

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Adakveo 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solução para perfusão contém 10 mg de crizanlizumab.

Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de crizanlizumab.

Crizanlizumab é um anticorpo monoclonal produzido em células de Ovário de Hamster Chinês (OHC) por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril)

Líquido incolor a ligeiramente amarelo-acastanhado com pH 6 e com osmolalidade de 300 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adakveo é indicado para prevenção de crises vaso-oclusivas (CVO) recorrentes em doentes com anemia de células falciformes com idade igual ou superior a 16 anos. Pode ser administrado como terapêutica adicional ao tratamento com hidroxíureia/hidroxycarbamida (HU/HC) ou em monoterapia nos doentes em que o tratamento com HU/HC é inconveniente ou inadequado.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por médicos com experiência no tratamento da anemia de células falciformes.

Posologia

Dose recomendada

A dose recomendada de crizanlizumab é 5 mg/kg administrada durante um período de 30 minutos através de perfusão intravenosa na semana 0, semana 2 e de 4 em 4 semanas a partir daí.

Crizanlizumab pode ser dado isoladamente ou com HU/HC.

Doses atrasadas ou esquecidas

Se se esquecer de uma dose, o tratamento deve ser administrado o mais rapidamente possível.

- Se crizanlizumab for administrado no prazo de 2 semanas após a dose esquecida, a administração deve ser mantida de acordo com o calendário original do doente.
- Se crizanlizumab for administrado mais do que 2 semanas após a dose esquecida, a administração deve continuar de 4 em 4 semanas a partir daí.

Gestão de reações relacionadas com a perfusão

A Tabela 1 resume as recomendações para a gestão de reações relacionadas com a perfusão (ver também as secções 4.4 e 4.8).

Tabela 1 **Recomendações para a gestão de reações relacionadas com a perfusão**

| Gravidade da reação adversa | Recomendação de gestão |
|---|--|
| Reações ligeiras (Grau 1) a moderadas (Grau 2) relacionadas com a perfusão | Interromper temporariamente ou reduzir a taxa de perfusão. Iniciar tratamento sintomático.* Em perfusões subsequentes considerar pré-medicação e/ou taxa de perfusão mais lenta. |
| Reações graves relacionadas com a perfusão (\geq Grau 3) | Descontinuar o tratamento com Adakveo. Iniciar tratamento sintomático.* |
| * p. ex. Antipirético, analgésico e/ou anti-histamínico. Recomenda-se precaução na utilização de corticosteróides em doentes com anemia de células falciformes a menos que seja clinicamente indicado (p.ex. tratamento de anafilaxia). | |

Populações especiais

Idosos

Crizanlizumab não foi estudado em doentes idosos. Não é necessário ajuste de dose dado que a farmacocinética de crizanlizumab em adultos não é afetada pela idade.

Compromisso renal

Com base nos resultados farmacocinéticos (PK) da população, não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Os dados de doentes com compromisso renal grave são demasiado limitados para permitir tirar conclusões sobre esta população.

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de crizanlizumab em doentes com compromisso hepático não foram estabelecidas. Crizanlizumab é um anticorpo monoclonal e é eliminado via catabolismo (i.e. degradação em péptidos e aminoácidos), e não é expectável que seja necessária alteração da dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de crizanlizumab em doentes pediátricos de 6 meses a 16 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Não existe utilização relevante de crizanlizumab em crianças com menos de 6 meses de idade para a indicação de prevenção de crises vaso-oclusivas recorrentes.

Modo de administração

Adakveo deve ser diluído com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução injetável ou dextrose 5% antes da administração.

A solução diluída tem de ser administrada por perfusão intravenosa de 30 minutos através de filtro estéril, não pirogénico, em linha de 0,2 micrones. Não pode ser administrado por injeção intravenosa ou bólus.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 **Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
Hipersensibilidade a produtos de células de Ovário de Hamster Chinês (CHO).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Reações relacionadas com a perfusão

Em estudos clínicos, observaram-se reações relacionadas com a perfusão (definidas como tendo ocorrido durante a perfusão ou no prazo de 24 horas após a perfusão) em 3 doentes (2,7%) tratados com 5 mg/kg de crizanlizumab (ver secção 4.8).

No contexto pós-comercialização, foram notificados casos de reações relacionadas com a perfusão, incluindo casos de dor grave, diferindo na localização, gravidade e/ou natureza face à situação inicial do doente e requerendo hospitalização em vários casos. A maioria destas reações relacionadas com a perfusão ocorreu durante a perfusão ou algumas horas após a conclusão da primeira ou segunda perfusão. Contudo, o início tardio de casos de dor grave também foi notificado, após perfusões anteriores bem toleradas. Alguns doentes também apresentaram complicações subsequentes, como síndrome torácica aguda e síndrome de embolia gorda, particularmente os tratados com esteróides.

Os doentes devem ser monitorizados, e alertados para sinais e sintomas de reações relacionadas com a perfusão, que podem incluir dores em diversos locais, cefaleia, febre, arrepios, náuseas, vômitos, diarreia, fadiga, tonturas, prurido, urticária, suores, falta de ar ou pieira (ver secção 4.8).

Em caso de reação grave relacionada com a perfusão, crizanlizumab deve ser descontinuado e deve ser instituída terapêutica apropriada (ver secção 4.2).

Para recomendações sobre a gestão de reações ligeiras a moderadas relacionadas com a perfusão ver secção 4.2.

Recomenda-se precaução na utilização de corticosteróides em doentes com anemia de células falciformes a menos que seja clinicamente indicado (p.ex. tratamento de anafilaxia).

Interferência em análises laboratoriais: contagem automatizada de plaquetas

Tem sido observada interferência na contagem automatizada de plaquetas (aglomerado de plaquetas) em doentes tratados com crizanlizumab em estudos clínicos, particularmente quando foram utilizados tubos contendo EDTA (ácido etilenodiaminotetracético). Isto pode levar a contagens de plaquetas que não podem ser avaliadas ou falsas diminuições de plaquetas. Não há evidência de que crizanlizumab provoque uma redução nas plaquetas circulantes ou tenha um efeito pró-agregante *in vivo*.

De modo a reduzir o potencial de interferência em análises laboratoriais, recomenda-se a realização de análise tão cedo quanto possível (no prazo de 4 horas após colheita do sangue) ou a utilização de tubos de citrato. Quando necessário, a contagem de plaquetas pode ser estimada através de esfregaço de sangue periférico.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As interações entre crizanlizumab e outros medicamentos não foram investigadas em estudos dedicados.

Os anticorpos monoclonais não são metabolizados pelas enzimas citocromo P450 (CYP450). Assim, não é expectável que os medicamentos que são substratos, inibidores ou indutores das CYP450 afetem a farmacocinética de crizanlizumab. Em estudos clínicos, HU/HC não tiveram efeito sobre a farmacocinética de crizanlizumab em doentes.

Não se esperam efeitos na exposição de medicamentos co-administrados, com base nas vias metabólicas dos anticorpos monoclonais.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Adakveo em mulheres grávidas, é limitada. Com base nos dados de estudos em animais, crizanlizumab tem o potencial de causar perdas fetais quando administrado a mulheres grávidas (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Adakveo durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usem métodos contraceptivos.

Para ajudar a determinar os efeitos em mulheres grávidas, os profissionais de saúde são encorajados a notificar todos os casos de gravidez e complicações durante a gravidez (a partir dos 105 dias antes do último período menstrual em diante) ao representante local do titular da autorização de introdução no mercado (ver folheto informativo), de modo a permitir a monitorização deste doentes através do programa de monitorização *PRIM* (*PR*egnancy *o*utcomes *I*ntensive *M*onitoring). Além disso, todos os acontecimentos adversos durante a gravidez devem ser notificados através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

Amamentação

Desconhece-se se crizanlizumab é excretado no leite humano após administração de Adakveo. Não existem dados sobre os efeitos de crizanlizumab em recém-nascidos/lactentes em amamentação ou sobre a produção de leite.

Uma vez que muitos medicamentos, incluindo anticorpos, podem ser excretados no leite humano, o risco para os recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Adakveo tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de Adakveo na fertilidade humana. Os dados não clínicos disponíveis não sugerem um efeito sobre a fertilidade quando em tratamento com crizanlizumab (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Adakveo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Podem ocorrer tonturas, fadiga e sonolência após administração de crizanlizumab.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas mais frequentemente notificadas ($\geq 10\%$ dos doentes) no grupo de 5 mg/kg de Adakveo foram artralgia, náuseas, dor nas costas, pirexia e dor abdominal. Estas reações adversas medicamentosas, juntamente com mialgia, dor musculoesquelética no peito e diarreia, podem ser sinais e sintomas de uma reação relacionada com a perfusão quando observados durante a perfusão ou num prazo de 24 horas após a perfusão (ver secção 4.4). Observaram-se acontecimentos graves de pirexia e artralgia (0,9% de cada um). Foram notificados, após a comercialização, acontecimentos de dor grave como parte de reações relacionadas com a perfusão.

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 2 enumera as reações adversas com base nos dados agregados de dois estudos: o estudo principal, SUSTAIN, e um estudo de farmacocinética/farmacodinâmica e de segurança, aberto, de braço único. A utilização de crizanlizumab em associação com HU/HC não resultou em quaisquer diferenças significativas no perfil de segurança. Reações adversas notificadas no contexto pós-comercialização encontram-se também incluídas na Tabela 2.

Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Tabela 2 Reações adversas de estudos clínicos e monitorização pós-comercialização

| Classe de sistema de órgãos | Frequência | Reação adversa |
|---|------------------|--|
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Frequentes | Dor orofaríngea |
| Doenças gastrointestinais | Muito frequentes | Náuseas, dor abdominal* |
| | Frequentes | Diarreia, vômitos |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Frequentes | Prurido* |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Muito frequentes | Artralgia, dor nas costas |
| | Frequentes | Mialgia, dor musculoesquelética no peito |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Muito frequentes | Pirexia |
| | Frequentes | Reação no local da perfusão* |
| | Desconhecido | Dor [#] |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | Frequentes | Reação relacionada com a perfusão |

*Os grupos seguintes contêm os seguintes termos MedDRA preferenciais:

- Dor abdominal: dor abdominal, dor abdominal superior, dor abdominal inferior, desconforto abdominal, e sensibilidade abdominal
- Prurido: prurido e prurido vulvovaginal
- Reação no local da perfusão: extravasamento no local da perfusão, dor no local da perfusão, e inchaço no local da perfusão

[#] Dor em vários locais ocorrendo durante a perfusão ou num prazo de 24 horas após a perfusão (por exemplo, possível reação relacionada com a perfusão). Incluindo, mas não limitado a dor abdominal, artralgia, dor nas costas, dor nos ossos, dor no peito, dor generalizada no corpo, cefaleia, espasmos musculares, dor musculoesquelética, mialgia, dor nas extremidades. Ver secção 4.4

Descrição de reações adversas selecionadas

Imunogenicidade

Em estudos clínicos, foram transitoriamente detetados anticorpos anti-crizanlizumab, induzidos pelo tratamento, em 1 doente (0,9%) entre os 111 doentes que receberam 5 mg/kg de Adakveo.

Não houve evidência de alterações na farmacocinética ou no perfil de segurança com o desenvolvimento de anticorpo anti-crizanlizumab.

População pediátrica

É expectável que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em doentes com 16 e 17 anos de idade sejam as mesmas que em adultos. A segurança de crizanlizumab foi avaliada em 3 doentes com <18 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem em estudos clínicos.

Devem ser iniciadas medidas gerais de suporte e tratamento sintomático em casos de suspeita de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes hematológicos, código ATC: B06AX01

Mecanismo de ação

Crizanlizumab é um anticorpo monoclonal humano (mAb) IgG2 kappa seletivo que se liga à selectina P com elevada afinidade e bloqueia a interação com os seus ligandos, incluindo o ligando 1 da glicoproteína selectina P. Crizanlizumab pode também dissociar o complexo pré-formado selectina P/PSGL-1. A selectina P é uma molécula de adesão expressa em células endoteliais ativadas e em plaquetas. Desempenha um papel essencial na mobilização inicial de leucócitos e na agregação de plaquetas para o local da lesão vascular durante a inflamação. No estado pró-inflamatório crónico associado à anemia de células falciformes, a selectina P é sobre expressada e as células sanguíneas circulantes e o endotélio são ativados e tornam-se hiperadesivos. A adesão multicelular mediada pela selectina P é um fator chave na patogénese da vaso-oclusão e nas crises vaso-oclusivas (CVO). Em doentes com anemia de células falciformes os níveis de selectina P encontram-se elevados.

Foi demonstrado que a ligação da selectina P à superfície do endotélio ativado e das plaquetas bloqueia de forma efetiva as interações entre células endoteliais, plaquetas, glóbulos vermelhos e leucócitos, prevenindo a vaso-oclusão.

Efeitos farmacodinâmicos

Nos estudos clínicos, o tratamento com 5 mg/kg de crizanlizumab resultou numa inibição da selectina P sustentada, imediata e dependente da dose (conforme medida *ex vivo*) em doentes com anemia de células falciformes.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de crizanlizumab, com ou sem HU/HC, foi avaliada no estudo principal SUSTAIN, um estudo clínico multicêntrico, em dupla ocultação, controlado com placebo, aleatorizado, de 52 semanas, em doentes com anemia de células falciformes com antecedentes de crises vaso-oclusivas (CVO).

Neste estudo, as CVO foram definidas como as que levaram a uma visita hospitalar, que incluiu todos os episódios agudos de dor, sem qualquer outra causa além de um acontecimento de crise vaso-oclusiva, a necessitar de cuidados médicos hospitalares e tratamento com opióides orais ou parentéricos ou anti-inflamatórios não esteroides (AINE) parentéricos. Episódios de síndrome torácica aguda, sequestro hepático, sequestro esplênico e priapismo (a exigir cuidados médicos hospitalares), foram, por definição, também considerados CVO.

Foram aleatorizados um total de 198 doentes com anemia de células falciformes com 16 a 63 anos de idade (inclusive; idade média $30,1 \pm 10,3$ anos), com qualquer genótipo de anemia de células falciformes (incluindo HbSS [71,2%], HbSC [16,2%], HbSbeta0-talassemia [6,1%], HbSbeta+-talassemia [5,1%], e outros [1,5%]) e antecedentes de entre 2 e 10 CVO nos 12 meses anteriores (62,6% e 37,4% dos doentes tiveram 2-4 ou 5-10 CVO, respetivamente), na razão de 1:1:1 a 5 mg/kg de Adakveo, 2,5 mg/kg de Adakveo ou placebo. A maioria dos doentes eram de raça Negra ou Afro-americana (91,9%). Os doentes receberam Adakveo com (62,1%) ou sem (37,9%) HU/HC. A aleatorização foi estratificada por doentes já a receber HU/HC (S/N) e por número de CVO nos 12 meses anteriores (2 a 4, 5 a 10). Os doentes foram autorizados a tomar medicamentos para alívio da dor (i.e. paracetamol, AINE e opióides) e a receber transfusões ocasionais conforme as necessidades. Doentes a participar num programa de transfusão crónica (séries pré-planeadas de transfusões com objetivos profiláticos) foram excluídos do estudo.

O tratamento com 5 mg/kg de Adakveo resultou numa taxa anual mediana de CVO 45,3% mais baixa comparativamente com placebo (Hodges-Lehmann, diferença absoluta mediana de -1,01 comparativamente com placebo, IC 95% [-2,00; 0,00]), que foi estatisticamente significativa ($p=0,010$). As taxas anuais medianas de CVO sem complicações (qualquer CVO conforme descrita acima, excluindo síndrome torácica aguda, sequestro hepático, sequestro esplênico ou priapismo) e os dias de hospitalização foram 62,9% e 41,8% mais baixos no grupo de 5 mg/kg de Adakveo do que no grupo de placebo, respetivamente. As CVO que ocorreram durante o estudo foram avaliadas por um comité de revisão independente.

Os principais resultados de eficácia do estudo principal SUSTAIN encontram-se resumidos nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3 Resultados do estudo clínico SUSTAIN na anemia de células falciformes

| Acontecimento | 5 mg/kg de Adakveo (N=67) (mediana padrão) | Placebo (N=65) (mediana padrão) | Alteração vs. placebo | Hodges-Lehmann diferença mediana (IC 95%) | Valor-p (Wilcoxon rank sum) |
|---|---|--|------------------------------|--|------------------------------------|
| Parâmetro de avaliação primário Taxa anual de CVO | 1,63 | 2,98 | -45,3% | -1,01 (-2,00; 0,00) | 0,010 |
| Parâmetros de avaliação secundários | | | | | |
| Taxa anual de dias de hospitalização | 4,00 | 6,87 | -41,8% | 0,00 (-4,36; 0,00) | 0,450 |
| Taxa anual de CVO sem complicações | 1,08 | 2,91 | -62,9% | -1,00 (-1,98; 0,00) | - |

O parâmetro primário (taxa anual de CVO que levaram a consulta médica) e secundário (taxa anual de dias de hospitalização) foram os únicos formalmente testados para significado estatístico de acordo com o protocolo.

O efeito clínico demonstrado na análise de eficácia primária foi suportado por múltiplas análises suplementares incluindo regressão binomial negativa sobre avaliações do investigador utilizando um método conservador para tratar ausência de dados devido a descontinuação precoce do tratamento com base nos resultados do grupo de placebo (RR=0,74; IC 95%=0,52; 1,06).

No grupo de 5 mg/kg de Adakveo, observaram-se reduções clinicamente significativas na taxa anual de CVO em subgrupos importantes (utilização de HU/HC, 2-4 ou 5-10 CVO nos 12 meses anteriores, e genótipos HbSS ou não-HbSS; ver Tabela 4).

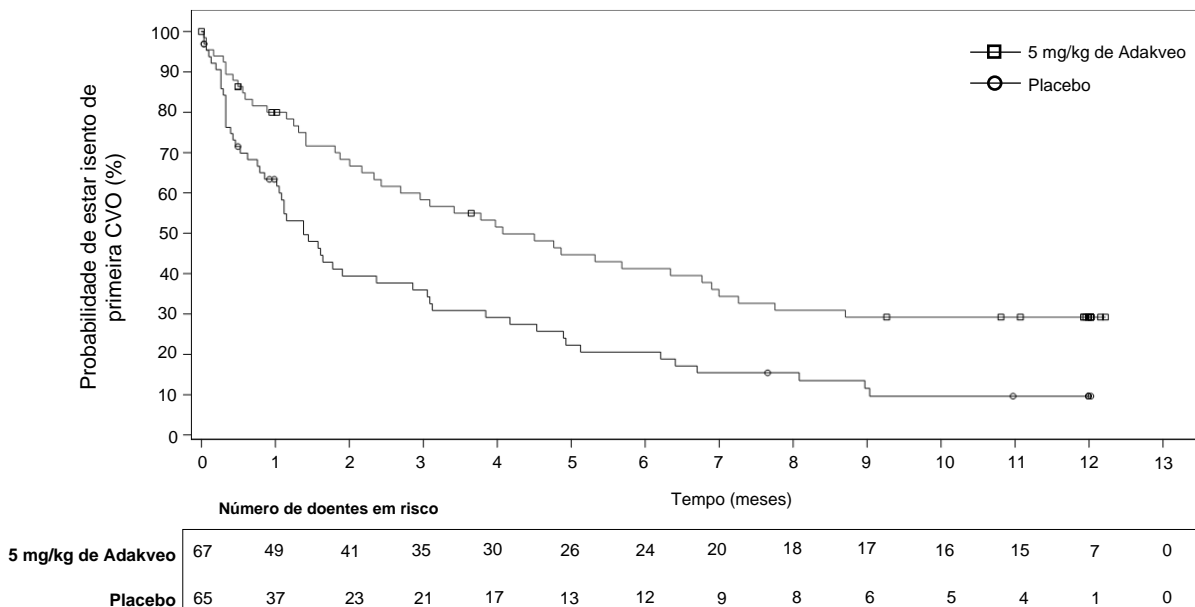
Tabela 4 Taxa anual de CVO nos doentes - análise de subgrupos

| Subgrupo | 5 mg/kg de Adakveo (N=67) (mediana padrão) | Placebo (N=65) (mediana padrão) | Alteração vs. placebo | Hodges-Lehmann diferença mediana (IC 95%) |
|--|---|--|------------------------------|--|
| Utilização de HU/HC | Sim n=42 2,43 | n=40 3,58 | -32,1% | -1,01 (-2,44; 0,00) |
| | Não n=25 1,00 | n=25 2,00 | -50,0% | -1,02 (-2,00; 0,00) |
| Número de CVO nos 12 meses anteriores | 2-4 CVO n=42 1,14 | n=41 2,00 | -43,0% | -0,05 (-1,56; 0,01) |
| | 5-10 CVO n=25 1,97 | n=24 5,32 | -63,0% | -2,74 (-5,00; -0,83) |
| Genótipos de anemia de células falciformes, incluindo HbSC | HbSS n=47 1,97 | n=47 3,01 | -34,6% | -1,01 (-2,18; 0,00) |
| | Não-HbSS n=20 0,99 | n=18 2,00 | -50,5% | -1,01 (-2,01; 0,00) |

Observou-se um aumento superior a duas vezes na proporção de doentes sem CVO e que completaram o estudo no grupo de 5 mg/kg de Adakveo comparativamente com placebo (22% vs. 8%; *odds ratio* [IC 95%]: 3,57 [1,20; 10,63]). Também se observou uma diferença semelhante em subgrupos importantes (utilização de HU/HC, genótipo).

O tratamento com 5 mg/kg de Adakveo foi também associado a uma mediana Kaplan-Meier de tempo estimado até à primeira CVO três vezes mais longa comparativamente com placebo (4,07 vs. 1,38 meses; HR=0,495, IC 95%: 0,331; 0,741) (Figura 1) e uma mediana de tempo duas vezes mais longa desde a aleatorização até à segunda CVO comparativamente com placebo (10,32 vs. 5,09 meses; HR=0,534, IC 95%: 0,329; 0,866).

Figura 1 Curva Kaplan-Meier do tempo até à primeira CVO



População pediátrica

É expectável que a eficácia de crizanlizumab em doentes com 16 e 17 anos de idade seja a mesma que em adultos. Foram tratados três doentes (2,7%) com menos de 18 anos de idade com 5 mg/kg de crizanlizumab em estudos clínicos.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Adakveo em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da anemia de células falciformes (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Autorização condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A mediana de tempo para atingir a concentração sérica máxima de crizanlizumab (T_{max}) foi de 1,92 horas em estado estacionário após administração intravenosa de 5 mg/kg ao longo de um período de 30 minutos em doentes com anemia de células falciformes.

Distribuição

A distribuição de crizanlizumab é típica de anticorpos humanos endógenos nos espaços vasculares e extracelulares. O volume de distribuição (V_z) foi de 4,26 litros após uma única perfusão intravenosa de 5 mg/kg de crizanlizumab em voluntários saudáveis.

Biotransformação

Os anticorpos são eliminados principalmente por enzimas lisossómicas no fígado via proteólise para pequenos péptidos e aminoácidos.

Eliminação

Em voluntários saudáveis, a semivida ($T_{1/2}$) de eliminação terminal média ($T_{1/2}$) foi de 10,6 dias e a eliminação média foi 11,7 ml/h na dose de 5 mg/kg de crizanlizumab. Em doentes com anemia de células falciformes, a eliminação $T_{1/2}$ média durante o intervalo entre doses foi de 11,2 dias.

Linearidade/não linearidade

A exposição a crizanlizumab (média C_{max} , AUC_{last} , ou AUC_{inf}) aumentou de forma não linear no intervalo de doses de 0,2 a 8 mg/kg em voluntários saudáveis.

Populações especiais

Compromisso renal

Numa análise de farmacocinética populacional em doentes com TFG e entre 35 a 202 ml/min/1,73 m², não se encontraram diferenças clinicamente importantes na farmacocinética de crizanlizumab entre doentes com compromisso renal ligeiro a moderado e doentes com função renal normal. Os dados de doentes com compromisso renal grave são demasiado limitados para ser possível extrair conclusões sobre esta população (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de crizanlizumab em doentes com compromisso hepático não foram estabelecidas. Crizanlizumab é um anticorpo monoclonal e é eliminado via catabolismo (i.e. degradação em péptidos e aminoácidos), e não é expectável que seja necessária alteração da dose em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

A farmacocinética em doentes pediátricos com menos de 16 anos de idade não foi investigada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, reatividade cruzada dos tecidos e toxicidade de dose repetida.

Num estudo de toxicidade repetida de 26 semanas, a administração de crizanlizumab em macacos *cynomolgus* em níveis de dose até 50 mg/kg/dose uma vez de 4 em 4 semanas (pelo menos 13,5 vezes a exposição clínica do ser humano com base na AUC em doentes com anemia de células falciformes a 5 mg/kg uma vez de quatro em quatro semanas) foi geralmente bem tolerada. Não houve achados primários relacionados com crizanlizumab em nenhum dos parâmetros de avaliação analisados. Observou-se com 50 mg/kg, uma inflamação mínima a moderada dos vasos em múltiplos tecidos, considerada uma reação complexa de anticorpo-antígeno (anticorpo primata anti-humano), em 2 de 10 animais. Houve uma morte atribuída a aspiração do conteúdo gástrico após reação peri perfusional mediada por hipersensibilidade dependente de anticorpo anti-medicação.

Os efeitos farmacológicos de crizanlizumab sobre os parâmetros hemodinâmicos e eletrocardiográficos em macacos *cynomolgus* foram avaliados num estudo de toxicidade de dose repetida de 26 semanas. A frequência respiratória e os parâmetros neurológicos também foram avaliados. Não houve efeitos relacionados com crizanlizumab na pressão arterial ou na frequência cardíaca, PR, RR, QRS, QT, e intervalos QT (QTc) corrigidos pela frequência cardíaca nos eletrocardiogramas (ECG). Não se observaram alterações no ritmo ou alterações qualitativas durante a avaliação qualitativa do ECG. Não houve efeitos relacionados com crizanlizumab na frequência respiratória nem em nenhum parâmetro neurológico avaliado.

Não foram realizados estudos formais de toxicidade juvenil, genotoxicidade ou carcinogenicidade com crizanlizumab.

Num estudo de toxicidade repetida de 26 semanas, foi administrado crizanlizumab uma vez em cada 4 semanas a macacos *cynomolgus* em doses até 50 mg/kg (pelo menos 13,5 vezes a exposição clínica no ser humano com base na AUC em doentes com anemia de células falciformes com 5 mg/kg uma vez em cada quatro semanas). Não houve efeitos adversos de crizanlizumab nos órgãos reprodutivos de machos e fêmeas.

Num estudo de desenvolvimento alargado pré e pós-natal em macacos *cynomolgus*, os animais gestantes receberam crizanlizumab intravenoso uma vez a cada duas semanas durante o período de organogénese, nas doses de 10 e 50 mg/kg (aproximadamente 2,8 e 16 vezes a exposição clínica humana com base na AUC em doentes com anemia de células falciformes na dose de 5 mg/kg uma vez a cada quatro semanas, respetivamente). Não foi observada toxicidade materna. Houve um aumento da perda de fetos (abortos ou nados-mortos) em ambas as doses sendo maior no terceiro trimestre. A causa das perdas de feto em macacos é desconhecida, mas pode dever-se ao desenvolvimento de anticorpos anti-medicação contra crizanlizumab. Não houve efeitos no crescimento infantil e no desenvolvimento durante os 6 meses pós-parto atribuíveis a crizanlizumab.

Foram observadas concentrações séricas mensuráveis em macacos recém-nascidos no dia 28 pós-natal confirmando que crizanlizumab, tal como outros anticorpos IgG, atravessa a barreira placentária.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Citrato de sódio (E331)
Ácido cítrico (E330)
Polissorbato 80 (E433)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

2 anos

Solução diluída

Foi demonstrada estabilidade física e química em utilização, desde o início da preparação da diluição da solução para perfusão até ao final da perfusão, até 8 horas à temperatura ambiente (até 25°C) e a 2°C a 8°C até 24 horas no total.

Do ponto de vista microbiológico, a solução diluída para perfusão deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e as condições de conservação em utilização antes da administração são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ultrapassar as 24 horas entre 2°C a 8°C, incluindo 4,5 horas à temperatura ambiente (até 25°C) desde o início da preparação até ao final da perfusão, a não ser que a diluição tenha sido preparada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10 ml de concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis de vidro tipo I com rolha de borracha clorobutil revestida selada com tampa de alumínio com um selo de plástico descartável, contendo 100 mg de crizanlizumab.

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os frascos para injetáveis de Adakveo são apenas para administração única.

Preparação da perfusão

A solução diluída para perfusão deve ser preparada por um profissional de saúde utilizando condições assépticas.

A dose total e o volume necessário de Adakveo dependem do peso corporal do doente; são administrados 5 mg de crizanlizumab por kg de peso corporal.

O volume a ser utilizado na preparação da perfusão é calculado de acordo com a seguinte equação:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{Peso corporal do doente (kg)} \times \text{dose prescrita} \quad [5 \text{ mg/kg}]}{\text{Concentração de Adakveo} \quad [10 \text{ mg/ml}]}$$

1. Obter o número de frascos para injetáveis necessários para administrar a dose prescrita e colocá-los à temperatura ambiente (no máximo 4 horas). É necessário um frasco para injetáveis para cada 10 ml de Adakveo (ver tabela abaixo).

| Peso corporal (kg) | Dose (mg) | Volume (ml) | Frascos para injetáveis (n) |
|---------------------------|------------------|--------------------|------------------------------------|
| 40 | 200 | 20 | 2 |
| 60 | 300 | 30 | 3 |
| 80 | 400 | 40 | 4 |
| 100 | 500 | 50 | 5 |
| 120 | 600 | 60 | 6 |

2. Inspeccionar visualmente os frascos para injetáveis.
 - A solução nos frascos para injetáveis deve ser límpida a opalescente. Não utilizar se houver partículas na solução.
 - A solução deve ser incolor ou pode ter uma coloração ligeira amarelo-acastanhada.
3. Retirar um volume igual ao volume necessário de Adakveo de um saco de perfusão de 100 ml contendo cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução injetável ou dextrose 5% e eliminar.
 - Não se observaram incompatibilidades entre a solução diluída de Adakveo e os sacos de perfusão compostos por cloreto de polivinilo (PVC), polietileno (PE) e polipropileno (PP).
4. Retirar o volume necessário de Adakveo dos frascos para injetáveis e injetar lentamente no saco de perfusão previamente preparado.
 - A solução não pode ser misturada ou co-administrada com outros medicamentos através da mesma linha intravenosa.
 - Manter o volume de Adakveo adicionado ao saco de perfusão entre 10 ml a 96 ml para obter uma concentração final no saco de perfusão entre 1 mg/ml a 9,6 mg/ml.
5. Misturar a solução diluída invertendo suavemente o saco de perfusão. **NÃO AGITAR.**

Administração

A solução diluída de Adakveo tem de ser administrada por perfusão intravenosa de 30 minutos através de filtro estéril, não pirogénico, em linha de 0,2 micrones. Não foram observadas incompatibilidades entre Adakveo e os conjuntos de perfusão compostos por PVC, PVC revestido de PE, poliuretano, e membranas do filtro em linha compostas por polietersulfona (PES), poliamida (PA) ou polisulfona (PSU).

Após administração de Adakveo, lavar a linha com pelo menos 25 ml de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução injetável ou dextrose 5%.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1476/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de outubro de 2020

Data da última renovação: 12 de agosto de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Basileia
Suíça

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2)

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

| Descrição | Data limite |
|--|---|
| De modo a complementar a investigação sobre a eficácia e segurança de crizanlizumab, o Titular da AIM deve submeter os resultados da análise primária do estudo de fase III CSEG101A2301 de crizanlizumab com ou sem hidroxiureia/hidroxycarbamida em adolescentes e adultos com anemia de células falciformes com crises vaso-oclusivas | Relatório da análise primária do estudo clínico: dezembro de 2025 |
| De modo a complementar a investigação sobre a farmacocinética, farmacodinâmica e segurança de crizanlizumab, o Titular da AIM deve submeter os resultados finais do estudo de fase II CSEG101A2202 de crizanlizumab com ou sem hidroxiureia/hidroxycarbamida em doentes com anemia de células falciformes com crises vaso-oclusivas | Relatório de estudo clínico: dezembro de 2025 |

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Adakveo 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão
crizanlizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de crizanlizumab.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: sacarose, citrato de sódio (E331), ácido cítrico (E330), polissorbato 80 (E433), água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis
100 mg/10 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via intravenosa após diluição.
Administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1476/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Adakveo 10 mg/ml concentrado estéril
crizanlizumab
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg/10 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Adakveo 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão crizanlizumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Adakveo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Adakveo
3. Como lhe é administrado Adakveo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Adakveo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Adakveo e para que é utilizado

O que é Adakveo

Adakveo contém a substância ativa crizanlizumab, que pertence a um grupo de medicamentos denominado anticorpos monoclonais (mAb).

Para que é utilizado Adakveo

Adakveo é utilizado para prevenir crises dolorosas recorrentes que ocorrem em doentes com idade igual ou superior a 16 anos com anemia de células falciformes. Adakveo pode ser dado em associação com hidroxiureia/hidroxycarbamida, no entanto pode também ser utilizado isoladamente.

A anemia de células falciformes é uma doença do sangue hereditária. Faz com que os glóbulos vermelhos afetados fiquem em forma de foice e tenham dificuldade em passar através de pequenos vasos sanguíneos. Além disso, na anemia de células falciformes, os vasos sanguíneos encontram-se danificados e pegajosos devido à inflamação crónica contínua. Isso leva a que os glóbulos sanguíneos se prendam aos vasos sanguíneos, causando episódios agudos de dor e danos aos órgãos.

Como funciona Adakveo

Doentes com anemia de células falciformes possuem níveis mais elevados de uma proteína denominada selectina P. Adakveo liga-se à selectina P. Isto deverá impedir que os glóbulos sanguíneos se prendam às paredes dos vasos e ajuda a evitar crises dolorosas.

Se tiver dúvidas sobre como Adakveo funciona ou porque este medicamento lhe está a ser prescrito, fale com o seu médico ou enfermeiro.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Adakveo

Não lhe pode ser administrado Adakveo:

- se tem alergia ao crizanlizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Reações relacionadas com a perfusão

Os medicamentos deste tipo (denominados anticorpos monoclonais) são administrados numa veia (por via intravenosa) como uma perfusão. Podem provocar reações indesejáveis (efeitos indesejáveis) quando lhe são administrados. Estas reações podem ocorrer durante a perfusão ou num prazo de 24 horas após receber a perfusão.

Fale imediatamente com o seu médico ou enfermeiro se sentir algum dos seguintes sintomas durante a perfusão ou num prazo de 24 horas após a perfusão, dado que estes podem ser sinais de reação relacionada com a perfusão:

- Dor em diversos locais, dor de cabeça, febre, arrepios ou calafrios, náuseas, vômitos, diarreia, cansaço, tonturas, comichão, urticária, suores, falta de ar ou pieira. Ver também secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis”.

O seu médico ou enfermeiro poderão monitorizá-lo para procurar sinais e sintomas destas reações relacionadas com a perfusão.

Se sentir uma reação relacionada com a perfusão, a perfusão de Adakveo pode precisar de ser interrompida ou administrada mais lentamente. Podem ser-lhe administrados medicamentos adicionais para tratar os sintomas da reação relacionada com a perfusão. As suas próximas perfusões de Adakveo podem continuar a ser administradas mais lentamente e/ou com medicamentos para reduzir o risco de uma reação relacionada com a perfusão.

Análises sanguíneas durante o tratamento com Adakveo

Se tiver de realizar quaisquer análises ao sangue, informe o seu médico ou enfermeiro de que está em tratamento com Adakveo. Isto é importante porque este tratamento pode interferir com um teste laboratorial utilizado para contabilizar o número de plaquetas no seu sangue.

Crianças e adolescentes

Adakveo não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 16 anos de idade.

Outros medicamentos e Adakveo

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Adakveo não foi testado em mulheres grávidas por esse motivo a informação disponível sobre a sua segurança em mulheres grávidas é limitada.

Se está grávida ou pode vir a ficar grávida e não está a usar contraceptivos, não é recomendável a utilização de Adakveo.

Desconhece-se se Adakveo ou os seus componentes individuais passam para o leite materno.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de receber este medicamento. O seu médico irá discutir consigo o(s) potencial(ais) risco(s) de Adakveo durante a gravidez ou amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Adakveo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Se sentir cansaço, sonolência ou tonturas, não conduza nem utilize máquinas até se sentir melhor.

Adakveo contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como lhe é administrado Adakveo

Adakveo vai ser-lhe administrado por um médico ou enfermeiro.

Se tiver dúvidas sobre como Adakveo lhe vai ser administrado, fale com o médico ou enfermeiro que lhe vai fazer a perfusão.

O seu médico irá dizer-lhe quando fará as perfusões seguintes e as consultas de acompanhamento.

Que quantidade de Adakveo lhe vão administrar

A dose recomendada é de 5 mg por quilograma de peso corporal. Ser-lhe-á administrada a primeira perfusão na Semana 0 e a segunda perfusão duas semanas depois (Semana 2). Depois disso irá ser-lhe administrada uma perfusão a cada 4 semanas.

Como lhe é administrada a perfusão

Adakveo é administrado por perfusão numa veia (via intravenosa) durante 30 minutos.

Adakveo pode ser administrado isoladamente ou com hidroxíureia/hidroxycarbamida.

Quanto tempo dura o tratamento com Adakveo

Deve discutir com o seu médico quanto tempo irá precisar de fazer o tratamento. O seu médico irá monitorizar regularmente a sua situação para verificar se o tratamento está a ter o efeito esperado.

Caso se tenha esquecido de uma perfusão de Adakveo

É muito importante que receba todas as suas perfusões. Se falhar uma consulta para uma perfusão, contacte o seu médico o mais brevemente possível para reagendar.

Se parar o tratamento com Adakveo

Não pare o tratamento com Adakveo a menos que o seu médico lhe diga que o pode fazer.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves

Fale imediatamente com o médico ou enfermeiro que lhe administrou a perfusão se desenvolver qualquer um dos seguintes sintomas durante a perfusão ou num prazo de 24 horas após a perfusão:

- Dor em diversos locais, dor de cabeça, febre, arrepios ou calafrios, náuseas, vômitos, diarreia, cansaço, tonturas, comichão, urticária, suores, falta de ar ou pieira.

Estes sintomas podem ser sinais de reação relacionada com a perfusão, que é um efeito indesejável frequente (isto significa que pode afetar até 1 em cada 10 pessoas).

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Outros efeitos indesejáveis possíveis incluem os enumerados abaixo. Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves, fale com o seu médico ou enfermeiro.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- dor nas articulações (artralgia)
- náuseas
- dor nas costas
- febre
- dor na parte inferior ou superior do abdomen, sensibilidade e desconforto abdominal

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- diarreia
- comichão (incluindo comichão vulvovaginal)
- vômitos
- dor muscular (mialgia)
- dor nos músculos ou nos ossos do peito (dor músculo-esquelética no peito)
- dor de garganta (dor orofaríngea)
- vermelhidão ou inchaço e dor no local da perfusão

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- dor de qualquer intensidade (ligeira, moderada ou grave) ocorrendo em vários locais durante a perfusão ou num prazo de 24 horas após a perfusão, que pode ser um sinal de uma reação relacionada com a perfusão.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Adakveo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz. Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

As soluções para perfusão devem ser utilizadas imediatamente após diluição.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações**Qual a composição de Adakveo**

- A substância ativa é crizanlizumab. Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 100 mg de crizanlizumab.
- Os outros componentes são sacarose, citrato de sódio (E331), ácido cítrico (E330), polissorbato 80 (E433) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Adakveo e conteúdo da embalagem

Adakveo concentrado para solução para perfusão é um líquido incolor a ligeiramente amarelo-acastanhado.

Adakveo está disponível em embalagens contendo 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Adakveo frascos para injetáveis são apenas para administração única.

Preparação da perfusão

A solução diluída para perfusão deve ser preparada por um profissional de saúde utilizando técnicas assépticas.

A dose total e o volume necessário de Adakveo dependem do peso corporal do doente; são administrados 5 mg de crizanlizumab por kg de peso corporal.

O volume a ser utilizado na preparação da perfusão é calculado de acordo com a seguinte equação:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{Peso corporal do doente (kg)} \times \text{dose prescrita} \quad [5 \text{ mg/kg}]}{\text{Concentração de Adakveo} \quad [10 \text{ mg/ml}]}$$

1. Obter o número de frascos para injetáveis necessários para administrar a dose prescrita e colocá-los à temperatura ambiente (no máximo 4 horas). É necessário um frasco para injetáveis para cada 10 ml de Adakveo (ver tabela abaixo).

| Peso corporal (kg) | Dose (mg) | Volume (ml) | Frascos para injetáveis (n) |
|---------------------------|------------------|--------------------|------------------------------------|
| 40 | 200 | 20 | 2 |
| 60 | 300 | 30 | 3 |
| 80 | 400 | 40 | 4 |
| 100 | 500 | 50 | 5 |
| 120 | 600 | 60 | 6 |

2. Inspeccionar visualmente os frascos para injetáveis.
 - A solução nos frascos para injetáveis deve ser límpida a opalescente. Não utilizar se houver partículas na solução.
 - A solução deve ser incolor ou pode ter uma coloração ligeira amarelo-acastanhada.
3. Retirar um volume igual ao volume necessário de Adakveo de um saco de perfusão de 100 ml contendo cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução injetável ou dextrose 5% e eliminar.
 - Não se observaram incompatibilidades entre a solução diluída de Adakveo e os sacos de perfusão compostos por cloreto de polivinilo (PVC), polietileno (PE) e polipropileno (PP).
4. Retirar o volume necessário de Adakveo dos frascos para injetáveis e injetar lentamente no saco de perfusão previamente preparado.
 - A solução não pode ser misturada ou co-administrada com outros medicamentos através da mesma linha intravenosa.
 - Manter o volume de Adakveo adicionado ao saco de perfusão entre 10 ml a 96 ml para obter uma concentração final no saco de perfusão entre 1 mg/ml a 9,6 mg/ml.
5. Misturar a solução diluída invertendo suavemente o saco de perfusão. **NÃO AGITAR.**

Conservação da solução diluída

Foi demonstrada estabilidade física e química em utilização, desde o início da preparação da diluição da solução até ao final da perfusão, até 8 horas à temperatura ambiente (até 25°C) e a 2°C a 8°C até 24 horas no total.

Do ponto de vista microbiológico, a solução diluída para perfusão deve ser utilizada imediatamente. Se não for utilizada imediatamente, os tempos e as condições de conservação em utilização antes da administração são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ultrapassar as 24 horas entre 2°C a 8°C, incluindo 4,5 horas à temperatura ambiente (até 25°C) desde o início da preparação até ao final da perfusão, a não ser que a diluição tenha sido preparada em condições assépticas controladas e validadas.

Administração

A solução diluída de Adakveo tem de ser administrada por perfusão intravenosa de 30 minutos através de filtro estéril, não pirogénico, em linha de 0,2 micrones. Não foram observadas incompatibilidades entre Adakveo e os conjuntos de perfusão compostos por PVC, PVC revestido de PE, poliuretano, e membranas do filtro de linha compostas por polietersulfona (PES), poliamida (PA) ou polisulfona (PSU).

Após administração de Adakveo, lavar a linha com pelo menos 25 ml cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução injetável ou dextrose 5%.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.