

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Adakveo 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di crizanlizumab.

Un flaconcino da 10 ml contiene 100 mg di crizanlizumab.

Crizanlizumab è un anticorpo monoclonale prodotto da cellule ovariche di criceto cinese (Chinese Hamster Ovary, CHO) con la tecnica del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)

Liquido da incolore a leggermente giallo-brunastro a pH 6 e con una osmolalità di 300 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adakveo è indicato per la prevenzione delle crisi vaso-occlusive (*vaso occlusive crises* - VOC) ricorrenti nei pazienti con malattia a cellule falciformi di età uguale e superiore a 16 anni. Può essere somministrato come terapia aggiuntiva a idrossiurea/idrossicarbamide (HU/HC) o come monoterapia in pazienti per i quali il trattamento con HU/HC è inappropriato o inadeguato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da medici esperti nella gestione della malattia a cellule falciformi.

Posologia

Dose raccomandata

La dose raccomandata di crizanlizumab è di 5 mg/kg somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti alla settimana 0, alla settimana 2 e successivamente ogni 4 settimane.

Crizanlizumab può essere somministrato da solo o con HU/HC.

Dosi ritardate o dimenticate

Se una dose viene dimenticata, il trattamento deve essere somministrato il prima possibile.

- Se crizanlizumab viene somministrato entro 2 settimane dopo la dose dimenticata, la somministrazione deve proseguire come pianificato originariamente per il paziente.
- Se crizanlizumab viene somministrato più di 2 settimane dopo la dose dimenticata, la somministrazione deve proseguire ogni 4 settimane.

Gestione delle reazioni correlate all'infusione

La Tabella 1 riassume le raccomandazioni per la gestione delle reazioni correlate all'infusione (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8).

Tabella 1 Raccomandazioni per gestire le reazioni correlate all'infusione

Severità della reazione avversa	Raccomandazione per la gestione
Reazioni correlate all'infusione da lievi (Grado 1) a moderate (Grado 2)	Interrompere temporaneamente o ridurre la velocità di infusione. Iniziare un trattamento sintomatico.* Per le infusioni successive, considerare una premedicazione e/o una velocità di infusione più lenta.
Reazioni correlate all'infusione severe (\geq Grado 3)	Interrompere il trattamento con Adakveo. Iniziare un trattamento sintomatico.*
* Per esempio, antipiretico, analgesico e/o antistaminico. Si deve usare cautela con i corticosteroidi nei pazienti con malattia a cellule falciformi a meno che non siano clinicamente indicati (ad es. trattamento dell'anafilassi).	

Popolazioni speciali

Anziani

Crizanlizumab non è stato studiato in pazienti anziani. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose poiché la farmacocinetica di crizanlizumab negli adulti non è influenzata dall'età.

Compromissione renale

Sulla base dei risultati di farmacocinetica (PK) di popolazione, non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). I dati da pazienti con compromissione renale severa sono troppo limitati per trarre conclusioni su questa popolazione.

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di crizanlizumab in pazienti con compromissione epatica non sono state stabilite. Crizanlizumab è un anticorpo monoclonale e viene eliminato tramite catabolismo (ad esempio suddivisione in peptidi e aminoacidi), e non è prevista una variazione della dose in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di crizanlizumab in pazienti pediatrici da 6 mesi a 16 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di crizanlizumab nei bambini di età inferiore a 6 mesi per l'indicazione della prevenzione delle crisi vaso-occlusive ricorrenti.

Modo di somministrazione

Adakveo deve essere diluito con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o destrosio 5% prima della somministrazione.

La soluzione diluita deve essere somministrata attraverso un filtro in linea, sterile, non-pirogeno, da 0,2 micron, mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti. Non deve essere somministrato mediante infusione endovenosa rapida o bolo.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Ipersensibilità a prodotti derivati da cellule ovariche di criceto cinese (CHO).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni correlate all'infusione

Negli studi clinici, reazioni correlate all'infusione (ossia reazioni che si sono verificate durante l'infusione o entro 24 ore dall'infusione) sono state osservate in 3 pazienti (2,7%) trattati con crizanlizumab 5 mg/kg (vedere paragrafo 4.8).

Nel contesto post-marketing sono stati segnalati casi di reazioni correlate all'infusione, inclusi eventi di dolore severo, diversi per localizzazione, severità, e/o natura rispetto alle condizioni al basale del paziente e che in diversi casi hanno richiesto il ricovero. La maggior parte di queste reazioni correlate all'infusione si è verificata durante l'infusione o entro alcune ore dal completamento della prima o della seconda infusione. Tuttavia, è stata segnalata anche un'insorgenza tardiva di eventi di dolore severo a seguito di precedenti infusioni ben tollerate. Alcuni pazienti hanno anche avuto complicazioni successive come sindrome toracica acuta e embolia grassa, in particolare in pazienti trattati con steroidi.

I pazienti devono essere monitorati e informati per individuare segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione, che possono includere dolore in varie sedi, cefalea, febbre, brividi, nausea, vomito, diarrea, stanchezza, capogiro, prurito, orticaria, sudorazione, respiro affannoso o sibili (vedere paragrafo 4.8).

In caso di una reazione correlata all'infusione severa, crizanlizumab deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia appropriata (vedere paragrafo 4.2).

Per le raccomandazioni sulla gestione di reazioni correlate all'infusione lievi o moderate vedere il paragrafo 4.2.

Si deve usare cautela con i corticosteroidi nei pazienti con malattia a cellule falciformi a meno che non siano clinicamente indicati (ad es. trattamento dell'anafilassi).

Interferenza con i test di laboratorio: conta piastrinica automatizzata

L'interferenza con la conta piastrinica automatizzata (aggregazione piastrinica) è stata osservata in pazienti trattati con crizanlizumab in studi clinici, in particolare quando sono state usate provette contenenti EDTA (acido etilendiamminotetraacetico). Questo può portare a una conta piastrinica non valutabile o falsamente diminuita. Non vi sono evidenze che crizanlizumab causi una riduzione delle piastrine circolanti o che abbia un effetto pro-aggregante *in vivo*.

Per mitigare la potenziale interferenza nei test di laboratorio, si raccomanda di eseguire il test il prima possibile (entro 4 ore dal prelievo di sangue) o usare provette con citrato. Quando necessario, la conta piastrinica può essere stimata tramite striscio di sangue periferico.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Le interazioni tra crizanlizumab e altri medicinali non sono state analizzate in studi dedicati.

Gli anticorpi monoclonali non vengono metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (CYP450). Perciò, non si prevede che i medicinali che sono substrati, inibitori o induttori del CYP450 influenzino la farmacocinetica di crizanlizumab. Negli studi clinici, HU/HC non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di crizanlizumab nei pazienti.

Sulla base delle vie metaboliche degli anticorpi monoclonali, non si prevedono effetti sull'esposizione di medicinali co-somministrati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Adakveo in donne in gravidanza sono in numero limitato. Sulla base dei dati degli studi sugli animali, crizanlizumab può causare perdite del feto quando somministrato a donne in gravidanza (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Adakveo durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Per contribuire a determinare gli effetti nelle donne in gravidanza, gli operatori sanitari sono incoraggiati a segnalare tutti i casi di gravidanza e le complicanze durante la gravidanza (a partire da 105 giorni prima dell'ultimo periodo mestruale in poi) al rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (vedere il foglio illustrativo), per permettere il monitoraggio di queste pazienti mediante il programma *PR*egnancy outcomes *Intensive Monitoring* (PRIM). Inoltre, tutti gli eventi avversi in gravidanza devono essere segnalati tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

Allattamento

Non è noto se crizanlizumab sia escreto nel latte materno dopo la somministrazione di Adakveo. Non vi sono dati sugli effetti di crizanlizumab su neonati/lattanti o sulla produzione di latte materno.

Poiché molti medicinali, compresi gli anticorpi, possono essere escreti nel latte materno, il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Adakveo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di Adakveo sulla fertilità umana. I dati non clinici disponibili non suggeriscono un effetto sulla fertilità durante il trattamento con crizanlizumab (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Adakveo può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di crizanlizumab possono verificarsi capogiro, stanchezza e sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al medicinale più frequentemente segnalate ($\geq 10\%$ dei pazienti) nel gruppo con Adakveo alla dose di 5 mg/kg sono state artralgia, nausea, dolore dorsale, piressia e dolore addominale. Queste reazioni avverse al medicinale, insieme a mialgia, dolore toracico muscoloscheletrico e diarrea, possono essere segni e sintomi di una reazione correlata all'infusione quando osservate durante l'infusione o entro 24 ore da un'infusione (vedere paragrafo 4.4). Eventi severi sono stati osservati per piressia e artralgia (ciascuno 0,9%). Dopo la commercializzazione sono stati segnalati eventi di dolore severo come parte delle reazioni correlate all'infusione.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 2 elenca le reazioni avverse basate su dati aggregati da due studi: lo studio registrativo SUSTAIN ed uno studio di farmacocinetica/farmacodinamica e sicurezza in aperto a braccio singolo. L'uso di crizanlizumab in associazione a HU/HC non ha comportato differenze significative nel profilo di sicurezza. Nella tabella 2 sono presentate anche le reazioni avverse segnalate nel contesto post-marketing.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, la categoria di frequenza corrispondente per ciascuna reazione avversa si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2 Reazioni avverse da studi clinici e sorveglianza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dolore orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea, dolore addominale*
	Comune	Diarrea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Prurito*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia, dolore dorsale
	Comune	Mialgia, dolore toracico muscoloscheletrico
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia
	Comune	Reazione in sede di infusione*
	Non nota	Dolore [#]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Reazione correlata a infusione
*I raggruppamenti sotto riportati contengono i seguenti termini preferiti MedDRA: - Dolore addominale: dolore addominale, dolore addominale superiore, dolore addominale inferiore, fastidio addominale e dolorabilità addominale - Prurito: prurito e prurito vulvovaginale - Reazione in sede di infusione: stravasamento in sede di infusione, dolore in sede di infusione e tumefazione in sede di infusione		
[#] Dolore in varie sedi che si verifica durante l'infusione o entro 24 ore dall'infusione (ad es. potenziale reazione correlata all'infusione). Questo include ma non è limitato a dolore addominale, artralgia, dolore dorsale, dolore osseo, dolore toracico, dolore generale del corpo, cefalea, spasmi muscolari, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore a un arto. Vedere paragrafo 4.4.		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Immunogenicità

Negli studi clinici, in 1 paziente (0,9%) dei 111 che hanno ricevuto Adakveo 5 mg/kg sono stati rilevati, in modo transitorio, anticorpi anti-crizanlizumab indotti dal trattamento.

Non vi sono state evidenze di alterazioni della farmacocinetica o di un alterato profilo di sicurezza con lo sviluppo di anticorpi anti-crizanlizumab.

Popolazione pediatrica

Si prevede che frequenza, tipologia e severità delle reazioni avverse in pazienti di età compresa tra i 16 e i 17 anni siano le stesse degli adulti. La sicurezza di crizanlizumab è stata valutata in 3 pazienti di età <18 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

In caso di sospetto sovradosaggio, devono essere avviate misure generali di supporto e un trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti ematologici, codice ATC: B06AX01

Meccanismo d'azione

Crizanlizumab è un anticorpo monoclonale (mAb) umanizzato IgG2 kappa selettivo che si lega alla P-selectina con elevata affinità e blocca l'interazione con i suoi ligandi, incluso il ligando 1 della glicoproteina P-selectina. Crizanlizumab può anche dissociare il complesso preformato P-selectina/PSGL-1. La P-selectina è una molecola di adesione espressa su cellule endoteliali attivate e piastrine. Svolge un ruolo essenziale nel reclutamento iniziale dei leucociti e nell'aggregazione delle piastrine nel sito del danno vascolare durante l'infiammazione. Nello stato pro-infiammatorio cronico associato alla malattia a cellule falciformi, la P-selectina è sovraespressa e sia le cellule del sangue in circolo sia l'endotelio vengono attivate e diventano iperadesive. L'adesione multicellulare P-selectina-mediata è un fattore chiave nella patogenesi della vaso-occlusione e delle crisi vaso-occlusive (VOC). Elevati livelli di P-selectina sono presenti in pazienti affetti da malattia a cellule falciformi.

È stato dimostrato che il legame con la P-selectina sulla superficie dell'endotelio attivato e delle piastrine blocca in modo efficace le interazioni tra cellule endoteliali, piastrine, globuli rossi e leucociti, prevenendo così la vaso-occlusione.

Effetti farmacodinamici

Nel corso degli studi clinici, nei pazienti con malattia a cellule falciformi, il trattamento con crizanlizumab 5 mg/kg ha comportato un'inibizione della P-selectina dose-dipendente, immediata e sostenuta (misurata *ex vivo*).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di crizanlizumab, con o senza HU/HC, è stata valutata nello studio registrativo SUSTAIN, uno studio multicentrico di 52 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in pazienti con malattia a cellule falciformi con una anamnesi di crisi vaso-occlusive (VOC).

In questo studio, le VOC sono state definite come crisi che hanno richiesto una visita medica, in cui sono stati rilevati tutti gli episodi acuti di dolore senza altra causa se non un evento vaso-occlusivo che ha richiesto una visita medica e un trattamento con oppioidi orali o parenterali o con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) parenterali. Per definizione, sono state considerate VOC anche la sindrome toracica acuta, il sequestro epatico, il sequestro splenico e il priapismo (che richiede una visita medica).

In totale 198 pazienti con malattia a cellule falciformi di età compresa tra 16 e 63 anni (inclusi; età media 30,1±10,3 anni), con qualsiasi genotipo di malattia a cellule falciformi (compresi HbSS [71,2%], HbSC [16,2%], talassemia HbSbeta0 [6,1%], talassemia HbSbeta+ [5,1%], e altri [1,5%]) e una anamnesi tra 2 e 10 VOC nei 12 mesi precedenti (il 62,6% e il 37,4% dei pazienti ha avuto rispettivamente 2-4 o 5-10 VOC), sono stati randomizzati 1:1:1 ad Adakveo 5 mg/kg, Adakveo 2,5 mg/kg o placebo. La maggioranza dei pazienti erano neri o afroamericani (91,9%). I pazienti hanno ricevuto Adakveo con (62,1%) o senza (37,9%) HU/HC. La randomizzazione è stata stratificata per pazienti già in trattamento con HU/HC (Sì/No) e per numero di VOC nei 12 mesi precedenti (da 2 a 4, da 5 a 10). Ai pazienti era consentito assumere medicinali per alleviare il dolore (ad esempio paracetamolo, FANS e oppioidi) e ricevere trasfusioni occasionali "secondo necessità". I pazienti partecipanti a un programma trasfusionale cronico (serie pre-pianificate di trasfusioni a scopo profilattico) sono stati esclusi dallo studio.

Il trattamento con Adakveo 5 mg/kg ha determinato un tasso medio annuo di VOC inferiore del 45,3% rispetto al placebo (Hodges-Lehmann, differenza mediana assoluta di -1,01 rispetto al placebo, IC al 95% [-2,00, 0,00]), che era statisticamente significativo (p=0,010). I tassi medi annui delle VOC non complicate (qualsiasi VOC come definita sopra, escludendo sindrome toracica acuta, sequestro epatico, sequestro splenico o priapismo) e dei giorni di ospedalizzazione sono stati rispettivamente inferiori del 62,9% e del 41,8% nel gruppo Adakveo 5 mg/kg rispetto al gruppo placebo. Le VOC verificatesi durante lo studio sono state valutate da un comitato di revisione indipendente.

I principali risultati di efficacia dello studio registrativo SUSTAIN sono riassunti nelle Tabelle 3 e 4.

Tabella 3 Risultati dallo studio clinico SUSTAIN nella malattia a cellule falciformi

Evento	Adakveo 5mg/kg (N=67) (media standard)	Placebo (N=65) (media standard)	Variazione vs placebo	Hodges-Lehmann differenza mediana (IC al 95%)	p-value (Wilcoxon rank sum)
Endpoint primario Tasso annuo di VOC	1,63	2,98	-45,3%	-1,01 (-2,00, 0,00)	0,010
Endpoint secondario					
Tasso annuo di giorni di ospedalizzazione	4,00	6,87	-41,8%	0,00 (-4,36, 0,00)	0,450
Tasso annuo di VOC non complicate	1,08	2,91	-62,9%	-1,00 (-1,98, 0,00)	-

L'endpoint primario (tasso annuo di VOC che richiede una visita medica) e l'endpoint secondario principale (tasso annuo dei giorni di ospedalizzazione) sono stati gli unici formalmente testati per rilevanza statistica come da protocollo.

L'effetto clinico dimostrato nell'analisi di efficacia primaria è stato supportato da molteplici analisi supplementari, tra cui una regressione binomiale negativa sulle valutazioni degli sperimentatori con un metodo conservativo per gestire i dati mancanti dovuti ad una interruzione anticipata del trattamento basata sui risultati del gruppo placebo (RR=0,74, IC al 95%=0,52, 1,06).

Nel gruppo Adakveo 5 mg/kg sono state osservate riduzioni clinicamente significative del tasso annuo di VOC in importanti sottogruppi (trattamento con HU/HC, 2-4 o 5-10 VOC nei 12 mesi precedenti e genotipi HbSS o non-HbSS; vedere Tabella 4).

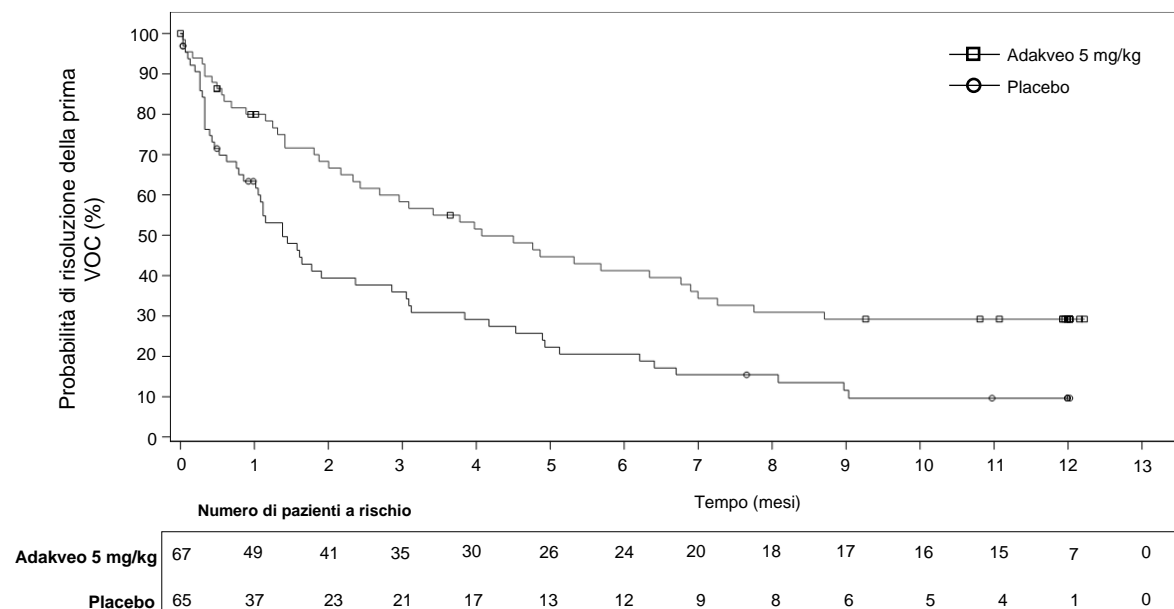
Tabella 4 Tasso annuo di VOC nei pazienti – analisi dei sottogruppi

Sottogruppo		Adakveo 5 mg/kg (N=67) (media standard)	Placebo (N=65) (media standard)	Variazione vs placebo	Hodges-Lehmann differenza mediana (IC al 95%)
Trattamento con HU/HC	Sì	n=42 2,43	n=40 3,58	-32,1%	-1,01 (-2,44, 0,00)
	No	n=25 1,00	n=25 2,00	-50,0%	-1,02 (-2,00, 0,00)
Numero di VOC nei 12 mesi precedenti	2-4 VOC	n=42 1,14	n=41 2,00	-43,0%	-0,05 (-1,56, 0,01)
	5-10 VOC	n=25 1,97	n=24 5,32	-63,0%	-2,74 (-5,00, -0,83)
Genotipi della malattia a cellule falciformi, incluso HbSC	HbSS	n=47 1,97	n=47 3,01	-34,6%	-1,01 (-2,18, 0,00)
	Non-HbSS	n=20 0,99	n=18 2,00	-50,5%	-1,01 (-2,01, 0,00)

Nel gruppo Adakveo 5 mg/kg è stato osservato un aumento due volte maggiore della percentuale di pazienti senza VOC e che hanno completato lo studio rispetto al gruppo placebo (22% vs 8%; odds ratio [IC al 95%]: 3,57 [1,20, 10,63]). Una differenza simile è stata osservata anche in importanti sottogruppi (trattamento con HU/HC, genotipi).

Il trattamento con Adakveo 5 mg/kg è stato anche associato a un tempo mediano stimato di Kaplan-Meier tre volte più lungo alla prima VOC rispetto al placebo (4,07 vs 1,38 mesi; HR=0,495, IC al 95%: 0,331, 0,741) (Figura 1) e a un tempo mediano due volte più lungo dalla randomizzazione alla seconda VOC rispetto al placebo (10,32 vs 5,09 mesi; HR=0,534, IC al 95%: 0,329, 0,866).

Figura 1 Curva di Kaplan-Meier del tempo alla prima VOC



Popolazione pediatrica

Si prevede che l'efficacia di crizanlizumab in pazienti di età compresa tra i 16 e i 17 anni sia la stessa degli adulti. Tre pazienti (2,7%) di età inferiore ai 18 anni sono stati trattati con crizanlizumab 5 mg/kg negli studi clinici.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Adakveo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della malattia a cellule falciformi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In pazienti con malattia a cellule falciformi, il tempo mediano per raggiungere la massima concentrazione sierica di crizanlizumab (T_{max}) è stato di 1,92 ore allo stato stazionario a seguito della somministrazione endovenosa di 5 mg/kg nell'arco di 30 minuti.

Distribuzione

La distribuzione di crizanlizumab è tipica degli anticorpi umani endogeni negli spazi vascolari ed extracellulari. In volontari sani, il volume di distribuzione (V_z) è stato di 4,26 litri dopo una singola somministrazione endovenosa di 5 mg/kg di crizanlizumab.

Biotrasformazione

Gli anticorpi sono principalmente eliminati mediante proteolisi dagli enzimi lisosomiali nel fegato come piccoli peptidi e aminoacidi.

Eliminazione

In volontari sani, l'emivita media di eliminazione terminale ($T_{1/2}$) è stata di 10,6 giorni e la clearance media è stata di 11,7 ml/h alla dose di 5 mg/kg di crizanlizumab. Nei pazienti con malattia a cellule falciformi, l'eliminazione media $T_{1/2}$ durante l'intervallo di somministrazione è stata di 11,2 giorni.

Linearità/Non linearità

In volontari sani, l'esposizione a crizanlizumab (media C_{max} , AUC_{last} o AUC_{inf}) è aumentata in modo non-lineare nell'intervallo di dose da 0,2 a 8 mg/kg.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

In un'analisi farmacocinetica in popolazione di pazienti con eGFR compresa tra 35 e 202 ml/min/1,73 m², non sono state riscontrate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di crizanlizumab tra pazienti con compromissione renale lieve o moderata e pazienti con normale funzionalità renale. I dati provenienti da pazienti con compromissione renale severa sono troppo limitati per trarre conclusioni su questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di crizanlizumab in pazienti con compromissione epatica non sono state stabilite. Crizanlizumab è un anticorpo monoclonale ed è eliminato tramite catabolismo (ad esempio suddivisione in peptidi e aminoacidi) e non è prevista una variazione della dose in pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 16 anni non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, reattività crociata tissutale e tossicità a dosi ripetute.

In uno studio di tossicità a dosi ripetute di 26 settimane, la somministrazione di crizanlizumab in scimmie cynomolgus a dosaggi fino a 50 mg/kg/dose una volta ogni 4 settimane (almeno 13,5 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC in pazienti con malattia a cellule falciformi trattati con 5 mg/kg una volta ogni quattro settimane) è stata generalmente ben tollerata. Non vi sono stati risultati primari correlati a crizanlizumab su qualsiasi endpoint valutato. Alla dose di 50 mg/kg, in 2 animali su 10 è stata osservata un'inflammatione da minima a moderata dei vasi in diversi tessuti, considerata essere una reazione del complesso antigene-anticorpo (anticorpo anti-umano di primate). Si è verificato un decesso attribuito all'aspirazione del contenuto gastrico a seguito di una reazione peri-infusione mediata dall'ipersensibilità anticorpo-anti-farmaco-dipendente.

Nelle scimmie cynomolgus gli effetti farmacologici di crizanlizumab sui parametri emodinamici ed elettrocardiografici sono stati valutati nello studio di tossicità a dosi ripetute di 26 settimane. Sono stati valutati anche la frequenza respiratoria e i parametri neurologici. Non ci sono stati effetti correlati a crizanlizumab sulla pressione arteriosa o sulla frequenza cardiaca, PR, RR, QRS, QT e intervalli del tratto QT (QTc) corretti per la frequenza cardiaca sugli elettrocardiogrammi (ECG). Non sono state osservate anomalie del ritmo o modifiche qualitative durante la valutazione qualitativa dell'ECG. Non vi sono stati effetti correlati a crizanlizumab sulla frequenza respiratoria o su qualsiasi parametro neurologico valutato.

Non sono stati condotti studi formali di carcinogenicità, genotossicità e tossicità giovanile con crizanlizumab.

In uno studio di tossicità a dosi ripetute di 26 settimane, alle scimmie cynomolgus sono state somministrate dosi di crizanlizumab fino a 50 mg/kg una volta ogni 4 settimane (almeno 13,5 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC in pazienti con malattia a cellule falciformi trattati con 5 mg/kg una volta ogni quattro settimane). Non vi sono stati effetti avversi di crizanlizumab sugli organi riproduttivi maschili e femminili.

In uno studio avanzato sullo sviluppo pre- e postnatale in scimmie cynomolgus, le femmine gravide hanno ricevuto crizanlizumab per via endovenosa una volta ogni due settimane durante il periodo di organogenesi, a dosi di 10 e 50 mg/kg (rispettivamente circa 2,8 e 16 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC in pazienti con malattia a cellule falciformi trattati con 5 mg/kg/dose una volta ogni quattro settimane). Non è stata osservata tossicità materna. Vi è stato un aumento di perdite fetali (aborti o feti nati morti) ad entrambe le dosi e questo è stato più elevato nel terzo trimestre. La causa delle perdite fetali nelle scimmie non è nota ma può essere dovuta allo sviluppo di anticorpi-anti-farmaco contro crizanlizumab. Non vi sono stati effetti sulla crescita e sullo sviluppo infantile attribuibili a crizanlizumab durante i 6 mesi post-parto.

Concentrazioni sieriche misurabili di crizanlizumab sono state osservate nelle scimmie neonate al giorno 28 postnatale, il che conferma che crizanlizumab, come altri anticorpi IgG, attraversa la barriera placentare.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Sodio citrato (E331)
Acido citrico (E330)
Polisorbato 80 (E433)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

2 anni

Soluzione diluita

Stabilità chimica e fisica durante l'uso, dall'inizio della preparazione della soluzione diluita per infusione fino alla fine dell'infusione, è stata dimostrata fino a 8 ore a temperatura ambiente (fino a 25°C) e a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C fino a 24 ore complessive.

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione diluita per infusione deve essere utilizzata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono essere maggiori di 24 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, incluse le 4,5 ore a temperatura ambiente (fino a 25°C) dall'inizio della preparazione fino al completamento dell'infusione, a meno che la diluizione abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 ml di concentrato per soluzione per infusione in un flaconcino di vetro di tipo I, con tappo rivestito di gomma clorobutilica sigillato con una ghiera in alluminio con disco di plastica a strappo, contenente 100 mg di crizanlizumab.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I flaconcini di Adakveo sono esclusivamente monouso.

Preparazione dell'infusione

La soluzione diluita per infusione deve essere preparata da un operatore sanitario utilizzando tecniche asettiche.

La dose totale ed il volume richiesto di Adakveo dipendono dal peso del paziente; vengono somministrati 5 mg di crizanlizumab per kg di peso corporeo.

Il volume da utilizzare per la preparazione dell'infusione è calcolato secondo la seguente equazione:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{Peso del paziente (kg)} \times \text{dose prescritta}}{\text{Concentrazione di Adakveo}} \frac{[5 \text{ mg/kg}]}{[10 \text{ mg/ml}]}$$

1. Procurarsi il numero di flaconcini necessari per somministrare la dose prescritta e portarli a temperatura ambiente (per un massimo di 4 ore). È necessario un flaconcino ogni 10 ml di Adakveo (vedere la tabella sottostante).

Peso corporeo (kg)	Dose (mg)	Volume (ml)	Flaconcini (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Ispezionare visivamente i flaconcini.
 - La soluzione nei flaconcini deve essere da chiaro a opalescente. Non usare la soluzione se sono presenti particelle.
 - La soluzione deve essere incolore o può avere una leggera colorazione giallo-brunastra.
3. Prelevare un volume uguale al volume richiesto di Adakveo da una sacca per infusione di 100 ml contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o destrosio 5% ed eliminarlo.
 - Non sono state osservate incompatibilità tra la soluzione diluita di Adakveo e le sacche di infusione composte da polivinilcloruro (PVC), polietilene (PE) e polipropilene (PP).
4. Prelevare il volume necessario di Adakveo dai flaconcini e iniettarlo lentamente nella sacca per infusione precedentemente preparata.
 - La soluzione non deve essere miscelata o somministrata insieme ad altri medicinali attraverso la stessa linea endovenosa.
 - Mantenere il volume di Adakveo aggiunto alla sacca per infusione nell'intervallo da 10 ml a 96 ml per ottenere una concentrazione finale nella sacca per infusione compresa tra 1 mg/ml e 9,6 mg/ml.
5. Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente la sacca per infusione. **NON AGITARE.**

Somministrazione

La soluzione diluita di Adakveo deve essere somministrata tramite un filtro in linea, sterile, non-pirogeno, da 0,2 micron, mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti. Non sono state osservate incompatibilità tra Adakveo e i set di infusione composti da PVC, PVC rivestito in PE, poliuretano e membrane dei filtri in linea composte da polietersulfone (PES), poliammide (PA) o polisolfone (PSU).

Dopo la somministrazione di Adakveo, lavare la linea con almeno 25 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o destrosio 5%.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1476/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 ottobre 2020
Data del rinnovo più recente: 12 agosto 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Basilea
Svizzera

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2)

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-a del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di studiare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di crizanlizumab, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dell'analisi primaria di uno studio di fase III, CSEG101A2301, di crizanlizumab con o senza idrossiurea/idrossicarbamide in pazienti adolescenti e adulti con malattia a cellule falciformi con crisi vaso-occlusive	Analisi principale del rapporto dello studio clinico: dicembre 2025
Al fine di studiare ulteriormente la farmacocinetica, la farmacodinamica e la sicurezza di crizanlizumab, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dello studio di fase II CSEG101A2202 di crizanlizumab con o senza idrossiurea/idrossicarbamide in pazienti con malattia a cellule falciformi con crisi vaso-occlusive	Rapporto dello studio clinico: dicembre 2025

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Adakveo 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
crizanlizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 100 mg di crizanlizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: saccarosio, sodio citrato (E331), acido citrico (E330), polisorbato 80 (E433), acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino
100 mg/10 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.
Monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1476/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Adakveo 10 mg/ml concentrato sterile
crizanlizumab
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg/10 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Adakveo 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione crizanlizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Adakveo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Adakveo
3. Come viene somministrato Adakveo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Adakveo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Adakveo e a cosa serve

Cos'è Adakveo

Adakveo contiene il principio attivo crizanlizumab, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati anticorpi monoclonali (mAbs).

A cosa serve Adakveo

Adakveo è usato per prevenire crisi dolorose ricorrenti che si presentano in pazienti con malattia a cellule falciformi di età pari o superiore a 16 anni. Adakveo può essere somministrato in associazione a idrossiurea/idrossicarbamide, ma può essere utilizzato anche da solo.

La malattia a cellule falciformi è una malattia ereditaria del sangue, la quale fa sì che i globuli rossi colpiti diventino falciformi e abbiano difficoltà a passare attraverso i piccoli vasi sanguigni. Inoltre, nella malattia a cellule falciformi i vasi sanguigni sono danneggiati e appiccicosi a causa di una infiammazione cronica. Di conseguenza i globuli rossi aderiscono ai vasi sanguigni, causando episodi acuti di dolore e danni agli organi.

Come funziona Adakveo

I pazienti con malattia a cellule falciformi hanno livelli più elevati di una proteina chiamata P-selectina. Adakveo si lega alla P-selectina e questo dovrebbe impedire ai globuli rossi di aderire alle pareti dei vasi e aiutare a prevenire crisi dolorose.

Se ha dubbi sul funzionamento di Adakveo o sul perché le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Adakveo

Non le deve essere somministrato Adakveo:

- se è allergico a crizanlizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Reazioni correlate all'infusione

Medicinali di questo tipo (chiamati anticorpi monoclonali) vengono somministrati in una vena (via endovenosa) tramite un'infusione. Questi medicinali possono causare reazioni indesiderate (effetti indesiderati) quando vengono infusi nel corpo. Queste reazioni possono verificarsi durante l'infusione o entro 24 ore dalla somministrazione dell'infusione.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se si verifica uno qualsiasi dei seguenti sintomi durante l'infusione o entro 24 ore dall'infusione, poichè questi possono essere segni di una reazione correlata all'infusione:

- Dolore in varie sedi, mal di testa, febbre, brividi o tremori, nausea, vomito, diarrea, stanchezza, capogiro, prurito, orticaria, sudorazione, respiro affannoso o sibili. Vedere anche il paragrafo 4, "Possibili effetti indesiderati".

Il medico o l'infermiere possono monitorarla per individuare segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione.

Se manifesta una reazione correlata all'infusione, può essere necessario interrompere o rallentare l'infusione di Adakveo. Può ricevere medicinali aggiuntivi per trattare i sintomi della reazione correlata all'infusione. Le prossime infusioni di Adakveo possono continuare a essere somministrate più lentamente e/o con medicinali per ridurre il rischio di una reazione correlata all'infusione.

Esami del sangue durante il trattamento con Adakveo

Se deve sottoporsi a esami del sangue, informi il medico o l'infermiere che è in trattamento con Adakveo. Questo è importante perché questo trattamento può interferire con un test di laboratorio usato per misurare il numero di piastrine nel sangue.

Bambini e adolescenti

Adakveo non deve essere usato in bambini o adolescenti di età inferiore ai 16 anni.

Altri medicinali e Adakveo

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Adakveo non è stato testato su donne in gravidanza, pertanto le informazioni sulla sua sicurezza in donne in gravidanza sono limitate.

Se è in gravidanza o potrebbe iniziare una gravidanza e non usa misure contraccettive, l'uso di Adakveo non è raccomandato.

Non è noto se Adakveo o i suoi singoli componenti passino nel latte materno.

Se è in gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale. Il medico discuterà con lei dei potenziali rischi di Adakveo durante la gravidanza e l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Adakveo può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In caso di stanchezza, sonnolenza o capogiro, non guidi veicoli e non usi macchinari fino a quando non si sente meglio.

Adakveo contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come viene somministrato Adakveo

Adakveo le verrà somministrato da un medico o da un infermiere.

Se ha dubbi sulle modalità di somministrazione di Adakveo, si rivolga al medico o all'infermiere che le somministrano l'infusione.

Il medico le comunicherà quando ricevere le infusioni e gli appuntamenti successivi.

Quanto Adakveo le sarà somministrato

La dose raccomandata è di 5 mg per kilogrammo di peso corporeo. La prima infusione sarà somministrata alla Settimana 0 e la seconda infusione dopo due settimane (Settimana 2). Successivamente riceverà un'infusione ogni 4 settimane.

Come viene somministrata l'infusione

Adakveo viene somministrato in vena (per via endovenosa) come infusione della durata di 30 minuti.

Adakveo può essere somministrato da solo o con idrossiurea/idrossicarbammide.

Quanto dura il trattamento con Adakveo

Discuterà con il medico della durata del trattamento. Il medico controllerà regolarmente le sue condizioni per verificare che il trattamento abbia l'effetto desiderato.

Se dimentica un'infusione di Adakveo

È molto importante che riceva tutte le infusioni. Se dimentica un appuntamento per un'infusione, contatti il medico quanto prima per riprogrammarlo.

Se interrompe il trattamento con Adakveo

Non interrompa il trattamento con Adakveo a meno che il suo medico non le abbia indicato di poterlo fare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi

Informi immediatamente il medico o l'infermiere che le somministrano l'infusione se sviluppa uno qualsiasi dei seguenti sintomi durante l'infusione o entro 24 ore dall'infusione:

- dolore in varie sedi, mal di testa, febbre, brividi o tremori, nausea, vomito, diarrea, stanchezza, capogiro, prurito, orticaria, sudorazione, respiro affannoso o sibili.

Questi sintomi possono essere segni di una reazione correlata all'infusione, che è un effetto indesiderato comune (questo significa che può interessare fino a 1 persona su 10).

Altri possibili effetti indesiderati

Altri possibili effetti indesiderati includono quelli elencati di seguito. Se questi effetti indesiderati diventano gravi, informi il medico o l'infermiere.

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- dolore alle articolazioni (artralgia)
- nausea
- dolore alla schiena
- febbre
- dolore addominale superiore e inferiore, sensazione di dolorabilità addominale e fastidio addominale

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- diarrea
- prurito (incluso prurito vulvovaginale)
- vomito
- dolore ai muscoli (mialgia)
- dolore ai muscoli o alle ossa del torace (dolore toracico muscoloscheletrico)
- mal di gola (dolore orofaringeo)
- arrossamento o gonfiore e dolore in sede di infusione

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- dolore di qualsiasi intensità (lieve, moderato o grave) che si verifica in varie sedi durante l'infusione o entro 24 ore dell'infusione, che può essere un segno di una reazione correlata all'infusione

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Adakveo

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Le soluzioni per infusione devono essere utilizzate immediatamente dopo la diluizione.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Adakveo

- Il principio attivo è crizanlizumab. Ogni flaconcino da 10 ml contiene 100 mg di crizanlizumab.
- Gli altri componenti sono saccarosio, sodio citrato (E331), acido citrico (E330), polisorbato 80 (E433) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Adakveo e contenuto della confezione

Adakveo concentrato per soluzione per infusione è un liquido da incolore a leggermente giallo-brunastro.

Adakveo è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

I flaconcini di Adakveo sono esclusivamente monouso.

Preparazione dell'infusione

La soluzione diluita per infusione deve essere preparata da un operatore sanitario utilizzando tecniche asettiche.

La dose totale ed il volume richiesto di Adakveo dipendono dal peso del paziente; vengono somministrati 5 mg di crizanlizumab per kg di peso corporeo.

Il volume da utilizzare per la preparazione dell'infusione è calcolato secondo la seguente equazione:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{Peso del paziente (kg)} \times \text{dose prescritta} \quad [5 \text{ mg/kg}]}{\text{Concentrazione di Adakveo} \quad [10 \text{ mg/ml}]}$$

1. Procurarsi il numero di flaconcini necessari per somministrare la dose prescritta e portarli a temperatura ambiente (per un massimo di 4 ore). È necessario un flaconcino per ogni 10 ml di Adakveo (vedere la tabella sottostante).

Peso corporeo (kg)	Dose (mg)	Volume (ml)	Flaconcini (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Ispezionare visivamente i flaconcini.
 - La soluzione nei flaconcini deve essere da chiaro a opalescente. Non usare la soluzione se sono presenti particelle.
 - La soluzione deve essere incolore o può avere una leggera colorazione giallo-brunastra.
3. Prelevare un volume uguale al volume richiesto di Adakveo da una sacca per infusione di 100 ml contenente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o destrosio 5% ed eliminarlo.
 - Non sono state osservate incompatibilità tra la soluzione diluita di Adakveo e le sacche di infusione composte da polivinilcloruro (PVC), polietilene (PE) e polipropilene (PP).
4. Prelevare il volume necessario di Adakveo dai flaconcini e iniettarlo lentamente nella sacca per infusione precedentemente preparata.
 - La soluzione non deve essere miscelata o somministrata insieme ad altri medicinali attraverso la stessa linea endovenosa.
 - Mantenere il volume di Adakveo aggiunto alla sacca per infusione nell'intervallo da 10 ml a 96 ml per ottenere una concentrazione finale nella sacca per infusione compresa tra 1 mg/ml e 9,6 mg/ml.
5. Miscelare la soluzione diluita capovolgendo delicatamente la sacca per infusione. **NON AGITARE.**

Conservazione della soluzione diluita

Stabilità chimica e fisica durante l'uso, dall'inizio della preparazione della soluzione diluita per infusione fino alla fine dell'infusione, è stata dimostrata fino a 8 ore a temperatura ambiente (fino a 25°C) e a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C fino a 24 ore complessive.

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione diluita per infusione deve essere utilizzata immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono essere maggiori di 24 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, incluse le 4,5 ore a temperatura ambiente (fino a 25°C) dall'inizio della preparazione fino al completamento dell'infusione, a meno che la diluizione abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

Somministrazione

La soluzione diluita di Adakveo deve essere somministrata tramite un filtro in linea, sterile, non-pirogeno, da 0,2 micron, mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti. Non sono state osservate incompatibilità tra Adakveo e i set di infusione composti da PVC, PVC rivestito in PE, poliuretano e membrane dei filtri in linea composte da polietersulfone (PES), poliammide (PA) o polisolfone (PSU).

Dopo la somministrazione di Adakveo, lavare la linea con almeno 25 ml di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o destrosio 5%.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.