effets indésirables observés au cours des études cliniques).

Chez les patients qui passent d'un autre inhibiteur de C5 à PIASKY, on observe une augmentation passagère de la clairance attribuable à la formation des CMCM, qui peut accélérer l'élimination de PIASKY. Mais cette augmentation passagère de la clairance n'a pas de portée clinique et n'a pas nécessité d'ajustement posologique chez les patients qui sont passés d'un autre inhibiteur de C5 à PIASKY.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les examens de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

PIASKY est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1) qui, en se liant de manière spécifique et avec une grande affinité au composant 5 (C5) du système du complément inhibe le clivage de celui-ci en C5a et en C5b et empêche ainsi la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM). En somme, PIASKY inhibe l'activité de la voie terminale du complément. Chez les patients atteints d'HPN, PIASKY inhibe l'hémolyse intravasculaire médiée par le complément. **Pharmacodynamie**

Dans les études cliniques menées auprès de patients atteints d'HPN, une inhibition de l'activité de la voie terminale du complément, dépendante de la concentration, a été observée après le traitement par PIASKY. L'activité de la voie terminale du complément (taux de complément hémolytique total, ou

CH50, mesuré au moyen du *Liposome Immunoassay* [LIA]) a été inhibée immédiatement à la fin de la perfusion initiale de PIASKY, et cette inhibition a persisté tout au long du traitement. De même, la concentration moyenne de C5 libre a diminué (< 0,0001 g/l) par rapport au départ et est demeurée faible pendant toute la période de traitement.

### 10.3 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique de PIASKY a été caractérisé au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population utilisant un ensemble de données groupées comprenant les patients qui n'avaient jamais reçu de traitement et les patients qui étaient passés d'un autre inhibiteur de C5 à PIASKY (Tableau 6).

À la suite de l'administration de la dose et du schéma thérapeutique recommandés de PIASKY chez les patients atteints d'HPN, les concentrations sériques ont dépassé le seuil cible pour une inhibition totale de la voie terminale du complément (environ 100 µg/ml) après la première dose d'attaque et pendant toute la période de traitement. L'état d'équilibre a été atteint à peu près 12 semaines après l'administration de la première dose. À l'état d'équilibre, le taux d'exposition était le même chez les patients qui n'ont jamais reçu de traitement et chez ceux qui sont passés d'un autre inhibiteur de C5 à PIASKY.

**Tableau 6 – Résumé statistique (moyenne géométrique et CV en %) des paramètres pharmacocinétiques de PIASKY chez les sujets atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne – études cliniques de phase III BO42161, BO42162 et YO42311**

Poids corporel des patients	Type de patient	N	C <sub>min, état d'équilibre</sub> (µg/ml)	C <sub>max, état d'équilibre</sub> (µg/ml)	SSC <sub>τ, éé</sub> (µg/ml·jours)
≥ 40 kg – < 100 kg	Atteints d'HPN jamais traités	187	223 (37,7 %)	286 (34,4 %)	7323 (35,4 %)
	Atteints d'HPN ayant changé de traitement	174	204 (47,5 %)	261 (44,8 %)	6680 (45,5 %)
≥ 100 kg	Atteints d'HPN jamais traités	5	164 (40,9 %)	211 (27,3 %)	5388 (31,9 %)
	Atteints d'HPN ayant changé de traitement	11	216 (33,9 %)	284 (33,1 %)	7175 (33,0 %)

### Absorption

La constante de vitesse d'absorption a été estimée à 0,126 j<sup>-1</sup> [intervalle de confiance {IC} à 90 % : 0,105–0,176]. Après administration SC, la biodisponibilité du crovalimab a été estimée à 83,0 % [IC à 90 % : 69,6–92,0].

## Distribution

Le volume de distribution central a été estimé à 3,23 l [IC à 90 % : 3,16–3,29], et le volume de distribution périphérique, à 2,32 l [IC à 90 % : 2,02–2,67]. La clairance intercompartimentale était de 0,168 l/j [IC à 90 % : 0,138–0,221].

## Métabolisme

Aucune des études effectuées ne portait directement sur le métabolisme de PIASKY. Comme les autres anticorps de type IgG, PIASKY devrait être principalement catabolisé par protéolyse lysosomale puis éliminé ou réutilisé par l'organisme.

## Élimination

La clairance a été estimée à 0,0791 l/j [IC à 90 % : 0,0678–0,0872]. La demi-vie terminale a été estimée à 53,1 j [IC à 90 % : 47,7–58,6]; elle est donc plus longue que celle d'autres anticorps humanisés de type IgG. Cette longue demi-vie cadre avec les propriétés de recyclage de PIASKY.

## Populations particulières et états pathologiques

Après la prise en compte du poids corporel, les analyses pharmacocinétiques de populations menées chez les patients atteints d'HPN ont révélé que l'âge (13 à 85 ans), le sexe et la race (race blanche, noire et asiatique) n'influaient pas de manière significative sur le profil pharmacocinétique de PIASKY.

- **Enfants et adolescents**

Les données obtenues auprès d'adolescents (âgés de 13 à 17 ans) dans les études cliniques sur l'HPN indiquent que le taux d'exposition à PIASKY observé chez les enfants et les adolescents âgés de 13 ans et plus qui pèsent  $\geq 40$  kg est comparable à celui observé chez les adultes.

- **Personnes âgées**

Aucune étude n'a été consacrée à l'évaluation du profil pharmacocinétique de PIASKY chez les personnes âgées. Les données obtenues dans le cadre des études cliniques sur l'HPN indiquent que le taux d'exposition à PIASKY observé chez les patients âgés de 65 à 85 ans est comparable à celui observé chez les patients d'autres groupes d'âge.

- **Insuffisance hépatique ou rénale**

Aucune étude n'a été consacrée à l'évaluation du profil pharmacocinétique de PIASKY chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. Selon une analyse de modélisation de la population, aucune différence cliniquement significative sur le plan de la pharmacocinétique de PIASKY n'a été observée chez les patients atteints d'HPN présentant une insuffisance rénale (légère, modérée ou grave) ou une insuffisance hépatique légère. PIASKY n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave.

## 10.4 Immunogénicité

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réponse immunitaire à PIASKY. Les résultats des tests d'immunogénicité sont très susceptibles d'être influencés par plusieurs facteurs, notamment la sensibilité et la spécificité du dosage, la méthodologie, le maniement de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la pathologie sous-jacente. Pour ces raisons, il peut être trompeur de comparer l'incidence de la formation d'anticorps dirigés contre le crovalimab à celle de la formation d'anticorps associée à d'autres produits. Dans l'étude de phase III COMMODORE 2, il y a eu formation d'AAM

pendant le traitement chez 30,0 % (42/140) des patients sous PIASKY qui n'avaient jamais reçu de traitement avant ce dernier et chez 34,3 % (23/67) des patients qui sont passés d'un traitement par un autre inhibiteur de C5 à PIASKY.

Dans les trois études (COMMODORE 2, COMMODORE 1 et COMMODORE 3), l'incidence de la formation d'AAM pendant le traitement s'est établie à 31,4 % (60 patients sur 191) chez les patients qui n'avaient jamais reçu de traitement avant PIASKY et à 23,4 % (43 patients sur 184) chez ceux qui sont passés d'un traitement par un autre inhibiteur de C5 à PIASKY. Le temps médian écoulé jusqu'à l'apparition des premiers AAM après l'évaluation initiale était de 12,3 semaines (min.-max. : 1,1–60 semaines) chez les patients qui n'avaient jamais reçu de traitement avant PIASKY et de 13,4 semaines (min.-max. : 2,1–40,1 semaines) chez ceux qui avaient changé de traitement.

Parmi les patients présentant des AAM, les concentrations sériques de crovalimab ont été réduites suivant une moyenne géométrique comprise entre 39 % et 56 %, par rapport aux patients qui n'en présentaient pas. Malgré cet effet, la concentration de crovalimab est demeurée supérieure à 100 µg/ml (seuil à partir duquel une inhibition totale de la voie terminale du complément est observée) chez plus de 80 % des patients porteurs d'AAM. Chez environ 3 % (11/375) des patients porteurs d'AAM, on a observé une perte de l'activité pharmacologique (mesurée d'après le taux de CH50 ou de C5 libre) qui coïncidait avec une perte d'exposition, et une perte d'efficacité se manifestant par une perte de la maîtrise de l'hémolyse a été observée chez 1,6 % (6/375) des patients atteints d'HPN. Rien n'indique que le statut AAM a des effets cliniques sur le profil d'innocuité de PIASKY.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

### *Fioles PIASKY*

Conserver entre 2 et 8 °C.

Conserver la fiole dans sa boîte pour la protéger de la lumière. Ne pas congeler. Ne pas agiter.

Une fois sortie du réfrigérateur, la fiole non ouverte peut être conservée à la température ambiante (jusqu'à 30 °C) dans sa boîte pendant une période maximale de 7 jours.

### *Durée de conservation de la fiole non ouverte*

PIASKY ne doit pas être utilisé après la date de péremption (EXP) indiquée sur l'emballage.

### *Durée de conservation de la perfusion IV de PIASKY après dilution*

Préparer la solution diluée PIASKY pour perfusion intraveineuse dans des conditions d'asepsie. La solution diluée pour perfusion IV doit être utilisée immédiatement, puisque le médicament ne contient aucun agent de conservation antimicrobien. Autrement, les durées et conditions de conservation sont la responsabilité de l'utilisateur.

Si cette solution diluée a été préparée dans des conditions d'asepsie, elle peut être conservée au réfrigérateur entre 2 et 8 °C et à température ambiante (jusqu'à 30 °C). Les conditions de conservation de la solution préparée pour la perfusion, comme le démontrent les études sur la stabilité physicochimique, selon le type de sac pour perfusion sont décrites en détail dans le tableau 7.

**Tableau 7 – Conditions de conservation de la solution préparée pour la perfusion**

Type de sac pour perfusion	Conditions de conservation
PO/PE/PP	Jusqu'à 30 jour entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière, et jusqu'à 24 h à température ambiante (jusqu'à 30 °C) dans les conditions d'éclairage ambiant. Protéger de la lumière directe du soleil.
PVC	Jusqu'à 12 h entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière, et jusqu'à 12 h à température ambiante (jusqu'à 30 °C) dans les conditions d'éclairage ambiant. Protéger de la lumière directe du soleil.

PE = polyéthylène; PO = polyoléfine; PP = polypropylène; PVC = polychlorure de vinyle

*Durée de conservation de la solution pour injection SC de PIASKY après le prélèvement de la fiole*

Préparer la seringue de PIASKY pour injection dans des conditions d'asepsie.

Une fois transféré de la fiole à la seringue, PIASKY doit être utilisé immédiatement, puisqu'il ne contient aucun agent de conservation antimicrobien. Autrement, les durées et conditions de conservation sont la responsabilité de l'utilisateur.

Si la solution PIASKY est transférée de la fiole à la seringue dans un milieu de soins de santé où sont respectées les conditions d'asepsie; les études sur la stabilité physicochimique démontrent que la solution peut être conservée dans cette seringue munie de son capuchon au réfrigérateur entre 2 et 8 °C à l'abri de la lumière pendant un maximum de 14 jours et à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant un maximum de 24 heures dans les conditions d'éclairage ambiant. En revanche, lorsque la solution PIASKY n'est pas préparée dans un milieu de soins de santé, elle ne doit pas être conservée dans la seringue.

La solution PIASKY doit être conservée à l'abri de la lumière du soleil.

Voir aussi 12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT pour prendre connaissance des instructions sur la mise au rebut sécuritaire de la solution.

## **12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT**

Le rejet de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduit au minimum. Il ne faut pas jeter les médicaments avec les eaux usées et il faut éviter de les jeter dans les ordures ménagères.

Tout produit pharmaceutique non utilisé ou périmé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Les points suivants doivent être strictement appliqués relativement à l'utilisation et à la mise au rebut des seringues et autres objets médicaux pointus ou tranchants :

- Ne jamais réutiliser les aiguilles et les seringues ni les partager avec d'autres personnes.
- Placer toutes les aiguilles et seringues utilisées dans un contenant pour objets tranchants et pointus (contenant jetable résistant aux perforations).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

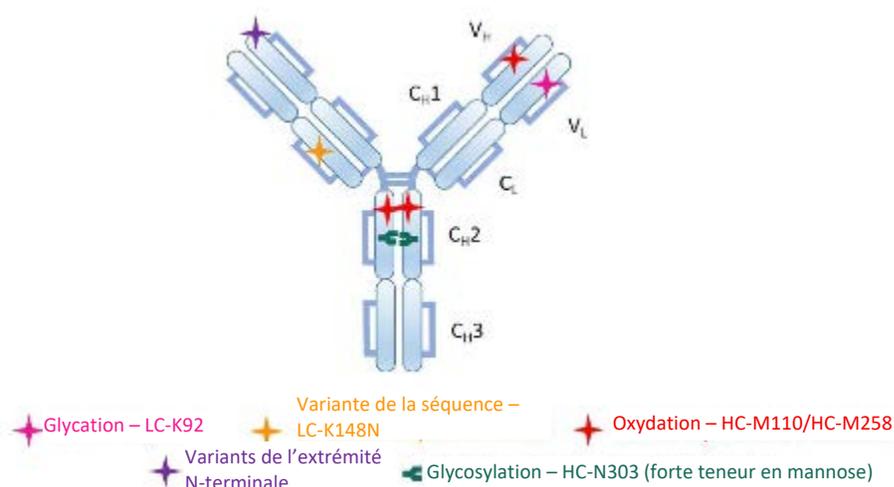
Dénomination commune : crovalimab

Nom chimique : immunoglobuline G1, anti-(protéine C5 du complément humain) (chaîne lourde du RO7112689 humanisé), dimère du disulfure avec la chaîne légère du RO7112689 humanisé

Formule moléculaire : C<sub>6430</sub> H<sub>9974</sub> N<sub>1726</sub> O<sub>2026</sub> S<sub>46</sub>

Masse moléculaire : environ 145,315 Da (chaînes peptidiques seulement, avec conversion des glutamines aux extrémités N-terminales en pyroglutamates à cause de la cyclisation)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : PIASKY se présente sous la forme d'une solution limpide ou très opaque et presque incolore ou brunâtre tirant sur le jaune.

#### Caractéristiques du produit

Le crovalimab est un anticorps monoclonal humanisé dont la région charpente est une IgG1 humaine constituée de séquences des sous-groupes d'une chaîne lourde VHIII et d'une chaîne légère VLk1. Cet anticorps recombinant, qui est produit dans des cellules ovariennes de hamsters chinois, est constitué de 2 chaînes lourdes (qui comptent chacune 451 résidus d'acides aminés) de 2 chaînes légères (qui comptent chacune 217 résidus d'acides aminés).

Le crovalimab a été conçu suivant des techniques de génie génétique au moyen de la technologie SMART-Ig® (*Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology*) de façon à améliorer les propriétés fonctionnelles suivantes :

- liaison à l'antigène (C5) dépendant du PH, ce qui favorise une élimination efficace de la cible, et
- amélioration de la liaison au récepteur néonatal du fragment Fc (FcRn, pour *neonatal Fc receptor*), ce qui accroît l'efficacité du recyclage de cet anticorps.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

Tableau 8 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur l’HPN

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans) au départ (tranche)	Sexe n (%)
Étude BO42162 (COMMO-DORE 2)	Étude de phase III, ouverte, multicentrique, avec répartition aléatoire et contrôlée par un traitement actif, menée auprès de patients atteints d’HPN qui n’avaient jamais reçu d’inhibiteur du complément	<p><u>PIASKY</u></p> <p>Dose établie en fonction du poids<sup>a</sup></p> <p>Doses d’attaque<sup>b</sup> administrées les 1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup>, 8<sup>e</sup>, 15<sup>e</sup> et 22<sup>e</sup> jours, suivies d’une dose d’entretien administrée le 29<sup>e</sup> jour, puis toutes les 4 semaines</p> <p><u>Éculizumab</u></p> <p>Dose d’induction intraveineuse de 600 mg administrée les 1<sup>er</sup>, 2<sup>e</sup>, 8<sup>e</sup>, 15<sup>e</sup> et 22<sup>e</sup> jours, suivie d’une dose d’entretien de 900 mg administrée le 29<sup>e</sup> jour et toutes les 2 semaines pour un total de 24 semaines</p>	<p><u>PIASKY</u></p> <p>n = 135</p>	<p><u>PIASKY</u></p> <p>40,5 (18–76)</p>	<p><u>PIASKY</u></p> <p>Masculin 77 (57,0 %)</p> <p>Féminin 58 (43,0 %)</p>
		<p><u>Éculizumab</u></p> <p>n = 69</p>	<p><u>Éculizumab</u></p> <p>41,9 (17–78)</p>	<p><u>Éculizumab</u></p> <p>Masculin 35 (50,7 %)</p> <p>Féminin 34 (49,3 %)</p>	

<sup>a</sup> Voir le Tableau 1 sur le schéma d’administration de PIASKY selon le poids corporel.

<sup>b</sup> Première dose d’attaque administrée le 1<sup>er</sup> jour par perfusion intraveineuse; toutes les autres doses d’attaque et les doses d’entretien sont administrées par voie sous-cutanée.

L’évaluation de l’efficacité de PIASKY chez les patients atteints d’HPN était fondée sur une étude de non-infériorité de phase III pivot, ouverte, avec répartition aléatoire et contrôlée par médicament actif (étude COMMODORE 2 [BO42162]). Deux cent quatre (204) patients (pesant ≥ 40 kg) qui n’avaient jamais reçu d’inhibiteur du complément ont été répartis au hasard selon un rapport de 2:1 pour recevoir PIASKY (n = 135) ou l’éculizumab (n = 69). De plus, l’étude comptait 6 enfants (âgés de > 13 ans et pesant ≥ 40 kg) qui ont reçu PIASKY dans une cohorte distincte sans répartition aléatoire.

Les patients devaient avoir été vaccinés contre *Neisseria meningitidis* au cours des 3 années ayant précédé le début du traitement ou des 7 jours ayant suivi l’instauration du traitement par PIASKY. Les

patients qui ont été vaccinés au cours des 2 semaines ayant précédé l'instauration du traitement par PIASKY ou ayant suivi le début du traitement à l'étude ont reçu une antibioprofylaxie appropriée qui a pris fin au moins 2 semaines après la vaccination.

Une dose d'attaque unique de PIASKY a été administrée par voie intraveineuse le 1<sup>er</sup> jour (1 000 mg pour les patients pesant  $\geq 40$  kg à  $< 100$  kg, ou 1 500 mg pour les patients pesant  $> 100$  kg) suivie de 4 autres doses d'attaque hebdomadaires de 340 mg administrées par voie sous-cutanée les 2<sup>e</sup>, 8<sup>e</sup>, 15<sup>e</sup> et 22<sup>e</sup> jours. À compter du 29<sup>e</sup> jour, des doses d'entretien ont été administrées par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines (680 mg pour les patients pesant  $\geq 40$  kg à  $< 100$  kg, ou 1 020 mg pour les patients pesant  $\geq 100$  kg). L'étude comprenait une période de traitement de 24 semaines au terme de laquelle les patients avaient la possibilité de poursuivre le traitement par PIASKY ou de passer à ce traitement pendant une période de prolongation.

Pour que les patients soient admis à cette étude, ils devaient présenter un taux de LDH  $\geq 2$  fois la limite supérieure de la normale (LSN) et au moins un signe ou symptôme lié à l'HPN au cours des 3 mois précédents. Lors de la répartition aléatoire, les patients ont été stratifiés en fonction du taux de LDH le plus récent ( $\geq 2$  à  $\leq 4 \times$  la LSN ou  $> 4 \times$  la LSN) et de leurs antécédents de transfusion (0,  $> 0$  à  $\leq 6$ , ou  $> 6$  culots globulaires administrés au cours des 6 mois ayant précédé la répartition aléatoire).

De façon générale, les groupes de traitement étaient bien équilibrés l'un par rapport à l'autre quant aux caractéristiques démographiques et initiales de la population à l'étude soumise à la répartition aléatoire. Dans la population totale ( $n = 204$ ), le taux médian d'hémoglobine était de 85 g/l (min.-max. : 58–135) et le taux médian de LDH se chiffrait à 1 691 U/l (min.-max. : 458–4 762); la plupart des sujets (83,7 %) avaient un taux de LDH  $> 4$  fois la LSN. Par ailleurs, 76,1 % avaient des antécédents de transfusions de culots globulaires au cours des 12 derniers mois, et le nombre médian de culots globulaires transfusés était de 3,5 (min.-max. : 0–43,5). Des antécédents d'anémie aplasique et de syndrome myélodysplasique ont été signalés chez 38,7 % et 4,9 % des sujets, respectivement. Au départ, la plupart des sujets (99,0 %) recevaient au moins un médicament concomitant parmi les suivants : corticostéroïdes à action générale (34,8 %), antithrombotiques (25,5 %) et immunosuppresseurs (17,6 %). Dans les groupes PIASKY ( $n = 135$ ) et éculizumab ( $n = 69$ ), la taille médiane des clones HPN était de 90,9% et de 95,1 % pour les monocytes, de 91,4 % et 93,6 % pour les granulocytes et de 25,3 % et 44,6 % pour les érythrocytes, respectivement.

L'étude avait pour objectif principal de comparer l'efficacité de PIASKY à celle de l'éculizumab en établissant la non-infériorité du premier par rapport au second pour ce qui est des critères d'efficacité coprimaires suivants : taux de maîtrise de l'hémolyse, d'après la proportion moyenne de patients qui avaient un taux de LDH  $\leq 1,5 \times$  la LSN entre la 5<sup>e</sup> et la 25<sup>e</sup> semaine; et proportion de patients qui ont pu éviter les transfusions, soit par définition, proportion de patients qui n'avaient pas reçu de culot globulaire entre le début et la 25<sup>e</sup> semaine de l'étude. Bien que les marges de non-infériorité (MNI) aient été larges, les résultats obtenus sur le plan de l'efficacité pour les critères coprimaires et les principaux critères d'évaluation secondaires ont atteint les MNI plus strictes calculées en fonction d'une étude publiée avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo portant sur le traitement par l'éculizumab chez des patients atteints d'HPN, ce qui assure le bien-fondé de la comparaison de la non-infériorité de PIASKY par rapport à l'éculizumab. Les principaux critères d'efficacité secondaires comprenaient la proportion de patients ayant subi une crise hémolytique et la proportion de patients ayant obtenu une stabilisation de leur taux d'hémoglobine. La crise hémolytique se définissait comme l'apparition ou l'aggravation d'au moins un signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire en présence d'une élévation du taux de LDH jusqu'à  $\geq 2 \times$  la LSN à la suite d'une réduction de ce taux à  $\leq 1,5 \times$  la LSN

pendant le traitement. La stabilisation du taux d'hémoglobine correspondait par définition à l'absence d'épisodes de diminution  $\geq 2$  g/dl de ce taux par rapport au départ, en l'absence de transfusion. La non-infériorité a été démontrée pour la maîtrise de l'hémolyse, l'évitement des transfusions, les crises hémolytiques et la stabilisation du taux d'hémoglobine, comme le montrent les résultats sur l'efficacité présentés au Tableau 9.

**Tableau 12 – Résultats relatifs à l'efficacité obtenus dans le cadre de l'étude COMMODORE 2 (population de l'analyse primaire de l'efficacité)**

	<b>Éculizumab (N = 69)</b>	<b>PIASKY (N = 134)<sup>a</sup></b>
<b>Critères coprimaires d'évaluation de l'efficacité</b>		
Proportion de patients ayant pu éviter une transfusion, % [IC à 95 %]	68,1 [de 55,7 à 78,5]	65,7 [de 56,9 à 73,5]
Différence de proportion <sup>b</sup> , % [IC à 95 %]		-2,8 [de -15,7 à 11,1] <i>MNI pour la limite inférieure de l'IC à 95 % = -20 %</i>
Proportion moyenne de patients ayant obtenu une maîtrise de l'hémolyse, % [IC à 95 %]	79,0 [de 69,7 à 86,0]	79,3 [de 72,9 à 84,5]
Rapport de cotes [IC à 95 %] <sup>c</sup>		1,02 [de 0,57 à 1,82] <i>MNI pour la limite inférieure de l'IC à 95 % = 0,2</i>
<b>Critères d'efficacité secondaires</b>		
Proportion de patients ayant subi une crise hémolytique, % [IC à 95 %]	14,5 [de 7,5 à 25,5]	10,4 [de 6,0 à 17,2]
Différence de proportion <sup>d</sup> , % [IC à 95 %]		-3,9 [de -14,8 à 5,3] <i>MNI pour la limite inférieure de l'IC à 95 % = 20 %</i>
Proportion de patients dont le taux d'hémoglobine s'était stabilisé, % [IC à 95 %]	60,9 [de 48,4 à 72,2]	63,4 [de 54,6 à 71,5]
Différence de proportion <sup>b</sup> , % [IC à 95 %]		2,2 [de -11,4 à 16,3] <i>MNI pour la limite inférieure de l'IC à 95 % = -20 %</i>

IC = intervalle de confiance; MNI = marge de non-infériorité

<sup>a</sup> Un (1) patient à qui PIASKY avait été attribué au hasard n'a pas été pris en compte dans l'analyse primaire de l'efficacité parce que son taux de LDH n'avait pas été réévalué après le dosage initial.

<sup>b</sup> Calcul de la différence : PIASKY moins l'éculizumab. L'intervalle de confiance à 95 % pour la différence de proportion est calculé à l'aide de la méthode d'intervalle de confiance stratifiée de Newcombe; le critère de non-infériorité est satisfait si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport des risques instantanés est supérieure à -20 %.

<sup>c</sup> Calcul du rapport de cotes : rapport de la probabilité pour PIASKY divisé par celui obtenu pour l'éculizumab. Les estimations et l'intervalle de confiance à 95 % sont calculés à l'aide d'un modèle d'équations d'estimation généralisées.

<sup>d</sup> Calcul de la différence : PIASKY moins l'éculizumab. L'intervalle de confiance à 95 % pour la différence de proportion est calculé à l'aide de la méthode d'intervalle de confiance stratifiée de Newcombe; le critère de non-infériorité est satisfait si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % est inférieure à 20 %.

## Population pédiatrique atteinte d'HPN traitée par PIASKY

Au cours du programme d'essais cliniques sur le traitement de l'HPN, l'efficacité a été évaluée chez 12 adolescents âgés de 13 à 17 ans (pesant  $\geq$  40 kg) traités par PIASKY.

Neuf adolescents n'avaient jamais été traités, deux patients prenaient antérieurement un traitement par l'éculizumab à dose standard et un patient prenait antérieurement un traitement par ravulizumab. Six adolescents étaient de sexe féminin et six, de sexe masculin. Neuf patients étaient des Asiatiques, deux étaient de race blanche et un adolescent était de race inconnue. La proportion de patients qui avaient des antécédents de transfusion dans les 12 mois précédents était de 58 %; le nombre médian de culots globulaires transfusés était de 1,3 (min.-max. : 0–40,5), et le taux de LDH médian initial était 6,4 fois plus élevé la LSN (min.-max. : 1,1–26,6). Des cas d'anémie aplasique ont été signalés chez 50 % des patients. À l'instar des adultes, tous les adolescents ont reçu une dose établie en fonction de leur poids corporel, comme l'indique la section 4.1 Considérations posologiques (voir également **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**, Enfants et adolescents). La maîtrise de l'hémolyse (par définition un taux de LDH  $\leq$  1,5  $\times$  la LSN) s'est maintenue entre le début et la 25<sup>e</sup> semaine de l'étude chez 7 des 9 patients qui n'avaient jamais été traités, et elle s'est maintenue pendant les 24 semaines de traitement par PIASKY chez 3 patients qui prenaient auparavant un autre inhibiteur de C5. De plus, 9 des 12 adolescents (dont 6 n'avaient jamais été traités) ont pu éviter une transfusion et ont vu leur taux d'hémoglobine se stabiliser, et aucun des adolescents n'a eu de crise d'hémolyse pendant la période de traitement de 24 semaines. Dans l'ensemble, les effets du traitement par PIASKY observés chez les adolescents atteints d'HPN concordaient avec ceux observés chez les adultes atteints de cette maladie.

## 15. MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

Les données non cliniques n'ont objectivé aucun risque particulier pour l'humain à en juger par des études classiques sur la pharmacologie de l'innocuité, la toxicité de doses répétées et la toxicité pour la reproduction.

Dans l'étude pivot de 26 semaines, le crovalimab a été administré par voie sous-cutanée (SC) à des doses de 10, 40 et 100 mg/kg et par voie intraveineuse (IV) à une dose de 160 mg/kg toutes les semaines pendant 26 semaines. Les animaux à qui on a administré le médicament par voie SC ont reçu une injection unique par voie IV de 100 mg/kg le 1<sup>er</sup> jour de l'étude. Une artérite/périartérite a été observée dans plusieurs organes et tissus chez certains animaux, dans les groupes posologiques de 40 mg/kg SC et de 100 mg/kg SC et dans le groupe posologique de 160 mg/kg IV, et un animal présentait une glomérulonéphrite. On a considéré que ces observations évoquaient un dépôt de complexes immuns associé à l'administration de protéines humaines chez le macaque de Buffon, ce qui a été étayé par une analyse immunohistochimique. Par conséquent, la dose sans effet nocif observé (DSENO) a été considérée comme étant 100 mg/kg pour les groupes recevant la dose par voie SC, laquelle est associée à des taux d'exposition équivalents à 18 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) d'après la  $C_{\max}$  et la  $SSC_{0-7\text{jours}}$  chez les mâles et à 16 fois la DMRH d'après la  $C_{\max}$  et la  $SSC_{0-7\text{jours}}$  chez les femelles. Le groupe recevant la dose de 160 mg/kg par voie IV a présenté des taux

d'exposition équivalents à 27 fois la DMRH chez les mâles et à 24 fois chez les femelles d'après la  $C_{max}$ , et à 17 fois chez les mâles et à 16 fois chez les femelles d'après la  $SSC_{0-14 \text{ jours}}$  chez l'animal.

**Cancérogénicité** : aucune étude de cancérogénicité n'a été menée en vue d'établir le pouvoir cancérogène du crovalimab.

**Génotoxicité** : aucune étude n'a été menée en vue d'établir le pouvoir génotoxique du crovalimab.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement** : le risque de toxicité pour la reproduction a été évalué dans le cadre d'une étude approfondie sur le développement prénatal et postnatal chez le macaque de Buffon. Des femelles gravides ont reçu une dose d'attaque de 100 mg/kg par voie IV le 20<sup>e</sup> jour de la gestation, puis des injections SC hebdomadaires à des doses de 10 ou 100 mg/kg jusqu'à la parturition. Après quoi, leur progéniture et elles ont été observées pendant 6 mois sans traitement. Le crovalimab a été décelé dans le sérum des bébés singes. Les concentrations de crovalimab chez les petits étaient proportionnelles à la dose reçue par la mère jusqu'à la fin de la période d'observation, le 181<sup>e</sup> jour après la mise bas. L'effet pharmacologique de l'augmentation de la concentration de C5 a été observé jusqu'au 119<sup>e</sup> jour après la mise bas et celui de la diminution du taux de CH50 jusqu'au 70<sup>e</sup> ou 119<sup>e</sup> jour après la mise bas chez les mâles et les femelles, respectivement. Le crovalimab n'a exercé aucun effet indésirable sur la gestation ni sur la viabilité, la croissance ou le développement des rejetons des guenons qui avaient reçu des doses de cet agent pouvant atteindre 100 mg/kg, lesquelles sont associées à un taux d'exposition équivalent à 14 fois la DMRH, d'après la  $SSC_{0-7 \text{ jours}}$ .

#### Fertilité

Aucune étude portant particulièrement sur la fertilité n'a été menée pour le crovalimab chez des animaux mâles et femelles. Cependant, aucun effet n'a été observé sur les organes reproducteurs des macaques de Buffon des deux sexes qui ont reçu des doses répétées de crovalimab pendant une période maximale de 6 mois.

#### **Toxicité juvénile**

Aucune étude sur la toxicité juvénile n'a été menée pour le crovalimab.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **PIASKY**<sup>®</sup>

#### **crovalimab pour injection**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **PIASKY** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **PIASKY** sont disponibles.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

##### Infections à méningocoque

- Il faut suivre les dernières recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) en matière de vaccination antiméningococcique.
- **PIASKY** accroît le risque d'infection à méningocoque provoquée par *Neisseria meningitidis*. Les infections à méningocoques sont des infections graves qui touchent les membranes entourant le cerveau et qui peuvent finir par se propager dans le sang et dans tout l'organisme (ce qui cause une sepsie). Lorsqu'elles ne sont pas décelées et traitées rapidement, elles peuvent mettre la vie en danger ou même entraîner la mort en peu de temps.
- Vous devrez vous faire vacciner contre les infections à méningocoque au début du traitement par **PIASKY** ou avant celui-ci. Si vous commencez un traitement par **PIASKY** sans être vacciné, vous devrez vous faire vacciner dans les plus brefs délais. Votre médecin vous prescrira des antibiotiques que vous devrez prendre dès le début du traitement par **PIASKY** et pendant au moins deux semaines après la vaccination pour réduire le risque d'infection.
- Votre médecin surveillera votre état, afin de déceler les premiers signes d'infection à méningocoque. Vous serez évalué immédiatement s'il soupçonne une telle infection et vous recevrez un traitement antibiotique.

Il vous recommandera peut-être de recevoir d'autres vaccins avant de commencer le traitement. Vérifiez auprès de lui si c'est nécessaire avant le début du traitement.

Si vous avez des doutes au sujet de la prise de **PIASKY**, parlez-en à votre médecin.

#### Symptômes d'une infection à méningocoque

Vu l'importance de détecter et de traiter rapidement une infection à méningocoque chez les patients qui reçoivent **PIASKY**, on vous remettra une **carte destinée aux patients** que vous devrez avoir sur vous en tout temps. Cette carte énumère les signes et symptômes pertinents d'une infection à méningocoque ou d'une sepsie. Vous devrez l'avoir sur vous en tout temps pendant le traitement par **PIASKY** et pendant les 11 mois qui suivront l'administration de la dernière dose de ce médicament.

Si vous éprouvez l'un ou l'autre des symptômes suivants, prévenez immédiatement votre médecin :

fièvre, haut-le-cœur (nausées) ou vomissements, maux de tête, confusion ou irritabilité, raideur du cou ou du dos, courbatures musculaires associées à des signes ou à des symptômes semblables à ceux de la

grippe, sensibilité des yeux à la lumière et éruption cutanée ou apparition de taches sur la peau.

### **Pourquoi utilise-t-on PIASKY?**

PIASKY sert à traiter une maladie appelée *hémoglobinurie paroxystique nocturne* (HPN) chez les adultes et chez les enfants de 13 ans et plus ayant un poids corporel d'au moins 40 kg.

Chez les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), les globules rouges peuvent être détruits, ce qui peut entraîner les symptômes suivants : baisse du nombre de globules dans le sang (anémie), fatigue, difficulté à effectuer les activités quotidiennes, douleur, émission d'urines foncées, essoufflement et formation de caillots sanguins.

### **Comment PIASKY agit-il?**

PIASKY contient une substance active, le crovalimab, qui fait partie d'une classe de médicaments appelée *anticorps monoclonaux*. Le crovalimab, en se fixant à une protéine spécifique du corps, appelée C5, bloque son action et empêche le système du complément (une partie du système immunitaire qui protège l'organisme contre les infections) de s'attaquer aux globules rouges et de les endommager.

### **Quels sont les ingrédients de PIASKY?**

Ingrédient médicinal : crovalimab

Ingrédients non médicinaux : acide L-aspartique, chlorhydrate de L-arginine, eau pour injection, L-histidine, poloxamère 188

### **PIASKY se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Fiole de 2 ml à usage unique qui contient 340 mg/2 ml (170 mg/ml) d'une solution pour perfusion intraveineuse et injection sous-cutanée

### **N'utilisez pas PIASKY dans les cas suivants :**

- si vous êtes allergique au crovalimab ou à tout autre ingrédient de PIASKY; si vous croyez être allergique à l'un de ces ingrédients, demandez conseil à votre médecin ou à un professionnel de la santé;
- si vous avez actuellement une infection à méningocoque.

### **Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser PIASKY, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous croyez que vous présentez **un ou plusieurs signes d'infection à méningocoque** (fièvre, haut-le-cœur [nausées] ou vomissements, maux de tête, confusion ou irritabilité, raideur du cou ou du dos, courbatures musculaires associées à des signes ou à des symptômes semblables à ceux de la grippe, sensibilité des yeux à la lumière et éruption cutanée ou apparition de taches sur la peau), que ce soit avant, pendant ou après le traitement par PIASKY;
- vous présentez des signes de n'importe quel autre type d'infection avant, pendant ou après le traitement par PIASKY (p. ex. fièvre, toux, douleur à la poitrine, fatigue, sensation d'essoufflement, éruption cutanée douloureuse, maux de gorge, sensation de brûlure lorsque vous urinez, sensation de faiblesse ou malaise généralisé);
- vous avez récemment reçu un vaccin ou si vous êtes susceptible d'en recevoir un. Votre médecin vérifiera si vous avez besoin de recevoir un vaccin avant de commencer votre traitement par PIASKY;

- vous avez déjà reçu ou si vous recevez actuellement un autre traitement contre l'HPN. Vous pourriez ressentir des effets secondaires après être passé à PIASKY. Avant de commencer à utiliser PIASKY, il est important de dire à votre médecin si vous avez déjà reçu un traitement par un autre inhibiteur de C5 ou si vous suivez actuellement un tel traitement, parce que vous risquez de développer une réaction appelée *réaction à complexes immuns de type III* (les symptômes peuvent comprendre une rougeur de la peau, une douleur des articulations ou de la fièvre) au cours des 30 premiers jours qui suivent le remplacement de cet inhibiteur de C5 par PIASKY. Ce type de réaction peut également survenir si vous cessez d'utiliser PIASKY pour passer à un autre inhibiteur de C5;
- vous avez récemment reçu un vaccin ou utilisé d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre (obtenus sans ordonnance), ou si c'est une éventualité, parce que ces médicaments pourraient interagir avec PIASKY.

### Autres mises en garde

Consultez **immédiatement** un médecin si vous présentez l'un des signes ou symptômes suivants pendant le traitement par PIASKY :

- signes d'infection à méningocoque, quels qu'ils soient : fièvre, haut-le-cœur (nausées) ou vomissements, maux de tête, confusion ou irritabilité, raideur du cou ou du dos, courbatures musculaires associées à des signes ou à des symptômes semblables à ceux de la grippe, sensibilité des yeux à la lumière et éruption cutanée ou apparition de taches sur la peau;
- signes de réaction allergique grave, quels qu'ils soient : serrement à la poitrine ou respiration sifflante, sensation d'essoufflement, fièvre ou frissons, étourdissements graves ou sensation de tête légère [vertige], enflure des lèvres, de la langue et du visage, démangeaisons, urticaire ou éruption cutanée.

Si vous éprouvez l'un ou l'autre des signes ou symptômes suivants pendant le traitement par PIASKY, dites-le à votre professionnel de la santé :

- aggravation des signes ou symptômes de votre maladie sous-jacente, tels que les symptômes d'anémie (faible nombre de globules rouges) comme une sensation de fatigue ou une baisse d'énergie ou une urine foncée, des maux de ventre, une difficulté à avaler, une difficulté à obtenir ou à maintenir une érection (dysfonction érectile), un dysfonctionnement des reins ou des caillots sanguins (thrombose) qui peuvent se manifester par l'enflure progressive d'une jambe ou l'apparition d'un essoufflement lors des activités normales;
- rougeur de la peau, douleur dans les articulations ou fièvre, si vous avez remplacé un autre traitement contre l'HPN, plus particulièrement un autre inhibiteur de C5, par PIASKY au cours des 30 derniers jours, car il pourrait s'agir d'une réaction appelée *réaction à complexes immuns de type III*;
- réaction à la perfusion ou à l'injection (p. ex. maux de tête, douleur au bas du dos, douleur au point d'injection ou de perfusion ou ailleurs, enflure, bleus [ecchymoses] ou saignement, rougeur de la peau, démangeaisons et éruption cutanée).

Ne cessez pas le traitement par PIASKY à moins d'en avoir discuté au préalable avec votre professionnel de la santé, parce que votre système immunitaire peut recommencer à s'attaquer à vos globules rouges après l'arrêt du traitement, ce qui peut aboutir à la réapparition ou à l'aggravation de vos symptômes d'HPN. En cas de signes ou de symptômes d'un tel phénomène, communiquez avec votre professionnel de la santé.

### Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Votre médecin discutera avec vous des risques potentiels associés à l'administration du traitement par PIASKY pendant la grossesse ou l'allaitement.

Pour l'instant, il n'y a pas de données sur l'utilisation de PIASKY chez les femmes enceintes ou les femmes qui allaitent, et les effets qu'elle pourrait avoir sur un bébé à naître sont inconnus.

### Enfants

PIASKY peut être utilisé chez les enfants ou les adolescents âgés de 13 ans et plus qui pèsent au moins 40 kg, à la même dose que celle qui est prescrite aux adultes.

Il ne faut pas administrer PIASKY aux enfants ou aux adolescents qui pèsent moins de 40 kg, parce qu'il n'a pas encore été évalué au sein de ce groupe de patients.

### Immunogénicité – Absence de réponse

Votre corps pourrait produire des anticorps contre PIASKY, qui empêcheraient PIASKY d'agir correctement.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

### **Les produits suivants pourraient interagir avec PIASKY :**

- autres médicaments contre l'HPN appelés *inhibiteurs du complément*, tels que SOLIRIS et ULTOMIRIS.

### **Comment utiliser PIASKY?**

Au moins 2 semaines avant le début du traitement par PIASKY, votre médecin vous administrera un vaccin contre les infections à méningocoque si vous n'avez pas été vacciné auparavant ou si votre vaccination n'est plus à jour.

Si un traitement immédiat par PIASKY est nécessaire, vous devrez vous faire vacciner contre les infections à méningocoque dans les plus brefs délais, et votre médecin vous prescrira des antibiotiques que vous devrez prendre dès le début du traitement par PIASKY et pendant au moins deux semaines après la vaccination.

PIASKY est fourni dans une fiole et s'administre par perfusion intraveineuse (dans une veine du bras) ou par injection sous-cutanée (injection faite sous la peau).

- La première dose de PIASKY est administrée par un professionnel de la santé en clinique ou dans un centre de traitement. Le médicament, dilué dans une poche de soluté, s'écoule dans un tube relié à l'une de vos veines.
- Les doses suivantes sont injectées sous la peau par des professionnels de la santé.
- Vous pourrez vous administrer vous-même les injections sous-cutanées de PIASKY, ou demander à votre soignant de le faire pour vous, sans supervision médicale, une fois que votre professionnel de la santé aura estimé que vous en êtes capables. Il vous apprendra à votre soignant et à vous à préparer les injections sous-cutanées et à les administrer.

Utilisez toujours PIASKY en suivant fidèlement les étapes que vous a montrées votre professionnel de la santé. Si vous avez un doute, consultez-le.

### Dose habituelle

- La première dose vous sera administrée le 1<sup>er</sup> jour par perfusion intraveineuse par votre professionnel de la santé. Ce sera la première dose d'attaque.
- Les doses d'attaque suivantes seront administrées par injection sous-cutanée les 2<sup>e</sup>, 8<sup>e</sup>, 15<sup>e</sup> et 22<sup>e</sup> jours.
- Par la suite, PIASKY sera administré le 29<sup>e</sup> jour, puis toutes les 4 semaines par injection sous-cutanée. C'est ce qu'on appelle les *doses d'entretien*.
- Si vous receviez un autre médicament contre l'HPN appelé *inhibiteur du complément* avant de commencer le traitement par PIASKY, la première dose d'attaque de PIASKY vous sera administrée à la date à laquelle était prévue la prochaine dose de cet autre médicament.

Votre professionnel de la santé vous prescrira la dose et le plan de traitement qui vous conviennent en fonction de votre poids, conformément aux recommandations ci-dessous.

Si vous pesez 40 kg ou plus, mais moins de 100 kg :

- la première dose d'attaque, qui vous sera administrée le 1<sup>er</sup> jour par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes, sera de 1000 mg;
- les doses d'attaque suivantes, qui vous seront administrées les 2<sup>e</sup>, 8<sup>e</sup>, 15<sup>e</sup> et 22<sup>e</sup> jours par injection sous-cutanée, seront de 340 mg;
- les doses d'entretien, qui vous seront administrées le 29<sup>e</sup> jour, puis toutes les 4 semaines, seront de 680 mg, administrés en 2 injections sous-cutanées.

Si vous pesez 100 kg ou plus :

- la première dose d'attaque, qui vous sera administrée le 1<sup>er</sup> jour par perfusion intraveineuse pendant 90 minutes, sera de 1500 mg;
- les doses d'attaque suivantes, qui vous seront administrées les 2<sup>e</sup>, 8<sup>e</sup>, 15<sup>e</sup> et 22<sup>e</sup> jours par injection sous-cutanée, seront de 340 mg;
- les doses d'entretien, qui vous seront administrées le 29<sup>e</sup> jour, puis toutes les 4 semaines, seront de 1020 mg, administrés en 3 injections sous-cutanées.

Votre dose d'entretien changera peut-être au fil de votre traitement par PIASKY si vous prenez ou si vous perdez du poids. Si à un moment donné votre poids atteint ou dépasse le seuil des 100 kg, ou au contraire, s'il chute sous cette valeur, il faut en informer votre professionnel de la santé.

Le traitement par PIASKY est un traitement de longue durée. Votre médecin va surveiller régulièrement votre état pour vérifier s'il produit l'effet escompté.

### Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PIASKY, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée

Si vous avez oublié de vous injecter la dose prévue ou si vous vous êtes injecté seulement une partie de la dose prévue, injectez la dose manquante ou le reste de la dose dès que vous vous en rendez compte avant le jour de la prochaine dose prévue. Puis, injectez-vous la dose suivante au moment prévu. Ne vous injectez pas une double dose ou une dose plus élevée que la dose prescrite le même jour pour compenser un oubli. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PIASKY?

Lorsque vous utilisez PIASKY, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, PIASKY peut entraîner des effets secondaires, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tous les patients. PIASKY peut causer certains effets secondaires graves. Consultez immédiatement un médecin si vous éprouvez l'un des effets secondaires suivants :

- signes de réaction allergique grave, notamment serrement à la poitrine ou respiration sifflante, sensation d'essoufflement, fièvre ou frissons, étourdissements graves ou sensation de tête légère (vertige), enflure des lèvres, de la langue et du visage, démangeaisons, urticaire ou éruption cutanée.

Les autres effets secondaires possibles de PIASKY sont les suivants :

Très fréquents (susceptibles de toucher plus de 1 personne sur 10) :

- rougeur de la peau, démangeaisons ou douleur dans les articulations (ce sont les signes d'une réaction susceptible de survenir si vous avez remplacé un autre inhibiteur de C5 par PIASKY)
- écoulement nasal, éternuements, maux de gorge et toux (ce sont des signes d'infection des voies respiratoires supérieures)
- fièvre
- réaction à la perfusion
- maux de tête

Fréquents (susceptibles de toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- infection des poumons (pneumonie)
- infection des voies urinaires
- réactions à l'injection
- douleur dans les articulations
- fatigue
- diarrhée
- rhume banal (rhinopharyngite)

Peu fréquents (susceptibles de toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- réactions allergiques
- infection bactérienne
- infection des reins (pyélonéphrite)
- réaction grave à une infection (sepsie), qui peut être associée à une chute marquée de la tension artérielle (choc septique)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effets	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>INCONNU</b>			
<b>Infection à méningocoque</b> : fièvre, haut-le-cœur (nausées) ou vomissements, maux de tête, confusion ou irritabilité, raideur du cou ou du dos, courbatures musculaires associées à des signes ou à des symptômes semblables à ceux de la grippe, sensibilité des yeux à la lumière et éruption cutanée ou apparition de taches sur la peau		✓	✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](http://Canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation

Conservez entre 2 et 8 °C.

Conservez la fiole dans l'emballage pour la protéger de la lumière. Ne la congélez pas. Ne l'agitez pas.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir plus sur PIASKY :**

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)), le site Web du fabricant (<https://www.rochecanada.com>) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été rédigé par Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

Dernière révision : 4 juin 2025

PIASKY® est une marque déposée de Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., utilisée sous licence.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

© 2025 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée



Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

Mississauga (Ontario) L5N 5M8

## **Mode d'emploi**

PIASKY (crovalimab pour injection)

340 mg dans 2 ml (170 mg/ml) de solution stérile

Fiole pour injection sous-cutanée

### **Avant d'utiliser la fiole**

**Veillez lire en entier ce mode d'emploi** avant le début du traitement par PIASKY (que ce soit vous ou votre soignant qui vous chargez de l'administration), puis à chaque renouvellement d'ordonnance, car il pourrait contenir de nouveaux renseignements.

Ce mode d'emploi ne remplace pas les entretiens que vous pourriez avoir avec votre professionnel de la santé au sujet de votre maladie ou de votre traitement.

Votre professionnel de la santé estimera peut-être que vous pouvez vous administrer vous-même les injections de PIASKY, ou encore confier cette tâche à votre soignant.

- Dans ce cas, il vous montrera ou montrera à votre soignant comment injecter correctement la dose de PIASKY.
- **N'utilisez pas** PIASKY tant que votre professionnel de la santé ne vous aura pas enseigné, à vous ou à votre soignant, comment le faire correctement.
- **N'injectez jamais** PIASKY dans l'une de vos veines (injection intraveineuse).

### **Conservation et manipulation**

- Conservez la fiole de PIASKY au réfrigérateur, dans son emballage d'origine, entre 2 et 8 °C, et ce, jusqu'à son utilisation. La fiole de PIASKY peut aussi être conservée dans son emballage d'origine à la température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une période maximale de 7 jours.
- PIASKY craint la lumière. **Par conséquent, une fois que vous aurez retiré la fiole de PIASKY de son emballage, conservez-la à l'abri de la lumière directe du soleil.**
- Gardez les fioles de PIASKY hors de la portée des enfants.
- Gardez les seringues et les aiguilles hors de la portée des enfants.
- Chaque fiole de PIASKY ne peut être utilisée qu'une seule fois, tout comme c'est le cas de chaque seringue et de chaque aiguille.
- Évitez de toucher la pointe de l'aiguille pendant que vous utilisez cette dernière et lorsque vous la mettez au rebut.
- **Ne congelez pas** la fiole. **N'utilisez pas** une fiole qui a été congelée. Jetez-la de façon sécuritaire dans un contenant pour objets pointus et tranchants (voir l'étape 43) et communiquez avec votre professionnel de la santé.
- **N'utilisez pas** une fiole qui a été conservée à la température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant plus de 7 jours. Jetez-la de façon sécuritaire dans un contenant pour objets pointus et tranchants (voir l'étape 43) et communiquez avec votre professionnel de la santé.
- **Ne conservez pas** de seringues remplies de solution PIASKY. Il faut utiliser immédiatement les seringues qui sont remplies de médicament.
- **N'agitez pas** la fiole.
- **Ne réutilisez** ni la fiole, ni la seringue, ni l'aiguille pour faire une autre injection.

- **Ne partagez pas** vos seringues et vos aiguilles avec d'autres personnes.

#### Dose complète et nombre d'injections

L'administration de la dose de PIASKY peut **nécessiter jusqu'à 3 injections consécutives. Il vous faudra peut-être utiliser jusqu'à 3 fioles de PIASKY pour vous administrer une dose complète.**

- Votre professionnel de la santé vous indiquera, ou il indiquera à votre soignant, combien d'injections il vous faut et à quelle fréquence il faut effectuer ces injections.
- **Si la dose de PIASKY qui vous a été prescrite est de 680 mg, il vous faudra faire 2 injections distinctes consécutives.**
- **Si la dose de PIASKY qui vous a été prescrite est de 1020 mg, il vous faudra faire 3 injections distinctes consécutives.**
- Utilisez systématiquement une nouvelle fiole de PIASKY pour chaque injection.
- Si vous avez le moindre doute sur la dose qui vous a été prescrite, informez-vous auprès de votre professionnel de la santé.
- **Ne fractionnez pas** la dose complète, si vous n'avez pas toutes les fioles de PIASKY dont vous avez besoin pour vous l'administrer. Communiquez plutôt avec votre professionnel de la santé.

#### Fournitures nécessaires pour faire 1 injection

**Voici la liste des fournitures nécessaires pour faire une seule injection.** Adaptez le nombre de fournitures en fonction du nombre d'injections à faire (voir la section « Dose complète et nombre d'injections » ci-dessus).

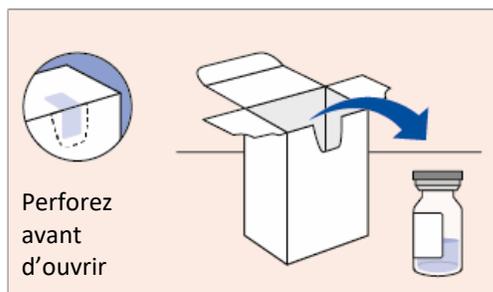
#### **Contenu de l'emballage**

- 1 fiole de PIASKY

#### **Autres fournitures nécessaires (que vous ne trouverez pas dans la boîte)**

- 1 aiguille de transfert de calibre 18 G munie d'un seul biseau ou 1 aiguille standard de calibre 21 G
- aiguille à injection de calibre 25 G, 26 G ou 27 G munie d'un protecteur d'aiguille, qui doit mesurer de 3/8 à 1/2 po (9 à 13 mm) de long
- seringue de 2 ou 3 ml
- 2 tampons d'alcool (1 pour la peau et 1 pour la fiole)
- 1 tampon d'ouate ou gaze stérile
- 1 petit pansement adhésif
- 1 contenant pour objets pointus et tranchants ou un contenant résistant aux perforations (voir l'étape 43)

## Ouvrez l'emballage.

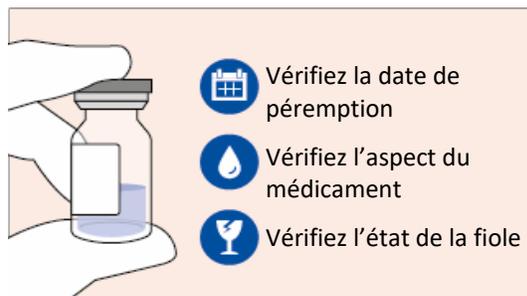


- 1 Retirez le nombre d'emballages de fioles de PIASKY dont vous avez besoin du réfrigérateur. Ouvrez-le(s) et retirez la (les) fiole(s).

**Vérifiez la dose que votre professionnel de la santé vous a prescrite. L'administration de la dose complète de PIASKY peut nécessiter jusqu'à 3 injections consécutives. Il vous faudra peut-être utiliser jusqu'à 3 fioles pour vous administrer une dose complète. Rassemblez toutes les fioles dont vous avez besoin.**

- 2 Posez la fiole sur une surface propre et plane.
  - **N'utilisez pas** la fiole si l'emballage est endommagé ou si l'ouverture prédécoupée n'est pas intacte. Jetez-la de façon sécuritaire dans un contenant pour objets pointus et tranchants (voir l'étape 43) et communiquez avec votre professionnel de la santé.

## Inspectez la fiole.



- 3 Vérifiez la date de péremption indiquée sur la fiole.
- 4 Vérifiez l'aspect du médicament.  
La solution doit être limpide et incolore ou brunâtre tirant sur le jaune.

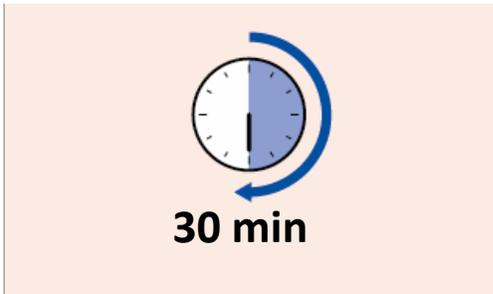
- 5 Vérifiez que la fiole n'est pas fendillée ou éraflée.
  - **N'utilisez pas** la fiole après la date de péremption (EXP).
  - **N'utilisez pas** la solution si elle est trouble, si elle a une couleur anormale ou si elle contient des particules.

- **N'utilisez pas** la fiole si elle est fendillée ou brisée.

Si vous décelez l'une des anomalies ci-dessus, jetez la fiole de façon sécuritaire dans un contenant pour objets pointus et tranchants (voir l'étape 43) et/ou communiquez avec votre professionnel de la santé.

**Laissez la solution se réchauffer.**

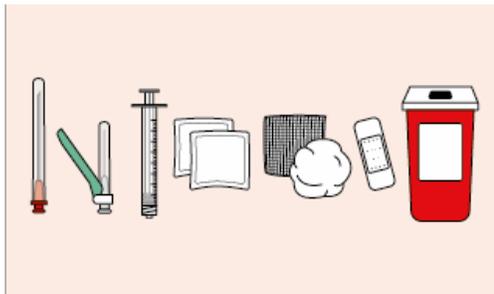
---



- 6** Posez la fiole sur une surface plane et propre, à l'**abri de la lumière directe du soleil**, pendant 30 minutes afin que le médicament atteigne la température ambiante. Si la fiole n'atteint pas la température ambiante, le médicament sera froid et pourrait être difficile à extraire et à injecter. L'injection pourrait aussi être désagréable.

- **N'accélérez pas** le processus de réchauffement de quelque manière que ce soit, par exemple en plaçant la fiole dans le four à micro-ondes ou dans l'eau chaude, ou en l'exposant à la lumière directe du soleil.
- **Ne retirez pas** le capuchon de la fiole tant que celle-ci n'aura pas atteint la température ambiante.

**Rassemblez les autres fournitures.**



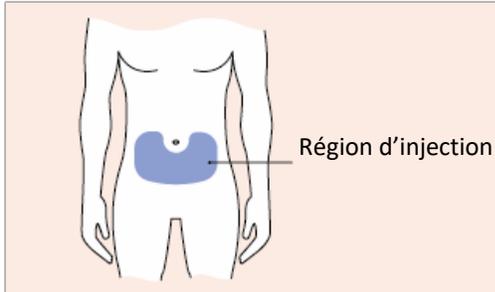
- 7** Rassemblez les autres fournitures pendant que la fiole se réchauffe à la température ambiante. **Voici la liste des fournitures nécessaires pour faire une seule injection.** Adaptez le nombre de fournitures en fonction du nombre d'injections à faire.

Remarque : Il se pourrait que la couleur de vos fournitures diffère de celles qui sont illustrées.

- 1 aiguille de transfert
- 1 aiguille à injection avec un protecteur d'aiguille
- 1 seringue
- 2 tampons d'alcool (1 pour la peau et 1 pour la fiole)
- 1 tampon d'ouate ou gaze stérile

- 1 petit pansement adhésif
- 1 contenant pour objets pointus et tranchants (voir « Mise au rebut des seringues, des aiguilles et des fioles »)

#### Choisissez le point d'injection.

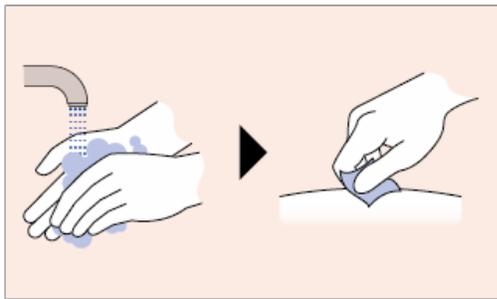


**8** PIASKY ne doit être injecté que dans la région du ventre (abdomen).

**Veillez à ne pas l'injecter plusieurs fois de suite au même endroit.** Chaque injection doit être faite à au moins 2 po (5 cm) de l'injection précédente.

- **N'injectez pas** la solution dans le bras ou la cuisse.
- **N'injectez pas** la solution à moins de 2 po (5 cm) de votre nombril.
- **N'injectez pas** la solution dans les grains de beauté, les cicatrices, ni dans des endroits où la peau est sensible, couverte d'une ecchymose (un « bleu »), rouge, dure ou contusionnée.

#### Nettoyez le point d'injection.

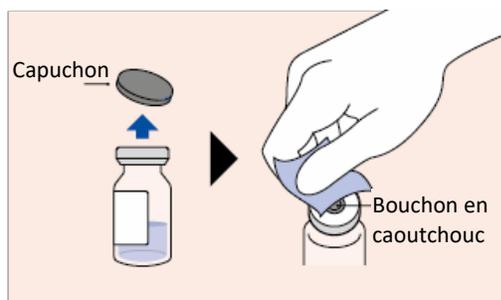


**9** Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon.

**10** Essuyez le point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool et laissez-le sécher à l'air libre.

- **Ne touchez pas** la surface que vous venez de nettoyer avant l'injection, ne l'éventez pas et ne soufflez pas dessus.

### Nettoyez le bouchon de la fiole.

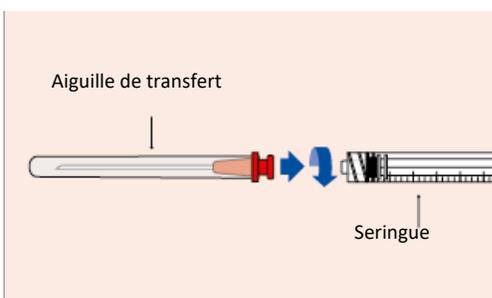


**11** Retirez le capuchon coloré de la fiole. Jetez-le dans le contenant pour objets pointus et tranchants (voir l'étape 43).

**12** Nettoyez le bouchon en caoutchouc avec l'autre tampon d'alcool.

- **Ne touchez pas** le bouchon en caoutchouc après l'avoir nettoyé.

### Fixez l'aiguille de transfert à la seringue.



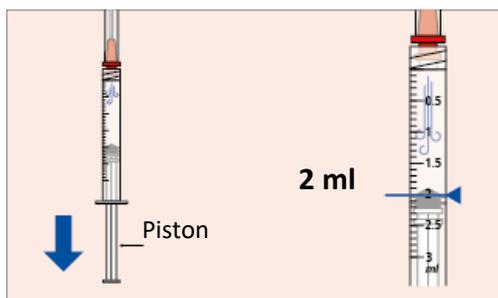
**13** Retirez la seringue et l'aiguille de transfert de leur emballage.

**14** Poussez l'aiguille de transfert sur la seringue en la faisant tourner vers la droite jusqu'à ce qu'elle soit parfaitement fixée à la seringue.

Laissez le capuchon de l'aiguille en place.

- **N'utilisez pas** l'aiguille à injection (munie du protecteur d'aiguille) pour extraire le médicament de la fiole.

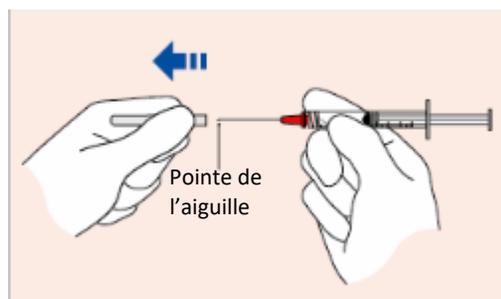
### Remplissez la seringue d'air.



- 15** Sans retirer le capuchon de l'aiguille, tirez lentement sur le piston et aspirez de l'air dans la seringue jusqu'à la **marque des 2 ml**.

Remarque : La fiole ne contient pas d'air. L'injection d'air dans celle-ci facilite le prélèvement de la solution et empêche le piston de bouger.

**Enlevez le capuchon de l'aiguille de transfert.**



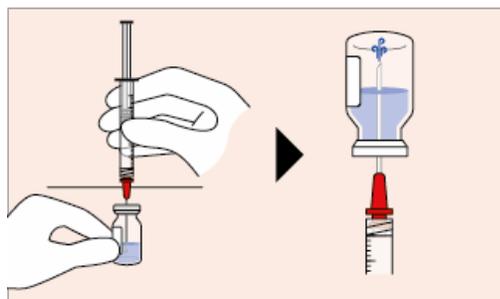
- 16** Tenez la seringue par le milieu et tirez délicatement sur le capuchon de l'aiguille, en l'éloignant de la seringue.

- 17** Laissez le capuchon sur une surface plane.

Vous devrez remettre le capuchon sur l'aiguille de transfert après avoir transféré le médicament.

- **Ne jetez pas** le capuchon.
- **Ne touchez pas** la pointe de l'aiguille et ne la laissez entrer en contact avec aucune surface une fois que vous avez enlevé le capuchon de l'aiguille.

**Injectez de l'air dans la fiole.**



- 18** Tenez la fiole sur une surface plane et insérez l'aiguille placée à la verticale au centre du bouchon en caoutchouc.

- 19** Retournez la fiole en laissant l'aiguille dedans.

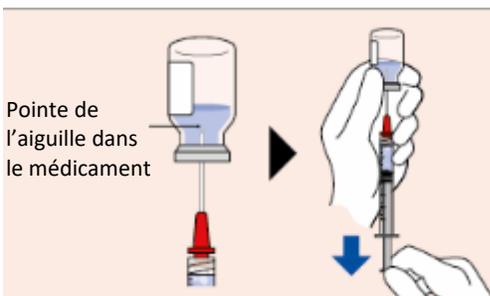
- 20** Veillez à ce que la pointe de l'aiguille soit au-dessus du médicament.

- 21** En maintenant la fiole dans la même position, appuyez sur le piston pour injecter de l'air dans celle-ci.

- 22** Maintenez le doigt bien appuyé sur le piston pour l'empêcher de bouger.

- **N'injectez pas** d'air dans le médicament, car cela risquerait de créer des bulles dedans.

### Transférez tout le médicament .



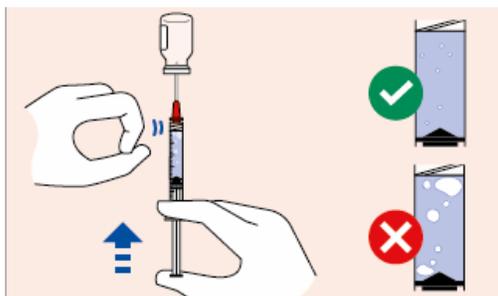
**23** Faites descendre la pointe de l'aiguille dans le médicament.

**24** Tirez lentement sur le piston pour **transférer tout le médicament** dans la seringue.

Prenez soin de **laisser la pointe de l'aiguille dans le médicament** en tout temps pendant le transfert dans la seringue. **Vous devez peut-être faire glisser l'aiguille vers le bas** pour éviter de transférer de l'air dans la seringue.

- **Ne laissez pas** l'aiguille sortir hors de la fiole.
- **Ne laissez pas** le piston sortir hors de la seringue.

### Éliminez les bulles d'air .

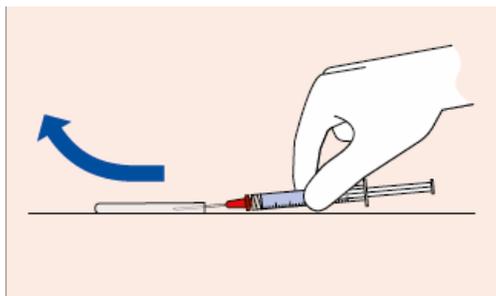


**25** S'il y a des bulles d'air ou des espaces remplis d'air dans la seringue, tapotez doucement le corps de la seringue avec le doigt pour les faire remonter à la surface.

**26** Appuyez lentement sur le piston pour expulser les bulles d'air dans la fiole.

Si vous expulsez un peu de médicament dans la fiole, tirez encore plus lentement cette fois sur le piston pour transférer tous les résidus de médicament que contient celle-ci (voir les étapes 23 et 24).

Remettez le capuchon sur l'aiguille de transfert.



**27** Retirez la seringue de la fiole.

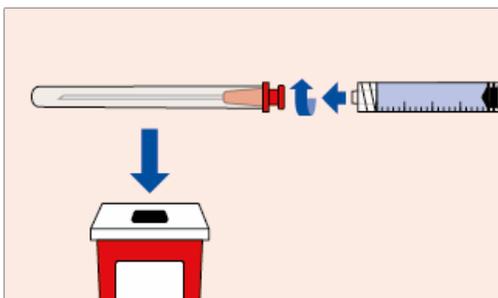
**28** **D'une main**, faites glisser l'aiguille dans le capuchon placé sur la surface plane.

**29** Une fois l'aiguille recouverte, soulevez la seringue et enfoncez le capuchon pour bien le fixer à l'aiguille.

- **Ne tenez pas** le capuchon pendant que vous faites glisser l'aiguille dans celui-ci.

**Avertissement : N'utilisez pas** l'aiguille de transfert pour injecter le médicament, car elle est trop grosse.

Enlevez l'aiguille de transfert.

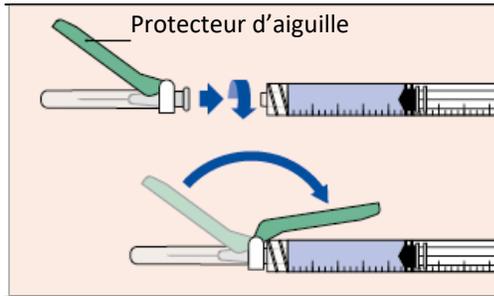


**30** Tenez la seringue et faites tourner l'aiguille de transfert vers la gauche pour la dévisser.

**31** Mettez l'aiguille de transfert usagée dans le contenant pour objets pointus et tranchants (voir l'étape 43).

- **Ne touchez pas** à la pointe de la seringue une fois que vous aurez dévissé l'aiguille de transfert.

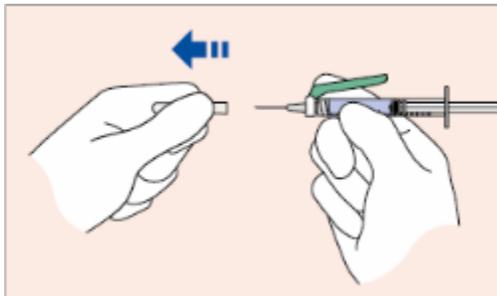
**Fixez l'aiguille à injection à la seringue.**



- 32** Retirez l'aiguille à injection de son emballage.
- 33** Poussez l'aiguille à injection sur la seringue en la faisant tourner vers la droite jusqu'à ce qu'elle soit parfaitement fixée à celle-ci.

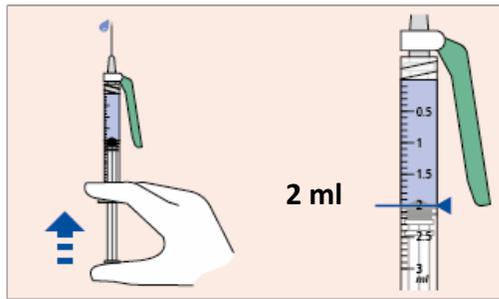
- 34** Renversez le protecteur d'aiguille vers la seringue comme l'illustre la figure ci-dessus.

**Enlevez le capuchon de l'aiguille à injection.**



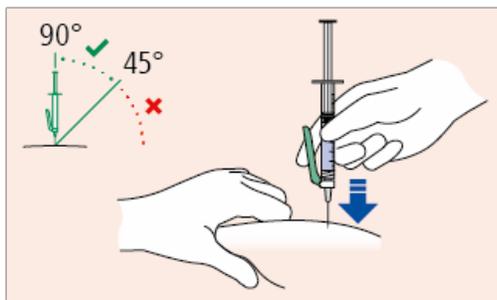
- 35** Tenez la seringue par le milieu et tirez délicatement sur le capuchon de l'aiguille, en l'éloignant de la seringue.
- **Ne tordez pas** le capuchon de l'aiguille et ne le pliez pas pendant que vous tirez dessus.
  - **Ne touchez pas** l'aiguille et ne la laissez entrer en contact avec aucune surface après avoir retiré son capuchon.
  - **Ne remettez pas** le capuchon de l'aiguille en place, car vous risquez d'endommager celle-ci.
  - **N'utilisez pas** la seringue si vous l'avez échappée ou si elle est endommagée.

Ajustez le piston.



**36** Appuyez lentement sur le piston jusqu'à la marque des 2 ml.

Insérez l'aiguille.



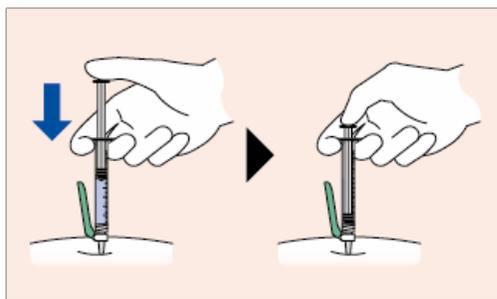
**37** D'une main, pincez la zone de peau que vous avez nettoyée.

**38** De l'autre main, tenez la seringue par le milieu à un angle de 45 à 90 degrés par rapport au pli de peau que vous pincez.

**39** D'un geste rapide, insérez l'aiguille jusqu'au bout dans ce pli de peau.

- **Ne tenez pas** le piston et n'appuyez pas dessus pendant l'insertion de l'aiguille.

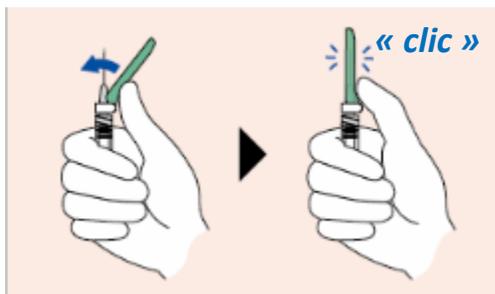
Injectez le médicament.



**40** Appuyez lentement sur le piston jusqu'à ce qu'il soit complètement enfoncé, afin d'injecter tout le médicament dans le pli de peau.

**41** Relâchez le pli de peau et retirez l'aiguille de celui-ci.

Recouvrez l'aiguille à injection.



**42** Après l'injection, rabattez le protecteur d'aiguille sur l'aiguille avec le pouce **jusqu'à ce que vous entendiez ou sentiez un déclic**. Si vous n'entendez pas le « clic », inspectez l'aiguille pour voir si elle est entièrement couverte par le protecteur d'aiguille.

- **Ne remettez pas** le capuchon de l'aiguille sur celle-ci.
- **N'utilisez pas** vos deux mains pour recouvrir l'aiguille.
- **Ne retirez pas** l'aiguille de la seringue.

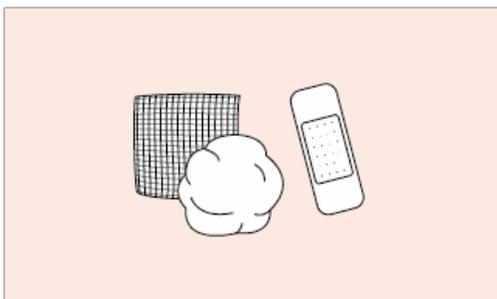
Jetez la seringue et la fiole.



**43** Jetez la fiole de PIASKY, la seringue, les aiguilles et le reste des fournitures dans un contenant pour objets pointus et tranchants immédiatement après leur utilisation (voir « Mise au rebut des seringues, des aiguilles et des fioles »).

- **Ne jetez pas** les aiguilles détachées, les seringues et les fioles aux ordures ménagères.
- **N'essayez jamais** de démonter la seringue.

Inspectez le point d'injection.



**44** Il peut y avoir un léger saignement ou une goutte de médicament au point d'injection.

Vous pouvez appuyer un tampon d'ouate ou une compresse de gaze stérile contre le point d'injection, jusqu'à ce que le saignement cesse. Au besoin, vous pouvez le recouvrir d'un petit pansement adhésif. Si le saignement ne s'arrête pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

L'injection est terminée.

- **Ne frottez pas** et ne massez pas la région dans laquelle vous venez de faire l'injection.

### Deuxième ou troisième injection

**Si l'administration de la dose prescrite nécessite 2 ou 3 injections consécutives, répétez tout le processus à partir de l'étape 8 avec une autre fiole de PIASKY et de nouvelles fournitures.** Il vous faudra peut-être utiliser jusqu'à 3 fioles de PIASKY pour vous administrer une dose complète. N'oubliez pas de changer de point d'injection à chaque fois.

### Mise au rebut des seringues, des aiguilles et des fioles



Placez les aiguilles, les seringues et les fioles usagées dans le contenant pour objets pointus et tranchants immédiatement après leur utilisation. Ne jetez pas les aiguilles détachées et les seringues aux ordures ménagères.

Lorsque votre contenant pour objets pointus et tranchants est presque plein, vous devez suivre les lignes directrices en vigueur dans votre région pour vous en débarrasser de la manière adéquate. Il est possible que des exigences locales réglementent la mise au rebut des aiguilles et seringues usagées.

**Ne jetez jamais** un contenant pour objets pointus et tranchants plein aux ordures ménagères, à moins que les lignes directrices en vigueur dans votre région ne vous y autorisent.

**Ne recyclez pas** votre contenant pour objets pointus et tranchants.

**Important :** Gardez toujours le contenant pour objets pointus et tranchants hors de la portée des enfants.