

ANNESS 1

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan se jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Adakveo 10 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 10 mg crizanlizumab.

Kunnett wieħed ta' 10 ml fih 100 mg crizanlizumab.

Crizanlizumab hu antikorp monoklonali prodott fiċ-ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO) permezz ta' teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili)

Likwidu minn bla kulur sa ħarira isfar fil-kannella b'pH 6 u b'osmolalità ta' 300 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adakveo huwa indikat għall-prevenzjoni ta' kriżijiet vażookklussivi rikorrenti (VOCs, vaso-occlusive crises) f'pazjenti bil-marda taċ-ċellula sura ta' mingel li għandhom minn 16-il sena 'l fuq. Jista' jingħata bħala terapija miżġuda mal-idrossiurea/idrossikarbamide (HU/HC) jew bħala monoterapija lil pazjenti li għalihom l-HU/HC mhumiex tajbin jew xierqa.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda minntobba bl-esperjenza fl-amministrazzjoni tal-marda taċ-ċellula sura ta' mingel.

Pożoloġija

Doża rrakkomandata

Id-doża rrakkomandata ta' crizanlizumab hi ta' 5 mg/kg mogħtija fuq medda ta' 30 minuta permezz ta' infużjoni fil-vini f'gimgha 0, f'gimgha 2 u mbagħad wara kull 4 gimghat.

Crizanlizumab jista' jingħata waħdu jew mal-HU/HC.

Doži meħuda tard jew maqbuża

Jekk tinqabeż xi doża, it-trattament għandu jingħata mill-aktar fis possibbli.

- Jekk crizanlizumab jingħata fi żmien ġimagħtejn wara d-doża maqbuża, id-doži għandhom jitkomplew skont l-iskeda oriġinali tal-pazjent.
- Jekk crizanlizumab jingħata wara aktar minn ġimagħtejn mid-doża maqbuża, id-doži għandhom umbagħad jitkomplew kull 4 ġimgħat.

Kontroll tar-reazzjonijiet mill-infużjoni

Tabella 1 tagħti fil-qosor ir-rakkomandazzjonijiet sabiex ikunu kkontrollati r-reazzjonijiet mill-infużjoni (ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Tabella 1 Rakkomandazzjonijiet sabiex ikunu kkontrollati r-reazzjonijiet mill-infużjoni

Il-gravità tar-reazzjoni avversa	It-tip ta' kontroll irrakkomandat
Reazzjonijiet ħfief (Grad 1) jew modearati (Grad 2) mill-infużjoni	Waqqaf għall-mument jew naqqas ir-rata tal-infużjoni. Ibda trattament sintomatiku.* Għall-infużjonijiet ta' wara, ikkunsidra medikazzjoni minn qabel u/jew rata ta' infużjoni aktar bil-mod.
Reazzjonijiet gravi ($\geq$ Grad 3) mill-infużjonijiet	Waqqaf it-trattament b'Adakveo għal kollox. Ibda trattament sintomatiku.*
* Eż. antipiretiċi, analgeziċi u/jew antiistamini. Oqgħod attent fejn jidhru l-kortikosteroidi f'pazjenti bil-marda taċ-ċellula sura ta' mingħel sakemm mhux indikat klinikament (eż. trattament ta' anafilassi).	

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Crizanlizumab ma ġiex studjat f'pazjenti anzjani. Ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għaliex il-farmakokinetiċi ta' crizanlizumab fl-adulti mhumx affettwati mill-età.

Indeboliment tal-kliwi

Skont ir-riżultat tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni (PK), mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2). M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar pazjenti b'indeboliment tal-kliwi gravi sabiex wiehed jiġbed xi konkluzjonijiet dwar din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' crizanlizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied għadhom ma ġewx stabbiliti. Crizanlizumab hu antikorp monoklonali u jitneħħa mill-ġisem permezz ta' kataboliżmu (i.e. tkissir f'peptidi u aċidu amminiku), u mhuwiex mistenni li jkun hemm il-ħtieġa li tinbidel id-doża f'każ ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' crizanlizumab f'pazjenti pedjatriċi minn 6 xhur sa 16-il sena għadhom ma ġewx stabbiliti. M'hemm l-ebda dejta disponibbli.

M'hemm l-ebda użu relevanti ta' crizanlizumab fi trabi taħt is-6 xhur għal indikazzjoni ta' prevenzjoni ta' kriżijiet vażookklusivi rikorrenti.

Metodu ta' kif ghandu jinghata

Adakveo ghandu jkun iddilwit ma' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) kloru tas-sodju jew ma' 5% destrozju qabel ma jinghata.

Is-soluzzjoni ddilwita għandha tinghata permezz ta' filtru sterili integrat, mhux piroġeniku tad-daqs 0.2 mikron permezz ta' infużjoni fil-vini fuq medda ta' 30 minuta. M'għandux jinghata permezz ta' mbuttatura jew bolus fil-vini.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jinghata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Sensittività eċċessiva għall-prodotti taċ-ċelloli tal-Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO, Chinese Hamster Ovary).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni

Waqt studji kliniċi, kienu osservati reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni (iddefiniti bħala li jseħhu waqt l-infużjoni jew fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni) fi tliet pazjenti (2.7%) ittrattati b'5 mg/kg crizanlizumab (ara sezzjoni 4.8).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rappurtati każijiet ta' reazzjonijiet mill-infużjoni f'pazjenti, fosthom episodji ta' wġiġh gravi, f'postijiet differenti, u li jvarja fil-gravità, u/jew fin-natura tiegħu mil-linja bażi u li f'hafna każijiet kien jentieg li dak li jkun jiddaħħal l-isptar. Il-biċċa l-kbira ta' dawn ir-reazzjonijiet mill-infużjoni seħħew waqt l-infużjoni jew fi żmien ftit sigħat wara li ntemmet l-ewwel jew it-tieni infużjoni. Uħud mill-pazjenti wara esperjenzaw ukoll kumplikazzjonijiet fosthom is-sindrom tal-qafas tas-sider akut u emboliżmu tax-xaħam, b'mod partikulari dawk ittrattati bi steroidi.

Il-pazjenti għandhom ikunu osservati għal, u jkunu mgħarrfa dwar, sinjali u sintomi relatati mar-reazzjonijiet b'rabta mal-infużjoni, li jistgħu jinkludu wġiġh f'postijiet differenti, uġiġh ta' ras, deni, dehxieta ta' bard, dardir, rimettar, dijarrea, gheja, sturdament, ħakk, urtikarja, ħruġ ta' għaraq, qtugħ ta' nifs jew tharhir (ara sezzjoni 4.8).

Fil-każ ta' reazzjoni severa mill-infużjoni, crizanlizumab għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda terapija xierqa (ara sezzjoni 4.2).

Ara sezzjoni 4.2 għal rakkomandazzjonijiet sabiex ikunu kkontrollati reazzjonijiet ħfief jew moderati mill-infużjoni.

Oqgħod attent fejn jidhru l-kortikosteroidi f'pazjenti bil-marda taċ-ċellula sura ta' mingel sakemm mhux indikat klinikament (eż. trattament ta' anafilassi).

Interferenza waqt test tal-laboratorju: l-għadd awtomatizzat tal-pjastrini

Deher li kien hemm interferenza mal-għadd awtomatizzat tal-pjastrini (tiġmigh tal-pjastrini) f'pazjenti ttrattati b'crizanlizumab waqt studji kliniċi, b'mod partikulari meta ntużaw tubi li fihom l-EDTA (l-aċidu etilenedijamminotetraacetiku). Dan jista' jwassal għal tnaqqis falz jew minghajr il-possibbiltà li jkun evalwat l-għadd tal-pjastrini. M'hemmx xhieda li crizanlizumab jwassal għal tnaqqis fil-pjastrini ċirkulatorji jew li għandu effett proaggreganti *in vivo*.

Sabiex tittaffa l-possibbiltà li jkun hemm interferenza waqt it-test fil-laboratorju, huwa rrakkomandat li t-test isir mill-aktar fis possibbli (fi żmien 4 sigħat minn xhin jittiehed id-demmi) jew li jintużaw tubi ċitrati. Meta jkun meħtieġ, tista' tittiehed stima tal-għadd tal-pjastrini permezz ta' kampjun tad-demmi periferali.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

L-interazzjonijiet bejn crizanlizumab u prodotti mediċinali ohrajn ma' gewx mistharrġa waqt studji li saru apposta.

L-antikorpi monoklonali mhumix immetabolizzati bl-enzimi taċ-ċitokromu P450 (CYP450). Għaldaqstant, il-prodotti mediċinali li huma sottostrati, inibituri jew indutturi ta' CYP450 mhumix mistennija li jaffettwaw il-farmakokinetiċi ta' crizanlizumab. Waqt studji kliniċi, l-HU/HC ma kellihom l-ebda effett fuq il-farmakokinetiċi ta' crizanlizumab fil-pazjenti.

Mhuwix mistenni xi effett fuq l-espożizzjoni ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien abbażi tal-mogħdijiet metabolici tal-antikorpi monoklonali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' Adakveo f'nisa tqal. Fuq il-bażi ta' *data* minn studji f'annimali, crizanlizumab jista' jikkawża telf tal-fetu meta jingħata lil nisa tqal (ara sezzjoni 5.3). Bħala miżura ta' prekawzjoni hu preferibbli li ma jintużax Adakveo waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal li ma jużawx kontraċettiv.

Sabiex ikunu jistgħu jiġu determinati l-effetti f'nisa tqal, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw il-każijiet kollha ta' tqala u komplikazzjonijiet waqt it-tqala (minn 105 ijiem qabel l-aħħar perjodu menstrwali 'l quddiem) lir-rappreżentant lokali tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (ara l-fuljett ta' tagħrif), sabiex ikun jista' jsir monitoraġġ ta' dawn il-pazjenti permezz tal-programm ta' Monitoraġġ Intensiv tar-riżultati fit-Tqala (PRIM, PRegnancy outcomes Intensive Monitoring programme). Barra minn hekk, l-episodji kollha mhux mixtieqa matul it-tqala għandhom ikunu rrapportati permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

Treddigh

Mhux maghruf jekk crizanlizumab jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem wara li jinghata Adakveo. M'hemmx informazzjoni dwar l-effetti ta' crizanlizumab fuq it-trabi tat-twelid/trabi mreddegħin jew fuq il-produzzjoni tal-ħalib.

Minħabba li bosta prodotti mediċinali, fosthom l-antikorpi, jistgħu jiġu eliminati mal-ħalib tas-sider tal-bniedem, ma jistax ikun eskluż ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi.

Għandha tittiehed deċizzjoni dwar jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Adakveo, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemmx informazzjoni dwar l-effett ta' Adakveo fuq il-fertilità fil-bnedmin. Skont informazzjoni mhux klinika disponibbli ma jidherx li t-trattament b'crizanlizumab għandu effett fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Adakveo jaf ikollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Tista' thoss sturdamenti, gheja u aptit li torqod wara li tiehu crizanlizumab.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet mhux mixtieqa rrapportati minħabba l-mediċina ($\geq 10\%$ tal-pazjenti) fost il-grupp mogħti 5 mg/kg Adakveo kienu artralġja, dardir, uġiġ fid-dahar, deni u wġiġ fl-addome. Dawn ir-reazzjonijiet avversi mill-mediċina, flimkien ma' mijalġja, uġiġ fil-qafas muskuloskeletaliku u dijarrea, jistgħu jkunu sinjali u sintomi ta' reazzjoni mill-infużjoni meta jidhru matul l-infużjoni jew fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni (ara sezzjoni 4.4). Dehru episodji gravi ta' deni u artralġja (0.9% kull waħda). Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq kienu rrapportati wkoll episodji ta' wġiġ gravi bħala parti mir-reazzjonijiet mill-infużjoni.

Tabella bil-lista ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 2 tnizzel ir-reazzjonijiet avversi fuq il-bażi tad-*data* miġbura flimkien minn żewġ studji: l-istudju pivotali, SUSTAIN, u studju open-label dwar il-farmakokinetiċi/parmakodinamiċi u s-sigurtà fost grupp wieħed. L-użu ta' crizanlizumab flimkien mal-HU/HC ma wassalx għal differenzi qawwija fil-profil dwar is-sigurtà. F'tabella 2 issib ukoll ir-reazzjonijiet avversi rrapportati wara li l-prodott tqiegħed fis-suq.

F'kull sistema tal-klassifika tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi qed jidhru skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti jidhru l-ewwel. F'kull gabra ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel. Barra minn hekk, il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa tissejjes fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi minn studji kliniċi u sorveljanza wara li l-prodott tqiegħed fis-suq

Klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Ugħigh orofaringeali
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Dardir, ugħigh fl-addome*
	Komuni	Dijarea, rimettar
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Ħakk*
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Artralġja, ugħigh fid-dahar
	Komuni	Mijalġja, ugħigh fil-qafas muskuloskelettriku
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Piressija
	Komuni	Reazzjoni fis-sit tal-infużjoni*
	Mhux magħruf	Ugħigh [#]
Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni	Reazzjoni b'rabta mal-infużjoni
*Il-ġemgħat li ġejjin jinkludu t-termini li ġejjin kif ippreferuti mill-MedDRA: - Ugħigh fl-addome: ugħigh fl-addome, ugħigh fil-parti ta' fuq tal-addome, ugħigh fil-parti ta' isfel tal-addome, skumdità fl-addome, u sensitività fl-addome - Ħakk: ħakk u ħakk vulvovaginali - Reazzjoni fis-sit tal-infużjoni: ekstravażazzjoni tas-sit tal-infużjoni, ugħigh fis-sit tal-infużjoni, u nefħa fis-sit tal-infużjoni [#] Ugħigh f'postijiet differenti li seħħ waqt l-infużjoni jew fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni (eż. reazzjoni potenzjali mill-infużjoni). Dan jinkludi imma mhux biss ugħigh fl-addome, artralġja, ugħigh fid-dahar, ugħigh fl-għadam, ugħigh fil-qafas tas-sider, ugħigh madwar il-ġisem kollu, ugħigh ta' ras, spażmi fil-muskoli, ugħigh muskuloskelettriku, mijalġja, ugħigh fl-estremittajiet. Ara sezzjoni 4.4.		

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Immunogeniċità

Waqt studji kliniċi, l-antikorpi għal kontra crizanlizumab li rriżultaw minhabba t-trattament mogħti deħru b'mod tranżitorju f'pazjent wieħed (0.9%) minn fost 111-il pazjent li ngħataw 5 mg/kg Adakveo.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' farmakokinetiċi mibdula jew ta' profil tas-sigurtà mibdul minhabba l-iżvilupp tal-antikorp għal kontra crizanlizumab.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-frekwenza, it-tip u l-gravità tar-reazzjonijiet avversi f'pazjenti li għandhom 16 u 17-il sena huma mistennija li jkunu l-istess bħal fl-adulti. Is-sigurtà ta' crizanlizumab kienet evalwata fi 3 pazjenti li għandhom <18-il sena.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma kenux irrappurtati każijiet ta' doża eċċessiva waqt l-istudji kliniċi.

Għandhom jittieħdu miżuri ta' sapport ġenerali u jingħata trattament sintomatiku f'każijiet issuspettati ta' doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti ematoloġiċi oħrajn, kodiċi ATC: B06AX01

Mekkanżimu ta' azzjoni

Crizanlizumab huwa antikorp monoklonali (mAb) selettiv ta' IgG2 kappa umanizzat li jehel mal P-selettin b'affinità għolja u jimblokka l-interazzjoni mal-ligandi tiegħu, fosthom il-ligand 1 glikoproteina ta' P-selettin. Crizanlizumab jista' wkoll jiddisassoċja l-kumpless imwettaq b' P-selettin/PSGL-1. Il-P-selettin huwa molekula adesiva espressa fiċ-ċelluli endoteljali u l-pjastrini attivati. Għandu sehem ewlieni fir-reklutaġġ bikri tal-lewkoċiti u t-tigħmi tal-pjastrini fis-sit ta' fejn sehhet il-ferita vaskulari matul l-infjammazzjoni. Waqt il-qagħda proinfjammatorja kronika assoċjata mal-marda taċ-ċellula sura ta' mingel, il-P-selettin insibuh b'qawwa kbira u ċ-ċelluli tad-demmi li qed iduru mal-gisem u l-endotelju jiġu attivati u jsiru iperadesivi. L-adeżjoni multicellulari mqanqla permezz tal-P-selettiv hi fattur ewlieni fil-patogenesi tal-kriżijiet vażookklużjonali u vażookklużivi (VOC). Il-livelli għoljin tal-P-selettin jidhru f'pazjenti bil-marda taċ-ċellula sura ta' mingel.

Deher li t-twaħħil ta' P-selettin mal-uċuħ tal-endotelji u l-pjastrini attivati mblukkaw b'mod effettiv l-interazzjonijiet bejn iċ-ċelluli endoteljali, il-pjastrini, iċ-ċelluli l-homor tad-demmi u l-lewkoċiti, u għaldaqstant ma jhallix li jkun hemm vażookklużjoni.

Effetti farmakodinamiċi

Waqt studji kliniċi, it-trattament b'5 mg/kg crizanlizumab wassal għal dipendenza fuq il-medicina, inibizzjoni immedjata u sostenibbli tal-P-selettin (bħala miżura *ex vivo*) fost pazjenti bil-marda taċ-ċellula sura ta' mingel.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' crizanlizumab, bil-HU/HC jew mingħajrhom, kienet evalwata fl-istudju pivotali SUSTAIN, studju kliniku ta' 52 ġimgħa, randomizzat, ikkontrollat bil-plaċebo, double-blind, u multicentruki fost pazjent bil-marda taċ-ċellula sura ta' mingel u bi storja ta' kriżijiet vażookklużivi (VOCs).

F'dan l-istudju, il-VOCs kienu ddefiniti bħala dawk li jwasslu għal vista għand il-professjonist tal-kura tas-saħħa, li għabar dawk l-episodji gravi kollha ta' wġiħ li ma kienu kawża tal-ebda haġa oħra hliet ta' episodju vażookklużiv li kien jehtieg vista għand professjonist tal-kura tas-saħħa u trattament b'oppioidi orali jew parentali jew medicini antiinfjammatorji parentali mhux sterojdi (NSAIDs). Is-sindrom tal-qafas tas-sider akut, is-sekwestrizzjoni epatika, is-sekwestrizzjoni tal-milsa u l-prijapiżmu (li jehtieg vista għand professjonist tal-kura tas-saħħa), minnhom infushom, tqiesu wkoll bħala VOCs.

Total ta' 198 pazjent bil-marda taċ-ċellula sura ta' mingel li kellhom bejn 16 u 63 sena (inkluzi; età medjana ta' 30.1 ± 10.3 snin), bi kwalunkwe ġenotip tal-marda taċ-ċellula sura ta' mingel (inkluzi HbSS [71.2%], HbSC [16.2%], HbSbeta0-talessimija [6.1%], HbSbeta+-talessimija [5.1%], u oħrajn [1.5%]) u bi storja ta' bejn 2 VOCs u 10 VOC matul l-aħħar 12-il xahar (62.6% u 37.4% tal-pazjenti kellhom 2-4 jew 5-10 VOCs, rispettivament), ingħaḥu għal għarrieda bi proporzjon ta' 1:1:1 biex jingħataw 5 mg/kg Adakveo, 2.5 mg/kg Adakveo jew plaċebo. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu Suwed jew Afro-Amerikani (91.9%). Il-pazjenti ngħataw Adakveo ma' HU/HC (62.1%) jew mingħajrhom (37.9%). It-tqassim tar-randomizzazzjoni kien skont jekk il-pazjenti jingħatawx diġà HU/HC (Iva/Le) u skont l-għadd ta' VOCs matul l-aħħar 12-il xahar (minn 2 sa 4, minn 5 sa 10). Il-pazjenti thallew jiehdu prodotti medicinali li jtaffu l-uġiħ (i.e. paracetamol, NSAIDs u opioidi) u setghu jingħataw trasfużjonijiet okkażjonali skont "il-htieġa". Pazjenti li pparteċipaw fi programm ta' trasfużjoni kronika (serje ppjanata minn qabel ta' trasfużjonijiet għal skopijiet profilattiċi) kienu esklużi mill-istudju.

It-trattament b'5 mg/kg Adakveo wassal biex ir-rata annwali medjana tal-VOCs titbaxxa b'45.3% imqabbel mal-placebo (Hodges-Lehmann, id-differenza medjana assoluta ta' -1.01 imqabbel mal-placebo, 95% CI [-2.00, 0.00]), li kien sinifikanti statistikament ($p=0.010$). Ir-rati annwali medjani tal-VOCs mhux ikkumplikati (kwalunkwe VOC kif imfisser hawn fuq, hlief is-sindrom tal-qafas tas-sider akut, is-sekwestrazzjoni epatika, is-sekwestrazzjoni tal-milsa jew il-prijapiżmu) u l-granet li fihom il-pazjent inżamm l-isptar kienu 62.9% u 41.8% anqas meta ngħataw 5 mg/kg Adakveo milli kienu fost il-grupp mogħti l-placebo, rispettivament. Il-VOCs li sehhew matul l-istudju kienu evalwati minn kumitat ta' analiżi indipendenti.

Sommarju tar-riżultati ewlenin tal-effikaċja tal-istudju pivotali SUSTAIN jinsab f'Tabelli 3 u 4.

Tabella 3 Riżultati tal-istudju kliniku SUSTAIN fil-marda taċ-ċellula sura ta' mingel

Episodju	5 mg/kg Adakveo (N=67) (medjan standard)	Placebo (N=65) (medjan standard)	Bidla vs placebo	Differenza medjana Hodges- Lehmann (95% CI)	valur-p (somma tal-gradi ta' Wilcoxon)
Endpoint primarju Rata annwali ta' VOCs	1.63	2.98	-45.3%	-1.01 (-2.00, 0.00)	0.010
Endpoints sekondarji					
Rata annwali ta' granet miżmum l-isptar	4.00	6.87	-41.8%	0.00 (-4.36, 0.00)	0.450
Rata annwali ta' VOCs mhux ikkumplikati	1.08	2.91	-62.9%	-1.00 (-1.98, 0.00)	-
L-endpoints primarju (rata annwali ta' VOC li jwasslu għal vista għand professjonist tal-kura tas-saħħa) u sekondarju (rata annwali ta' granet miżmum l-isptar) kienu l-uniċi ttestjati formalment għar-relevanza statistika tagħhom skont il-protokoll.					

L-effett kliniku muri waqt l-analiżi tal-effikaċja primarja kien imwiežen b'sensiela ta' analiżijiet supplimentari li jinkludu rigressjoni binomjali negattiva tal-evalwazzjonijiet imwettqa mill-investigatur permezz ta' metodu konservattiv halli jkun jista' jittratta dejta nieqsa minħabba t-twaqqif bikri tat-trattament abbażi tar-riżultati miksuba fost il-grupp mogħti l-placebo (RR=0.74, 95% CI=0.52, 1.06).

Fil-grupp mogħti 5 mg/kg Adakveo, deher tnaqqis sinifikanti klinikament fir-rata annwali ta' VOCs fost is-sottogruppi importanti (użu tal-HU/HC, 2-4 jew 5-10 VOCs fit-12-il xahar ta' qabel, u ġenotipi tal-HbSS jew mhux tal-HbSS; ara Tabella 4).

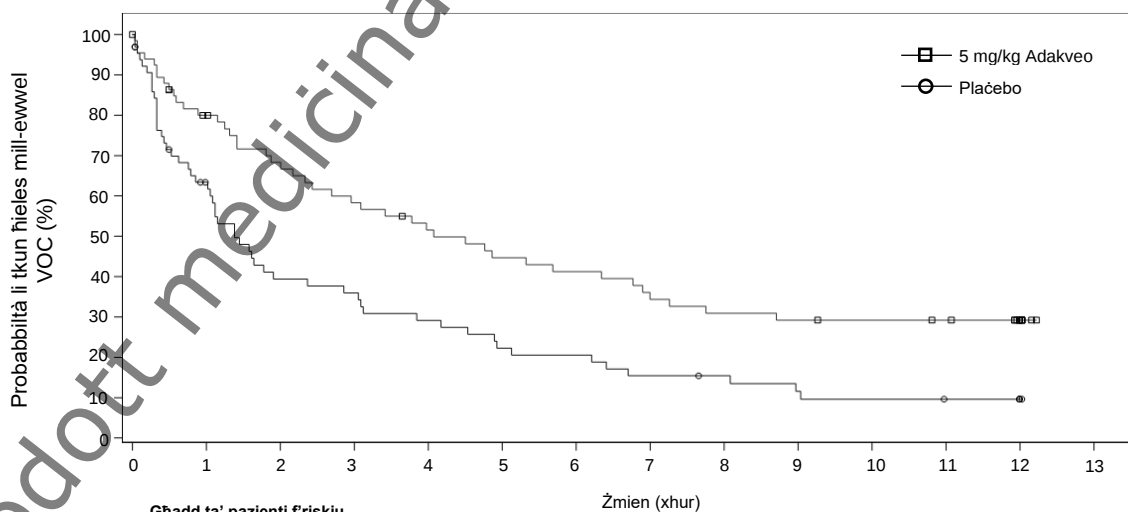
Tabella 4 Rata annwali ta' VOCs f'pazjenti - analiżi tas-sottogrupp

Sottogrupp		5 mg/kg Adakveo (N=67) (medjan standard)	Plaċebo (N=65) (medjan standard)	Bidla vs plaċebo	Differenza medjana Hodges-Lehmann (95% CI)
Użu tal-HU/HC	Iva	n=42 2.43	n= 40 3.58	-32.1%	-1.01 (-2.44, 0.00)
	Le	n=25 1.00	n=25 2.00	-50.0%	-1.02 (-2.00, 0.00)
Għadd ta' VOCs fl-aħħar 12-il xahar	2-4 VOCs	n=42 1.14	n=41 2.00	-43.0%	-0.05 (-1.56, 0.01)
	5-10 VOCs	n=25 1.97	n=24 5.32	-63.0%	-2.74 (-5.00, -0.83)
Ġenotipi tal-marda taċ-ċellula sura ta' mingel, inkluż l-HbSC	HbSS	n=47 1.97	n=47 3.01	-34.6%	-1.01 (-2.18, 0.00)
	Mhux	n=20	n=18	-50.5%	-1.01
	HbSS	0.99	2.00		(-2.01, 0.00)

Kienet osservata żieda ta' aktar mid-doppju tal-proporzjon ta' pazjenti minghajr VOC u li temmew l-istudju fil-grupp mogħti 5 mg/kg Adakveo mqabbel mal-plaċebo (22% vs 8%; odds ratio [95% CI]: 3.57 [1.20, 10.63]). Dehret ukoll differenza simili fost is-sottogruppi importanti (bl-użu tal-HU/HC, ġenotip).

It-trattament b'5 mg/kg Adakveo kien ukoll assoċjat ma' titwil ta' aktar minn tliet darbiet fil-hin medjan stmat skont Kaplan-Meier sal-ewwel VOC imqabbel mal-plaċebo (4.07 vs 1.38 xhur; HR=0.495, 95% CI: 0.331, 0.741) (Figura 1) u ma' titwil ta' aktar mid-doppju fil-hin medjan mir-randomizzazzjoni għat-tieni VOC imqabbel mal-plaċebo (10.32 vs 5.09 xhur; HR=0.534, 95% CI: 0.329, 0.866).

Figura 1 Il-kurvatura tal-hin skont Kaplan-Meier sal-ewwel VOC



	Għadd ta' pazjenti f'riskju												
5 mg/kg Adakveo	67	49	41	35	30	26	24	20	18	17	16	15	7
Plaċebo	65	37	23	21	17	13	12	9	8	6	5	4	1
													0

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja ta' crizanlizumab f'pazjenti li għandhom 16 u 17-il sena hija mistennija li tkun l-istess bhal fl-adulti. Tliet pazjenti (2.7%) li kellhom anqas minn 18-il sena kienu ttrattati b'5 mg/kg crizanlizumab waqt studji kliniċi.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati r-risultati tal-istudji b'Adakveo f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-marda taċ-ċellula sura ta' mingel (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taht dik li tissejjah skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-hin medjan sakemm tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni ta' crizanlizumab fis-serum (T_{max}) kien ta' 1.92 sigħat fi stat wieqaf wara li ngħataw 5 mg/kg fil-vini fuq medda ta' 30 minuta lil pazjenti bil-marda taċ-ċellula sura ta' mingel.

Distribuzzjoni

Id-distribuzzjoni ta' crizanlizumab hi tipika tal-antikorpi umani endoġeni fl-ispazji vaskulari u ekstraċellulari. Il-volum tad-distribuzzjoni (V_z) kien ta' 4.26 litri wara infużjoni waħda ta' 5 mg/kg crizanlizumab fil-vini lil voluntiera b'saħħithom.

Bijotrasformazzjoni

L-antikorpi jitnehhew primarjament permezz ta' proteoliżi mill-enzimi lisosomali fil-fwied għal peptidi żgħar u aċidi amminici.

Eliminazzjoni

F'voluntiera b'saħħithom, il-half-life medja tal-eliminazzjoni terminali ($T_{1/2}$) kienet ta' 10.6 ijiem u l-medja tat-tnehhija mill-gisem kienet ta' 11.7 ml/h bil-livell tad-doża ta' 5 mg/kg crizanlizumab. F'pazjenti bil-marda taċ-ċellula sura ta' mingel, il-medja tal-eliminazzjoni ta' $T_{1/2}$ matul l-intervall tad-doża kienet ta' 11.2 granet.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-espożizzjoni ta' crizanlizumab (il-medja tas- C_{max} , l- AUC_{last} , jew l- AUC_{inf}) żdiedet b'manjiera mhux lineari tul il-firxa tad-doża ta' bejn 0.2 sa 8 mg/kg fost voluntiera b'saħħithom.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

F'analizi tal-PK tal-popolazzjoni fost pazjenti b'eGFR mifrux bejn 35 sa 202 ml/min/1.73 m², ma nstabex l-ebda differenza importanti klinikament fil-farmakokinetiċi ta' crizanlizumab bejn pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif jew moderat u pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar pazjenti b'indeboliment tal-kliwi gravi sabiex wieħed jiġbed xi konklużjonijiet dwar din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' crizanlizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied għadhom ma ġewx stabbiliti. Crizanlizumab hu antikorp monoklonali u jitneħħa mill-ġisem permezz ta' kataboliżmu (i.e. tkkisir f'peptidi u aċidu amminiku), u mhjex mistennija hteġa għal tibdil fid-doża f'każ ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetiċi ta' pazjenti pedjatriċi ta' taħt is-16-il sena ma ġewx investigati.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, reattività tat-tessuti msallba u effett tossiku minn doži ripetuti, ma wera l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fl-istudju ta' 26 ġimgħa dwar it-tossiċità minn doża ripetuta, l-ġhoti ta' crizanlizumab lil xadini ċinomorli b'livelli ta' doża sa 50 mg/kg/doża darba kull 4 ġimgħat (mill-inqas 13.5 drabi l-espożizzjoni klinika fil-bnedmin abbażi tal-AUC f'pazjenti bil-marda taċ-ċellula sura ta' mingel mogħtija 5 mg/kg darba kull erba' ġimgħat) kien kollox ma' kollox ittollerat tajjeb. Ma kien hemm ebda sejba primarja b'rabta ma' crizanlizumab dwar kwalunkwe endpoint evalwat. Meta mogħtija 50 mg/kg, dehret infjammazzjoni minima sa moderata tal-vini f'bosta tessuti u dan tqies bħala reazzjoni kumplessa tal-antikorp-antigen (antikorp antiuman fil-primati) f'żewġ annimali minn għaxra. Kien hemm mewta waħda attribwita lill-aspirazzjoni tal-kontenuti gastrici wara reazzjoni periinfuzjonali li sehhet minhabba sensittività eċċessiva dipendenti fuq l-antikorpi antimedikinali.

L-effetti farmakoloġiċi ta' crizanlizumab fuq il-parametri emodinamiċi u elettrokardjografiċi f'xadini ċinomorli kienu evalwati fi studju ta' 26 ġimgħa dwar it-tossikoloġija minn doża ripetuta. Ir-rata respiratorja u l-parametri newroloġiċi kienu wkoll evalwati. Ma kienx hemm effetti relatati ma' crizanlizumab fuq il-pressure tad-demem fl-arterji jew fuq ir-rata tat-taħbit tal-qalb, il-PR, l-RR, il-QRS, il-QT, u l-intervalli tal-QT imtejbja tar-rata tat-taħbit tal-qalb (QTc) fuq l-elettrokardjogrammi (ECG). Ma kienu osservati l-ebda anormalitajiet ritmiċi jew tibdiliet kwalitattivi matul l-evalwazzjoni kwalitattiva tal-ECG. Ma kien hemm l-ebda effett marbut ma' crizanlizumab fuq ir-rata tat-tehid tan-nifs jew fuq kwalunkwe parametru newroloġiku evalwat.

Ma sar l-ebda studju formali dwar il-karċinogeniċità, it-tossiċità fuq il-ġeni u t-tossiċità fuq iż-żgħażaġh minn crizanlizumab.

Fi studju ta' 26 ġimgħa dwar it-tossiċità minn doża ripetuta, ix-xadini ċinomorli ngħataw doži ta' crizanlizumab sa 50 mg/kg darba kull 4 ġimgħat (mill-inqas 13.5 drabi l-espożizzjoni klinika fil-bnedmin abbażi tal-AUC f'pazjenti bil-marda taċ-ċellula sura ta' mingel mogħtija 5 mg/kg darba kull erba' ġimgħat). Ma kien hemm ebda effett mhux mixtieq ta' crizanlizumab fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel u tan-nisa.

Fi studju msallhaq dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fost xadini ċinomorli, annimali tqal ingħataw doži ta' 10 u 50 mg/kg crizanlizumab fil-vini darba kull ġimgħa matul il-perjodu ta' organogenesi (madwar 2.8 drabi u 16-il darba l-espożizzjoni klinika fil-bnedmin abbażi tal-AUC f'pazjenti bil-marda taċ-ċellula sura ta' mingel mogħtija 5 mg/kg/doża darba kull erba' ġimgħat, rispettivament). Ma dehritx toossiċità fl-omm. Kien hemm zieda fil-korrimenti tal-feti (abborti jew twelid ta' frieh mejta) biż-żewġ doži u dan kien oghla fit-tielet trimestru. Il-kawża tal-korrimenti tal-feti f'xadini mhijiex magħrufa imma tista' tkun minhabba l-iżvilupp ta' antikorpi antimedikinali għal kontra crizanlizumab. Ma kien hemm ebda effett fuq it-tkabbir u l-iżvilupp tat-trabi matul is-6 xhur ta' wara li twieldu li kienu attribwiti lil crizanlizumab.

Kienu osservati konċentrazzjonijiet ta' crizanlizumab fis-serum li setgħu jitkejlu fil-frieh tax-xadini fit-28 jum wara t-twelid, u dan jikkonferma li crizanlizumab, bħal antikorpi oħrajn IgG, jgħaddi mir-rita tas-sekonda.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose
Sodium citrate (E331)
Citric acid (E330)
Polysorbate 80 (E433)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

sentejn

Soluzzjoni ddilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu, mill-bidu tat-thejja tas-soluzzjoni ddilwita għall-infużjoni sat-tmiem tal-infużjoni, baqgħet tidher sa 8 sigħat f'temperatura ambjentali (sa 25°C) u sa bejn 2°C u 8°C sa 24 siegħa b'kollox.

Minn perspettiva mikrobijoloġika, is-soluzzjoni ddilwita għall-infużjoni għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, iż-żmien sa kemm idum maħżuna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel ma tintuża huma fir-responsabbiltà ta' min qed juża l-mediċina u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C u 8°C. Li jinkludu 4.5 sigħat f'temperatura ambjentali (sa 25°C) minn xhin tibda t-thejja tal-infużjoni sa tmiemha, sakemm id-dilwizzjoni ma seħhitx f'imkien ikkontrollat u f'kundizzjonijiet aseptiċi vvalidati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C).
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

10 ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunnett tal-ħġieġ tat-tip I bi stopper miksi b'lasktu klorobutyl issiġillat b'tapp tal-aluminju bl-ghatu tal-plastik tat-tip flip-off li fih 100 mg crizanlizumab.

Pakkett b'kunnett 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniggar iehor

Il-kunjetti ta' Adakveo għandhom jintużaw darba biss.

Thejjija tal-infużjoni

Is-soluzzjoni ddilwita għall-infużjoni għandha tithejja minn proessjonist tal-kura tas-saħħa billi jintużaw tekniki asettiċi.

Id-doża shiħa u l-volum meħtieġ ta' Adakveo jiddependu mill-piż tal-pazjent; 5 mg ta' crizanlizumab mogħtija għal kull kilo tal-piż.

Il-volum li għandu jintuża għat-thejjija tal-infużjoni jinhadem skont il-formula li ġejja:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Il-piż tal-pazjent (kg)} \times \text{id-doża preskritta}}{\text{Il-konċentrazzjoni ta' Adakveo}} \quad \frac{[5 \text{ mg/kg}]}{10 \text{ mg/ml}}$$

1. Ġib l-ammont ta' kunjetti meħtieġa biex tagħti d-doża preskritta u hallihom barra f' temperatura ambjentali (għal mhux aktar minn 4 sigħat). Huwa meħtieġ kunjetti wieħed għal kull 10 ml Adakveo (ara t-tabella ta' hawn taħt).

Piż (kg)	Doża (mg)	Volum (ml)	Kunjetti (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Ifli b'għajnejk il-kunjetti.
 - Is-soluzzjoni fil-kunjetti għandha tkun bejn ċara u opalexxenti. Tuzahix jekk tilmaħ biċċiet fis-soluzzjoni.
 - Is-soluzzjoni m'għandux ikollha kulur jew tista' tkun ħarira isfar fil-kannella.
3. Iġbed l-ammont skont il-volum meħtieġ ta' Adakveo mill-borża tal-infużjoni tal-100 ml li fiha jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) kloru tas-sodju jew 5% destrożju u armi.
 - Ma deherx nuqqas ta' kompatibbiltà bejn is-soluzzjoni ddilwata ta' Adakveo u l-boroż tal-infużjoni magħmul minn polivinilkloru (PVC), polietilena (PE) u polipropilena (PP).
4. Iġbed il-volum meħtieġ ta' Adakveo mill-kunjetti u injetta bil-mod fil-broża tal-infużjoni mhejjija minn qabel.
 - Is-soluzzjoni m'għandhiex tithallat jew tingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn permezz tal-istess katatere mqabba għal ġol-vina.
 - Zomm il-volum ta' Adakveo miżjud mal-borża tal-infużjoni bejn 10 ml u 96 ml sabiex ikollok konċentrazzjoni aħħarija fil-borża tal-infużjoni ta' bejn 1 mg/ml u 9.6 mg/ml.
5. Hallat is-soluzzjoni ddilwita billi ddawwar ta' taħt fuq il-borża tal-infużjoni bil-galbu. THAWWADHIEX.

Amministrazzjoni

Is-soluzzjoni ddilwita ta' Adakveo għandha tingħata permezz ta' filtru sterili integrat, mhux piroġeniku tad-daqs 0.2 mikron permezz ta' infużjoni fil-vina fuq medda ta' 30 minuta. Ma kenux osservati inkompatibbiltajiet bejn Adakveo u s-settijiet tal-infużjoni magħmulin minn PVC, PE miksi bil-PVC, poliuretan, u l-membrani tal-filtri li jidhlu fil-katater magħmulin minn polietersulfon (PES), pollammida (PA) jew polisulfon (PSU).

Wara li jingħata Adakveo, laħlaħ il-katater b'mill-inqas 25 ml soluzzjoni għall-injezzjoni tal-kloru tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) jew destrożju 5%.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1476/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 Ottubru 2020
Data tal-aħħar tiġdid: 12 Awwissu 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA/I U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva/i

Novartis Pharma B.V.
Lichtstrasse 35
4056 Basel
L-Iżvizzera

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
L-Awstrija

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Il-Ġermanja

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-
UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGĦID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex isir aktar sħarriġ dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' crizanlizumab, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati tal-analiżi primarja tal-istudju CSEG101A2301 f'fażi III dwar crizanlizumab b'idrossiurea/idrossikarbamide f'pazjenti adolexxenti u adulti bil-marda taċ-ċellula sura ta' mingel bi kriżijiet vażookklussivi.	Analiżi primarja tar-rapport dwar l-istudju kliniku: Diċembru 2025
Sabiex isir aktar sħarriġ dwar il-farmakokinetiċi, il-farmakodinamiċi u s-sigurtà ta' crizanlizumab, l-MAH għandha tissottometti r-riżultati aħħarja tal-istudju CSEG101A2202 f'fażi II dwar crizanlizumab, b' b'idrossiurea/idrossikarbamide f'pazjenti bil-marda taċ-ċellula sura ta' mingel bi kriżijiet vażookklussivi.	Rapport dwar l-istudju kliniku: Diċembru 2025

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Adakveo 10 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
crizanlizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 10 ml fih 100 mg crizanlizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: sucrose, sodium citrate (E331), citric acid (E330), polysorbate 80 (E433), ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett 1
100 mg/10 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Sabiex jinghata fil-vini wara d-dilwizzjoni.
Jintuża darba.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.
Ahžen il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU1/20/1476/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DEJTA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
IT-TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Adakveo 10 mg/ml koncentrat sterili
crizanlizumab
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

100 mg/10 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Adakveo 10 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni crizanlizumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan se jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Adakveo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Adakveo
3. Kif jinghata Adakveo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Adakveo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Adakveo u għalxiex jintuża

X'inhum Adakveo

Adakveo fih is-sustanza attiva crizanlizumab, li tagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejha antikorpi monoklonali (mAbs).

Għalxiex jintuża Adakveo

Adakveo jintuża biex jipprevjeni kriżijiet rikorrenti ta' wġiġh li jseħħu f'pazjenti li għandhom minn 16-il sena 'l fuq morda biċ-ċellula sura ta' mingel. Adakveo jista' jinghata flimkien ma' idrossiurea/idrossikarbamide, avolja jista' jintuża waħdu.

Il-marda taċ-ċellula sura ta' mingel hi disturb fid-demem li jintiret. Din iġġieghel ċelluli homor tad-demem affettwati biex jiehdu s-sura ta' mingel u jkollhom diffikultà biex jgħaddu mill-vini ż-żgħar tad-demem. Barra minn hekk il-vini tad-demem f'min hu marid biċ-ċellula sura ta' mingel issirihom il-ħsara u jibdw iwahħu minħabba infjammazzjoni kronika kontinwa. Dan iwassal biex iċ-ċelluli tad-demem jehlu mal-vini, li jwassal għal episodji gravi ta' wġiġh u ħsara fl-organi.

Kif jahdem Adakveo

Il-pazjenti morda biċ-ċellula sura ta' mingel għandhom livelli oghla ta' proteina msejha P-selettin. Adakveo jehel mal-P-selettin. Dan għandu jwaqqaf liċ-ċelluli tad-demem milli jehlu mal-inforra tal-vini u jgħin biex ma jhallix kriżijiet ta' wġiġh isehħu.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem Adakveo jew dwar għala ngħatajt din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Adakveo

M'ghandekx tinghata Adakveo:

- jekk inti allergiku għal crizanlizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Reazzjonijiet mill-infuzjoni

Medicini ta' dan it-tip (imsejha antikorpi monoklonali) jinghataw fil-vina bħala infużjoni. Dawn jistgħu jgħolqu reazzjonijiet mhux mixtieqa (effetti sekondarji) malli jiddaħhlu f'gismek. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jseħhu waqt l-infużjoni jew fi żmien 24 siegħa wara li tinghata l-infużjoni.

Għid minnufih lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin waqt l-infużjoni jew fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni, minhabba li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjonijiet mill-infużjoni:

- Ugiġh f'postijiet differenti, ugiġh ta' ras, deni, dehxieta' bard jew tregħid, dardir, rimettar, dijarrea, għeja, sturdament, ħakk, horriqija, hrug ta' għaraq, qtugħ ta' nifs jew tharħir. Ara wkoll sezzjoni 4, "Effetti sekondarji possibbli".

It-tabib jew l-infermier tiegħek jistgħu jissorveljawk minhabba sinjali u sintomi ta' dawn it-tipi ta' reazzjonijiet mill-infużjoni.

Jekk ikollok reazzjoni mill-infużjoni, jaf ikollok bżonn twaqqaf l-infużjoni ta' Adakveo jew inkella tinghatalek aktar bil-mod. Jaf tinghata medicini oħrajn biex jitrattaw is-sintomi tar-reazzjoni mill-infużjoni. L-infużjonijiet ta' Adakveo li jmissek jistgħu jibqgħu jinghatawlek aktar bil-mod u/jew ma' medicini oħrajn biex jonqos ir-riskju li jkun hemm reazzjoni mill-infużjoni.

Testijiet tad-demmm waqt it-trattament b'Adakveo

Jekk ikollok bżonn tagħmel xi testijiet tad-demmm, għid lit-tabib jew lill-infermier li inti qed tinghata trattament b'Adakveo. Dan hu importanti minhabba li dan it-trattament jista' jinterferixxi mat-test tal-laboratorju użat biex ikejjel l-ghadd ta' pjastrini fid-demmm tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Adakveo m'għandux jintuza fit-tfal jew l-adolexxenti ta' taħt is-16-il sena.

Medicini oħra u Adakveo

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra.

Tqala u treddigh

Adakveo ma ġiex ittestjat f'nisa tqal, għalhekk hemm informazzjoni limitata dwar is-sigurtà tiegħu f'nisa tqal.

Jekk inti tqila jew taħseb li tista' toħroġ tqila u m'intix qed tuża kontraċettiv, mhux rakkomandat li tuża Adakveo.

Mhux magħruf jekk Adakveo jew l-ingredjenti individwali tiegħu jgħaddux fil-ħalib tas-sider.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tinghata din il-medicina. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskju(i) li jista' jkun hemm b'Adakveo waqt it-tqala jew it-treddigh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Adakveo jista' jkollu effett zghir fuq il-hila tiegħek li ssuq u thaddem magni. Jekk ikollok għeja, sturdament jew mejt, issuqx u thaddimx magni sakemm ma thossokx aħjar.

Adakveo fih is-sodju

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodju (23 mg) f'kull kunjett, u għaldqasant nistghu nighdu li hi kważi "ħielsa mis-sodju".

3. Kif jinghata Adakveo

Adakveo se jinghatalek minn tabib jew infermier.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jinghata Adakveo, staqsi lit-tabib jew l-infermier li qed jagħtik l-infużjoni.

It-tabib tiegħek se jgħidlek meta se jinghatawlek l-infużjonijiet u meta huma l-appuntamenti ta' wara.

Kemm se ninghata Adakveo

Id-doża rrakkomandata hi ta' 5 mg/kg għal kull kilo li tizen. Se tinghata l-ewwel infużjoni f'Gimgha 0 u t-tieni infużjoni gimagħtejn wara (Gimgha 2). Wara dan se tinghata infużjoni kull 4 gimghat.

Kif tinghata l-infużjoni

Adakveo jinghata fil-vina bħala infużjoni li ddum 30 minuta.

Adakveo jista' jinghata wahdu jew mal-idrossiurea/idrossikarbamide.

Kemm idum għaddej it-trattament b'Adakveo

Għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek kemm għandek bżonn tibqa' tinghata t-trattament. It-tabib tiegħek se jiççekkja regolarment il-qagħda tiegħek biex jara jekk it-trattament huwiex qed ikollu l-effett mixtieq.

Jekk tinsa tiehu l-infużjoni b'Adakveo

Importanti ħafna li tinghata l-infużjonijiet kollha li għandek. Jekk taqbez xi appuntament għall-infużjoni, kellem lit-tabib tiegħek minnufih sabiex terġa' tagħmel ieħor.

Jekk tieqaf tiehu t-trattament b'Adakveo

Twaqqafx it-trattament b'Adakveo sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx li tista' tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Uhud mill-effetti sekondarji jistghu jkunu serji

Għid minnufih lit-tabib jew l-infermier li qed jagħtik l-infużjoni jekk tiżviluppa xi wieħed mis-sintomi li ġejjin matul l-infużjoni jew fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni:

- uġiġh f'postijiet differenti, uġiġh ta' ras, deni, dehxieta ta' bard jew tregħid, dardir, rimettar, dijarrea, għeja, sturdament, ħakk, horriqija, ħruġ ta' għaraq, qtugħ ta' nifs jew tharhir.

Dawn is-sintomi jistghu jkunu sinjali ta' reazzjoni mill-infużjoni, li hi effett mhux mixtieq komuni (dan ifisser li jista' jaffettwa sa persuna wahda minn kull 10).

Effetti sekondarji possibbli ohrajn

L-effetti sekondarji possibbli l-ohrajn jinkludu daww fil-lista li ġejja. Jekk dawn is-sintomi sekondarji jaggravaw, għid lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- uġiġ fil-ġogi (artralġja)
- dardir
- uġiġ fid-dahar
- deni
- uġiġ fil-parti t'isfel jew ta' fuq tal-addome, sensazzjoni ta' sensittività fl-addome u skumdità fl-addome

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- dijarrea
- ħakk (inkluż ħakk vulvovaginali)
- rimettar
- uġiġ fil-muskoli (mijalġja)
- uġiġ fil-muskoli jew l-għadam tal-qafas ta' sidrek (uġiġ muskuloskeletaliku fil-qafas tas-sider)
- griezem ħomor (uġiġ orofaringeali)
- ħmura jew nefha u wġiġ fis-sit tal-infużjoni

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- uġiġ ta' kwalunkwe intensità (ħafif, moderat jew gravi) li jseħh f'postijiet differenti matul l-infużjoni jew fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni, li jista' jkun sinjal ta' reazzjoni mill-infużjoni

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhux elenkat f'dan il-foljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali minn [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Adakveo

Żomm din il-medicina fejn ma tidherx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u t-tikketta wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħžen il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl. Aħžen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Tagħmlux fil-friza.

Is-soluzzjonijiet bl-infużjoni għandhom jintużaw minnufih wara d-dilwizzjoni.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Adakveo

- Is-sustanza attiva hi crizanlizumab. Kull kunnett ta' 10 ml fih 100 mg crizanlizumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sucrose, sodium citrate (E331), citric acid (E330), polysorbate 80 (E433) u ilma għall-injezzjonijiet

Kif jidher Adakveo u l-kontenut tal-pakkett

Adakveo konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni huwa likwidu minn bla kulur sa ħarira isfar fil-kannella.

Adakveo huwa disponibbli f'pakketti li fihom kunnett 1.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Il-Germanja

Ghal kull taghrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar din il-medicina mill-inqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

It-taghrif li jmiss qed jinghata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Il-kunjetti ta' Adakveo għandhom jintuża darba biss.

Thejjija tal-infużjoni

Is-soluzzjoni ddilwita għall-infużjoni għandha tithejja minn proessjonist tal-kura tas-saħħa billi jintużaw tekniki asettici.

Id-doża shiħa u l-volum meħtieġ ta' Adakveo jiddependu mill-piż tal-pazjent; 5 mg ta' crizanlizumab mogħtija għal kull kilo tal-piż.

Il-volum li għandu jintuża għat-thejjija tal-infużjoni jinhadem skont il-formula li ġejja:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Il-piż tal-pazjent (kg)} \times \text{id-doża preskritta}}{\text{Il-koncentrazzjoni ta' Adakveo}} \quad \frac{[5 \text{ mg/kg}]}{10 \text{ mg/ml}}$$

1. Ġib l-ammont ta' kunjetti meħtieġa biex tagħti d-doża preskritta u hallihom barra f' temperatura ambjentali (għal mhux aktar minn 4 sigħat). Huwa meħtieġ kunjett wieħed għal kull 10 ml Adakveo (ara t-tabella ta' hawn taħt).

Piż (kg)	Doża (mg)	Volum (ml)	Kunjetti (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Ifli b'għajnejk il-kunjetti.
 - Is-soluzzjoni fil-kunjetti għandha tkun bejn ċara u opalexxenti. Tuzahix jekk tilmaħ biċċiet fis-soluzzjoni.
 - Is-soluzzjoni m'għandux ikollha kulur jew tista' tkun ħarira isfar fil-kannella.
3. Iġbed l-ammont skont il-volum meħtieġ ta' Adakveo mill-borża tal-infużjoni tal-100 ml li fiha jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) kloru tas-sodju jew 5% destrożju u armi.
 - Ma deherx nuqqas ta' kompatibbiltà bejn is-soluzzjoni ddilwata ta' Adakveo u l-boroż tal-infużjoni magħmul minn polivinilkloru (PVC), polietilena (PE) u polipropilena (PR).
4. Iġbed il-volum meħtieġ ta' Adakveo mill-kunjetti u injetta bil-mod fil-broża tal-infużjoni mhejjija minn qabel.
 - Is-soluzzjoni m'għandhiex tithallat jew tinghata flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn permezz tal-istess katatere mqabba għal ġol-vina.
 - Zomm il-volum ta' Adakveo miżjud mal-borża tal-infużjoni bejn 10 ml u 96 ml sabiex ikollok koncentrazzjoni aħħarija fil-borża tal-infużjoni ta' bejn 1 mg/ml u 9.6 mg/ml.
5. Hallat is-soluzzjoni ddilwita billi ddawwar ta' taħt fuq il-borża tal-infużjoni bil-galbu. THAWWADHIEX.

Kif taħzen is-soluzzjoni ddilwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu, mill-bidu tat-thejjija tas-soluzzjoni ddilwita għall-infużjoni sat-tmiem tal-infużjoni, baqgħet tidher sa 8 sigħat f'temperatura ambjentali (sa 25°C) u sa bejn 2°C u 8°C sa 24 siegħa b'kollox.

Minn perspettiva mikrobijoloġika, is-soluzzjoni ddilwita għall-infużjoni għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, iż-żmien sa kemm iddum mażżuna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel ma tintuża huma fir-responsabbiltà ta' min qed juża l-medicina u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C u 8°C, li jinkludu 4.5 sigħat f'temperatura ambjentali (sa 25°C) minn xhin tibda t-thejjija tal-infużjoni sa tmiemha, sakemm id-dilwizzjoni ma seħhitx f'imkien ikkontrollat u f'kundizzjonijiet asettici vvalidati.

Amministrazzjoni

Is-soluzzjoni ddilwita ta' Adakveo għandha tingħata permezz ta' filtru steril integrat, mhux piroġeniku tad-daqs 0.2 mikron permezz ta' infużjoni fil-vina fuq medda ta' 30 minuta. Ma kenux osservati inkompatibbiltajiet bejn Adakveo u s-settijiet tal-infużjoni magħmulin minn PVC, PE miksi bil-PVC, poliuretan, u l-membrani tal-filtri li jidhlu fil-katater magħmulin minn polietersulfon (PES), pollammida (PA) jew polisulfon (PSU).

Wara li jingħata Adakveo, laħlaħ il-katater b'mill-inqas 25 ml soluzzjoni għall-injezzjoni tal-kloru tas-sodju 9 mg/ml (0.9%) jew destrożju 5%.

Rimi

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.