

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Adakveo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține crizanlizumab 10 mg.

Un flacon de 10 ml conține 100 mg crizanlizumab.

Crizanlizumab este un anticorp monoclonal produs pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat sterile)

Lichid incolor până la ușor galben-marونی, cu pH 6 și osmolalitate 300 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adakveo este indicat pentru prevenția crizelor vaso-ocluzive (CVO) recurente la pacienții cu siclemie, cu vârsta de 16 ani și peste această vârstă. Acesta poate fi administrat ca terapie adăugată la terapia cu hidroxiuree/hidroxycarbamid (HU/HC) sau în monoterapie la pacienții la care HU/HC este necorespunzătoare sau inadecvată.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de medici cu experiență în tratarea siclemiei.

Doze

Doza recomandată

Doza recomandată de crizanlizumab este 5 mg/kg, administrată pe o perioadă de 30 minute prin perfuzare intravenoasă, în săptămâna 0, săptămâna 2 și ulterior la interval de 4 săptămâni.

Crizanlizumab poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu HU/HC.

Doze administrate cu întârziere sau omise

Dacă se omite o doză, tratamentul trebuie administrat cât mai repede posibil.

- Dacă crizanlizumab este administrat în maximum 2 săptămâni de la doza omisă, administrarea trebuie continuată în funcție de regimul inițial al pacientului.
- Dacă crizanlizumab este administrat la mai mult de 2 săptămâni de la doza omisă, administrarea trebuie continuată ulterior la interval de 4 săptămâni.

Abordarea terapeutică a reacțiilor asociate perfuziei

Tabelul 1 rezumă recomandările pentru abordarea terapeutică a reacțiilor asociate perfuzării (vezi și pct. 4.4 și 4.8).

Tabelul 1 **Recomandări pentru abordarea terapeutică a reacțiilor asociate perfuzării**

Gravitatea reacției adverse	Recomandare privind abordarea terapeutică a reacțiilor asociate perfuzării
Reacții ușoare (Grad 1) până la moderate (Grad 2) asociate perfuziei	Se întrerupe temporar administrarea sau se reduce rata perfuzării. Se inițiază tratament simptomatic.* Pentru perfuzările ulterioare, se au în vedere administrarea prealabilă de medicație și/sau o rată mai lentă a perfuzării.
Reacții severe asociate perfuziei ($\geq$ Grad 3)	Se întrerupe definitiv tratamentul cu Adakveo. Se inițiază tratament simptomatic.*
* De exemplu, tratament antipiretic, analgezic și/sau antihistaminic. Trebuie procedat cu precauție la administrarea de corticosteroizi la pacienții cu siclemie, dacă acesta nu este indicat clinic (de exemplu, tratamentul anafilaxiei).	

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Crizanlizumab nu a fost studiat la pacienții vârstnici. Nu este necesară ajustarea dozei, deoarece farmacocinetica crizanlizumab la adulți nu este afectată de vârstă.

Insuficiență renală

Pe baza rezultatelor farmacocinetice populaționale (FC), nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2). Datele de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a se trage concluzii cu privire la această populație.

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea crizanlizumab la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost stabilite. Crizanlizumab este un anticorp monoclonal și este eliminat prin catabolism (și anume, descompunerea în peptide și aminoacizi). Nu se anticipează ca modificarea dozei să fie necesară la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea crizanlizumab la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de la 6 luni la 16 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Crizanlizumab nu prezintă utilizare relevantă la copiii mici, cu vârsta sub 6 luni în indicația de prevenție a crizelor vaso-ocluzive recurente (CVO).

Mod de administrare

Înainte de administrare, Adakveo trebuie diluat cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă sau glucoză 5%.

Soluția diluată trebuie administrată cu ajutorul unui filtru în linie, steril, non-pirogenic, de calibrul 0,2 microni, prin perfuzare intravenoasă, pe o perioadă de 30 minute. Nu trebuie administrat prin administrare intravenoasă rapidă sau în bolus.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Hipersensibilitate la produse provenite din celule ovariene de hamster chinezesc (OHC).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții asociate perfuzării

În studiile clinice, reacțiile asociate perfuzării (definite ca reacții care apar în timpul perfuzării sau în decurs de 24 ore) au fost observate la 3 pacienți (2,7%) tratați cu crizanlizumab 5 mg/kg (vezi pct. 4.8).

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de reacții asociate perfuzării, inclusiv evenimente de durere severă, care au fost diferite în ceea ce privește localizarea, gravitatea și/sau natura față de momentul inițial și care, în câteva situații, au necesitat spitalizare. Cele mai multe dintre aceste reacții legate de perfuzare au avut loc în timpul perfuzării sau în decurs de câteva ore de la finalizarea primei sau celei de-a doua perfuzii. Cu toate acestea, a fost raportat și debut ulterior al evenimentelor de durere severă, după perfuziile anterioare bine tolerate. Unii pacienți au prezentat, de asemenea, complicații ulterioare, cum sunt sindrom toracic acut și sindrom de embolie lipidică, în special la pacienții tratați cu steroizi.

Pacienții trebuie monitorizați și sfătuiți pentru a identifica semnele și simptomele reacțiilor asociate perfuzării, care pot include durere cu diverse localizări, cefalee, febră, frisoane, greață, vărsături, diaree, fatigabilitate, amețeli, prurit, urticarie, sudorație, dispnee sau wheezing (vezi pct. 4.8).

În cazul apariției unei reacții grave asociate perfuzării, administrarea crizanlizumab trebuie întreruptă și trebuie instituit tratament adecvat (vezi pct. 4.2).

Pentru recomandări privind abordarea terapeutică a reacțiilor ușoare sau moderate asociate perfuzării, vezi 4.2.

Trebuie procedat cu precauție la administrarea de corticosteroizi la pacienții cu siclemie, dacă aceasta nu este clinic indicată (de exemplu, tratamentul anafilaxiei).

Interferența cu analizele de laborator: număr de trombocite determinat automat

A fost observată o interferență cu determinarea automată a numărului de trombocite (agregare plachetară) la pacienții tratați cu crizanlizumab în studiile clinice, mai ales când au fost folosite tuburi care conțineau EDTA (acid etilenediamintetraacetic). Aceasta poate duce la un număr de trombocite neevaluabil sau fals redus. Nu există dovezi conform cărora crizanlizumab *in vivo* determină o reducere a numărului de trombocite circulante sau are un efect pro-agregant.

Pentru a atenua potențialul interferenței cu analizele de laborator, se recomandă efectuarea analizelor cât mai curând posibil (în maximum 4 ore de la recoltarea sângelui) sau utilizarea de tuburi cu citrat. Când este necesar, numărul de trombocite poate fi estimat cu ajutorul unei analize a sângelui periferic.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost investigate în studii dedicate interacțiunile dintre crizanlizumab și alte medicamente.

Anticorpul monoclonal nu sunt metabolizați de enzimele citocromului P450 (CYP450). Prin urmare, nu se anticipează ca medicamentele care sunt substraturi, inhibitori sau inductori ai CYP450 să afecteze farmacocinetica crizanlizumab. În studiile clinice, HU/HC a avut un efect asupra farmacocineticii crizanlizumab la pacienți.

Nu este anticipat niciun efect asupra expunerii la medicamentele administrate concomitent, pe baza căilor metabolice ale anticorpilor monoclonali.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Adakveo la femeile gravide sunt limitate. Pe baza datelor provenite din studiile la animale, crizanlizumab are potențialul de a determina pierderea fătului atunci când este administrat la o femeie gravidă (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Adakveo în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive.

Pentru a contribui la determinarea efectelor la femeile gravide, profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să raporteze toate cazurile de sarcină și complicații apărute pe durata sarcinii (monitorizare începând cu 105 zile înainte de ultimul ciclu menstrual) reprezentanței locale a deținătorului autorizației de punere pe piață (a se vedea prospectul), pentru a permite monitorizarea acestor paciente prin Programul de monitorizare intensivă a rezultatelor sarcinii (PRenancy outcomes Intensive Monitoring programme (PRIM)). Suplimentar, toate evenimentele adverse privind sarcina trebuie raportate prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă crizanlizumab se excretă în laptele uman după administrarea Adakveo. Nu există date privind efectele crizanlizumab asupra nou-născuților/sugarilor alăptați la sân sau asupra producerii de lapte.

Dat fiindcă multe medicamente, inclusiv anticorpi, pot fi eliminate în laptele matern, un risc pentru nou-născut/sugar nu poate fi exclus.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Adakveo, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul Adakveo asupra fertilității la om. Datele non-clinice disponibile nu sugerează un efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu crizanlizumab (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Adakveo poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot apărea amețeli, fatigabilitate și somnolență în urma administrării crizanlizumab.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvente raportate ($\geq 10\%$ dintre pacienți) în grupul în care s-a administrat Adakveo 5 mg/kg au fost artralgie, greață, dursalgie, pirexie și durere abdominală. Aceste reacții adverse, împreună cu mialgia, durerea musculoscheletică toracică și diareea, pot constitui semne și simptome ale unei reacții asociate perfuzării, atunci când sunt observate în timpul perfuzării sau în decurs de 24 ore de la administrarea perfuzării (vezi pct. 4.4). Au fost observate evenimente severe de pirexie și artralgie (fiecare 0,9%). După punerea pe piață, au fost raportate evenimente de durere severă, ca parte a reacțiilor asociate perfuzării.

Listă sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul 2 prezintă reacțiile adverse pe baza datelor centralizate din două studii: studiul pivot, SUSTAIN și un studiu deschis, cu braț unic de tratament, de farmacocinetică/farmacodinamică și siguranță. Utilizarea crizanlizumab în asociere cu HU/HC nu a determinat diferențe semnificative în ceea ce privește profilul de siguranță. În Tabelul 2 sunt prezentate și reacții adverse raportate după punerea pe piață.

În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, cele mai frecvente fiind menționate primele. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Suplimentar, categoria corespondentă de frecvență pentru fiecare reacție adversă la medicament se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 Reacții adverse din studiile clinice și supravegherea de după punerea pe piață

Clase de aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Durere orofaringiană
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață, durere abdominală*
	Frecvente	Diaree, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Prurit*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie, dursalgie
	Frecvente	Mialgie, durere musculo-scheletică în piept
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Febră
	Frecvente	Reacție la locul perfuzării*
	Cu frecvență necunoscută	Durere [#]
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Reacție asociată perfuzării

*Următoarele categorii conțin următorii termeni MedDRA agreeați:

- Durere abdominală: durere abdominală, durere în partea superioară a abdomenului, durere în partea inferioară a abdomenului, disconfort abdominal și durere abdominală
- Prurit: prurit și prurit vulvovaginal
- Reacție la locul perfuzării: extravazare la locul perfuzării, durere la locul perfuzării și edem la locul perfuzării

[#] Durere cu diverse localizări în timpul perfuzării sau în decurs de 24 ore de la perfuzare (de exemplu, reacție posibil asociată perfuzării). Aceasta include următoarele și nu numai: durere abdominală, artralgie, dursalgie, durere la nivelul oaselor, durere toracică, durere generalizată, cefalee, spasme musculare, durere musculo-scheletică, mialgie, durere la nivelul extremităților. A se vedea pct. 4.4.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Imunogenitate

În studiile clinice, anticorpi anti-crizanlizumab induși de tratament au fost detectați temporar la 1 pacient (0,9%) din 111 pacienți cărora li s-a administrat Adakveo 5 mg/kg.

Nu au existat dovezi ale farmacocineticii modificate sau ale unui profil de siguranță modificat induse de apariția de anticorpi anti-crizanlizumab.

Copii și adolescenți

Se anticipează că frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la pacienții cu vârstă cuprinsă între 16 și 17 ani sunt aceleași ca la adulți. Siguranța crizanlizumab a fost evaluată la 3 pacienți cu vârstă sub 18 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj în studiile clinice.

Trebuie inițiate măsuri generale de susținere și tratament simptomatic în cazul în care se suspectează supradozajul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alți agenți hematologici, codul ATC: B06AX01

Mecanism de acțiune

Crizanlizumab este un anticorp monoclonal umanizat selectiv IgG2 kappa (mAb) care se leagă cu mare afinitate la selectina P și care blochează interacțiunea cu liganzii săi, inclusiv selectina P glicoproteină ligand 1. De asemenea, crizanlizumab poate disocia complexul preformat P-selectină/PSGL-1. Selectina P este o moleculă de adeziune exprimată pe celule endoteliale activate și trombocite. Aceasta joacă un rol esențial în recrutarea inițială a leucocitelor și agregarea trombocitelor la locul leziunii vasculare în timpul inflamației. În stadiul pro-inflamator cronic, asociat cu siclemia, selectina P este supraexprimată și celulele sanguine circulante și endoteliul sunt activate și devin hiperadezive. Adeziunea multicelulară mediată de selectina P este un factor-cheie în patogeneza vaso-ocluziei și crizelor vaso-ocluzive (CVO). La pacienții cu siclemie sunt identificate valori crescute ale selectinei P.

Legarea selectinei P pe suprafața endoteliului activat și trombocitelor s-a dovedit a bloca eficient interacțiunile dintre celulele endoteliale, trombocite, hematii și leucocite, astfel prevenind vaso-ocluzia.

Efecte farmacodinamice

Pe durata studiilor clinice, tratamentul cu crizanlizumab 5 mg/kg a determinat o inhibare susținută, imediată și dependent de doză a selectinei P (măsurată *ex vivo*) la pacienții cu siclemie.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea crizanlizumab, cu sau fără HU/HC, a fost evaluată în studiul pivot SUSTAIN, un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu o durată de 52 săptămâni, la pacienții cu siclemie, cu antecedente de crize vaso-occlusive (CVO).

În acest studiu, CVO au fost definite ca fiind crizele care au determinat o vizită la medic, au cuprins toate episoadele acute de durere, fără altă cauză decât un eveniment vaso-occlusiv, au necesitat o vizită la medic și tratament cu opioide cu administrare orală sau parenterală sau terapie cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene cu administrare parenterală (AINS). De asemenea, au fost considerate CVO, conform definiției, sindromul toracic acut, sechestrarea hepatică, sechestrarea splenică și priapismul (care au necesitat o vizită la medic).

Un total de 198 pacienți cu siclemie, cu vârsta cuprinsă între 16 și 63 ani (inclusiv; vârsta medie 30,1±10,3 ani), cu orice genotip al siclemiei (inclusiv HbSS [71,2%], HbSC [16,2%], talasemie HbSbeta0 [6,1%], talasemie HbSbeta+ [5,1%] și altele [1,5%]) și antecedente de 2 până la 10 CVO în 12 luni anterioare (62,6% și 37,4% dintre pacienți au prezentat 2-4, respectiv 5-10 CVO), au fost randomizați 1:1:1 pentru a li se administra Adakveo 5 mg/kg, Adakveo 2,5 mg/kg sau placebo. Cei mai mulți dintre pacienți au fost de rasă neagră sau americani de origine africană (91,9%). Pacienților li s-a administrat Adakveo în asocier cu HU/HC (62,1%) sau fără HU/HC (37,9%). Randomizarea a fost stratificată ținând cont de pacienți care utilizau deja HU/HC (Y/N) și după numărul de CVO din 12 luni anterioare (2 până la 4, 5 până la 10). Pacienților li s-a permis să utilizeze medicamente analgezice (și anume, paracetamol, AINS și opioide) și să li se administreze ocazional transfuzii, la nevoie. Au fost excluși din studiu pacienții care participă la un program de tranfuzii pe termen lung (serie preplanificată de transfuzii administrate în scopuri profilactice).

Tratamentul cu Adakveo 5 mg/kg a determinat o rată anuală mediană a CVO cu 45,3% mai mică comparativ cu placebo (Hodges-Lehmann, diferența absolută mediană de -1,01, comparativ cu placebo, ÎI 95% [-2,00, 0,00]), ceea ce a fost statistic semnificativ ($p=0,010$). Ratele anuale mediane ale CVO fără complicații (orice CVO conform definiției de mai sus, exclusiv sindromul toracic acut, sechestrare hepatică, sechestrare splenică sau priapism) și zilele de spitalizare au fost cu 62,9%, respectiv 41,8% mai mici în grupul în care s-a administrat Adakveo 5 mg/kg, față de grupul în care s-a administrat placebo. CVO care au apărut în timpul studiului au fost evaluate de un comitet independent de revizuire.

Principalele rezultate privind eficacitatea din studiul pivot SUSTAIN sunt sintetizate în Tabelele 3 și 4.

Tabelul 3 Rezultate din studiul clinic SUSTAIN în siclemie

Eveniment	Adakveo 5 mg/kg (N=67) (mediană standard)	Placebo (N=65) (mediană standard)	Modificare față de placebo	Diferența mediană Hodges-Lehmann (95% CI)	Valoare p (suma Wilcoxon)
Criteriu final principal Rata anuală a CVO	1,63	2,98	-45,3%	-1,01 (-2,00, 0,00)	0,010
Criterii finale secundare					
Rata anuală a zilelor de spitalizare	4,00	6,87	-41,8%	0,00 (-4,36, 0,00)	0,450
Rata anuală a CVO fără complicații	1,08	2,91	-62,9%	-1,00 (-1,98, 0,00)	-
Criteriile finale principale (rata anuală a CVO care a determinat o vizită la medic) și criterii finale secundare cheie (rata anuală de zile de spitalizare) au fost singurele testate oficial pentru identificarea semnificației statistice conform protocolului.					

Efectul clinic demonstrat în analiza primară a eficacității a fost susținut de analize suplimentare multiple, inclusiv o regresie binomială negativă la evaluările investigatorului, cu o metodă conservatoare pentru analiza datelor care lipsesc din cauza întreruperii timpurii a tratamentului, pe baza rezultatelor din grupul placebo (RR=0,74, IC 95%=0,52, 1,06).

În grupul în care s-a administrat Adakveo 5 mg/kg, au fost observate scăderi semnificative din punct de vedere clinic ale ratei anuale CVO în subgrupele importante (utilizare HU/HC, 2-4 sau 5-10 CVO în 12 luni anterioare și genotipuri HbSS sau non-HbSS; vezi Tabelul 4).

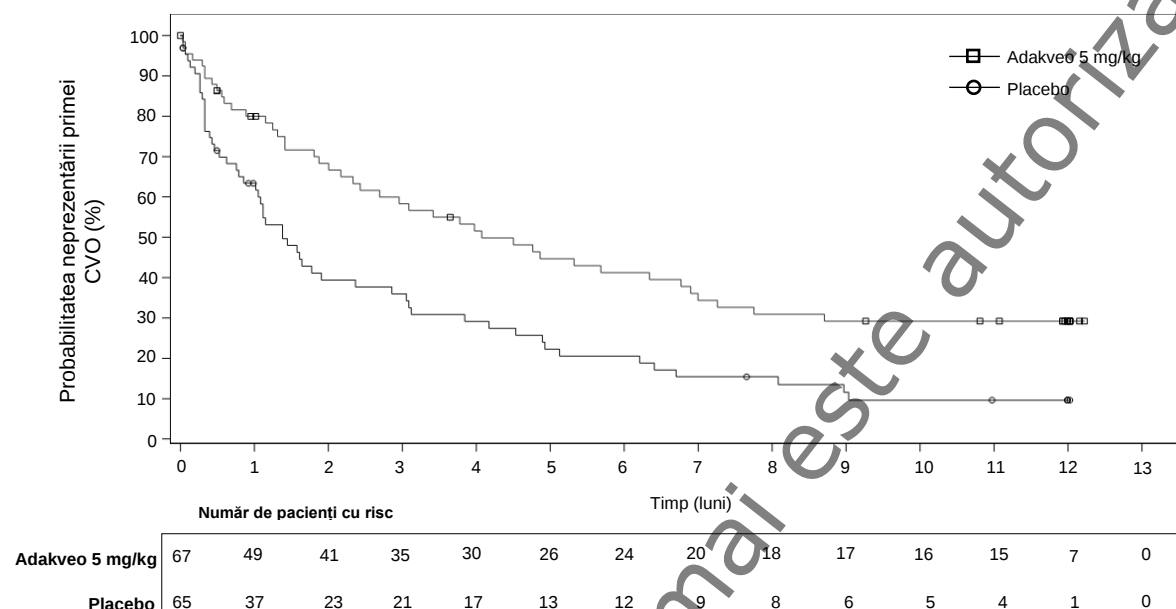
Tabelul 4 Rata anuală a CVO la pacienți – analize pe subgrupe

Subgrupa	Adakveo 5 mg/kg (N=67) (mediană standard)	Placebo (N=65) (mediană standard)	Modificare față de placebo	Diferența mediană Hodges-Lehmann (IÎ 95%)
Utilizare HU/HC	Da n=42 2,43	n= 40 3,58	-32,1%	-1,01 (-2,44, 0,00)
	Nu n=25 1,00	n=25 2,00	-50,0%	-1,02 (-2,00, 0,00)
Număr de CVO în 12 luni anterioare	2-4 COV n=42 1,14	n=41 2,00	-43,0%	-0,05 (-1,56, 0,01)
	5-10 COV n=25 1,97	n=24 5,32	-63,0%	-2,74 (-5,00, -0,83)
Genotipuri siclemie, inclusiv HbSC	HbSS n=47 1,97	n=47 3,01	-34,6%	-1,01 (-2,18, 0,00)
	Non-HbSS n=20 0,99	n=18 2,00	-50,5%	-1,01 (-2,01, 0,00)

A fost observată o creștere mai mult decât dublă a procentajului de pacienți fără CVO și care au finalizat studiul în grupul în care s-a administrat Adakveo 5 mg/kg, comparativ cu placebo (22% față de 8%; risc relativ [IÎ 95%]: 3,57 [1,20, 10,63]). De asemenea, a fost observată o diferență similară în subgrupele importante (utilizare HU/HC, genotip).

Tratamentul cu Adakveo 5 mg/kg a fost, de asemenea, asociat cu o mediană triplă estimată Kaplan-Meier până la prima CVO, comparativ cu placebo (4,07 față de 1,38 luni; RR=0,495, ÎI 95%: 0,331, 0,741) (Figura 1) și un timp median dublu de la randomizare până la a doua CVO, comparativ cu placebo (10,32 față de 5,09 luni; RR=0,534, ÎI 95%: 0,329, 0,866).

Figura 1 Curba Kaplan-Meier privind timpul până la prima CVO



Copii și adolescenți

Se anticipează că eficacitatea crizanlizumab la pacienții cu vârsta de 16 și 17 ani este aceeași ca la adulți. Trei pacienți (2,7%), cu vârsta sub 18 ani, au fost tratați cu crizanlizumab 5 mg/kg în studiile clinice.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Adakveo la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul siclemiei (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Timul median până la atingerea concentrației plasmatice maxime de crizanlizumab (T_{max}) a fost de 1,92 ore la starea de echilibru, după administrarea intravenoasă a 5 mg/kg pe o perioadă de 30 minute la pacienții cu siclemie.

Distribuție

Distribuția crizanlizumab este tipică anticorpilor umani endogeni în spațiile vasculare și extracelulare. Volumul de distribuție (V_z) a fost de 4,26 litri după o singură perfuzare intravenoasă 5 mg/kg crizanlizumab la voluntari sănătoși.

Metabolizare

Anticorpul sunt eliminați, în principal, prin proteoliză de către enzimele lipozomale de la nivelul ficatului, sub formă de peptide mici și aminoacizi.

Eliminare

La voluntarii sănătoși, timpul median de înjumătățire plasmatică ($T_{1/2}$) a fost de 10,6 zile și clearance-ul mediu a fost de 11,7 ml/oră la o valoare a dozei de crizanlizumab de 5 mg/kg. La pacienții cu siclemie, timpul mediu de eliminare $T_{1/2}$ în intervalul de doze recomandat a fost de 11,2 zile.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la crizanlizumab (C_{max} medie, ASC_{last} sau ASC_{inf}) a crescut nelinier în intervalul de doze de 0,2 - 8 mg/kg la voluntari sănătoși.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Într-o analiză farmacocinetică populațională la pacienții cu RFG cuprinsă între 35 și 202 ml/min și $1,73 m^2$, nu au fost identificate diferențe importante din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica crizanlizumab între pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată și pacienții cu funcție renală normală. Datele de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a trage concluzii cu privire la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea crizanlizumab la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost stabilite. Crizanlizumab este un anticorp monoclonal și este eliminat prin catabolism (și anume descompunerea în peptide și aminoacizi). Nu se anticipează necesitatea modificării dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Nu a fost investigată farmacocinetica la pacienți copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, reactivitatea tisulară încrucișată și toxicitatea dozei repetate.

În studiul privind toxicitatea după administrarea de doze repetate, cu durata de 26 săptămâni, administrarea crizanlizumab la maimuțele cynomolgus, la valori de doze de până la 50 mg/kg/doză, la interval de 4 săptămâni (de minimum 13,5 ori expunerea clinică la om, pe baza ASC, în cazul administrării unei doze de 5 mg/kg la interval de patru săptămâni la pacienții cu siclemie) a fost, în general, bine tolerată. Nu au existat date primare privind crizanlizumab, pentru orice criteriu final evaluat. La o doză de 50 mg/kg, inflamația minimă până la moderată a vaselor sanguine la nivelul țesuturilor multiple, considerată o reacție complexă la antigen-anticorp (anticorp antiuman la primate), a fost observată la 2 din 10 animale. A avut loc un deces atribuit aspirației conținutului gastric, care a urmat unei reacții peri-infuzionale mediate de hipersensibilitatea dependentă a anticorpilor antimedament.

Efectele farmacologice ale crizanlizumab asupra parametrilor hemodinamici și electrocardiografici la maimuțele cynomolgus au fost evaluate în studiul privind toxicitatea după administrarea de doze repetate, cu durata de 26 săptămâni. Au fost evaluate, de asemenea, rata respiratorie și parametrii neurologici. Nu au existat efecte asociate crizanlizumab asupra tensiunii arteriale sau asupra frecvenței cardiace, intervalelor PR, RR, QRS, QT și intervalului cardiac QT corectat (QTc) pe electrocardiograme (ECG). Nu au fost observate anomalii ale frecvenței cardiace sau modificări calitative pe durata evaluării calitative a ECG. Nu au existat efecte asociate crizanlizumab asupra frecvenței respiratorii sau asupra oricărui parametru neurologic evaluat.

Nu au fost efectuate studii oficiale privind carcinogenitatea, genotoxicitatea și toxicitatea juvenilă privind crizanlizumab.

În studiul privind toxicitatea după administrarea de doze repetate, cu durata de 26 săptămâni, maimuțelor cynomolgus li s-a administrat crizanlizumab o dată la interval de 4 săptămâni, la doze de până la 50 mg/kg (de minimum 13,5 ori expunerea clinică la om, pe baza ASC, în cazul administrării unei doze de 5 mg/kg la interval de patru săptămâni la pacienții cu siclemie). Nu au existat efecte adverse ale crizanlizumab asupra organelor aparatului reproducător la masculi și femele.

Într-un studiu extins privind dezvoltarea prenatală și postnatală la maimuțele cynomolgus, animalelor gestante li s-a administrat intravenos crizanlizumab, o dată la interval de două săptămâni, în perioada de organogeneză, la doze de 10 și 50 mg/kg (aproximativ 2,8, respectiv 16 ori expunerea clinică la om, în funcție de ASC, în cazul administrării unei doze de 5 mg/kg la interval de patru săptămâni la pacienții cu siclemie). Nu s-a observat toxicitate maternă. A existat o creștere a pierderii fătului (avorturi sau pui născuți morți) la ambele doze, această creștere fiind mai mare în al treilea trimestru de gestație. Cauza pierderilor fetale la maimuțe este necunoscută, dar poate fi determinată de dezvoltarea anticorpilor antimedament anti-crizanlizumab. Nu au existat efecte asupra creșterii sugarilor și dezvoltării în timpul celor 6 luni postpartum care să fie atribuite crizanlizumab.

Concentrațiile serice măsurabile ale crizanlizumab au fost observate la puii de maimuță în ziua postnatală 28, confirmând faptul că crizanlizumab, similar altor anticorpi IgG, traversează bariera placentară.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sucroză
Citrat de sodiu (E331)
Acid citric (E330)
Polisorbat 80 (E433)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

2 ani

Soluție diluată

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării, de la începerea preparării soluției diluate pentru perfuzare până la sfârșitul perioadei de perfuzare, s-a dovedit a dura până la 8 ore la temperatura camerei (până la 25°C) și, în general, timp de până la 24 ore, la 2°C până la 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată pentru perfuzare trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpii și condițiile de păstrare pe durata utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore, la temperaturi de la 2°C la 8°C, inclusiv 4,5 ore la temperatura camerei (până la 25°C) de la începerea preparării până la finalizarea perfuzării, dacă diluarea nu a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A nu se congela.
A se ține în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă în flacon din sticlă de tip I, cu un dop învelit în cauciuc clorobutilic, cu capsă din aluminiu cu disc din plastic, de tip detașabil, conținând crizanlizumab 100 mg.

Ambalaj de 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Flacoanele Adakveo sunt doar pentru o singură utilizare.

Prepararea perfuziei

Soluția diluată pentru perfuzare trebuie preparată de un profesionist din domeniul sănătății, utilizând tehnici aseptice.

Doza totală și volumul necesar de Adakveo sunt în funcție de greutatea corporală a pacientului; se administrează 5 mg de crizanlizumab per kg corp.

Volumul care va fi utilizat pentru prepararea perfuziei este calculat conform următoarei ecuații:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Greutatea corporală a pacientului (kg)} \times \text{doza prescrisă} \left[\frac{5 \text{ mg/kg}}{10 \text{ mg/ml}} \right]}{\text{Concentrația de Adakveo}}$$

1. Se obține numărul de flacoane necesare pentru asigurarea dozei prescrise și se lasă să ajungă la temperatura camerei (timp de maximum 4 ore). Un flacon este necesar pentru fiecare 10 ml de Adakveo (a se vedea tabelul de mai jos).

Greutate corporală (kg)	Doză (mg)	Volum (ml)	Flacoane (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Se inspectează vizual flacoanele.
 - Soluția din flacoane trebuie să fie limpede până la opalescentă. A nu se utiliza dacă sunt prezente particule în soluție.
 - Soluția trebuie să fie incoloră sau poate avea o ușoară colorație galben-maronie.
3. Se extrage un volum egal cu volumul necesar de Adakveo dintr-o pungă de perfuzare de 100 ml care conține fie clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, fie glucoză 5% și se aruncă.
 - Nu au fost observate incompatibilități între soluția diluată de Adakveo și pungile de perfuzare din clorură de polivinil (PVC), polietilenă (PE) și polipropilenă (PP).
4. Se extrage volumul necesar de Adakveo din flacoane și se injectează lent în punga de perfuzare pregătită în prealabil.
 - Soluția nu trebuie amestecată sau administrată concomitent cu alte medicamente prin aceeași linie de perfuzare intravenoasă.
 - Se menține volumul Adakveo adăugat în punga de perfuzare în intervalul 10 ml - 96 ml pentru a se obține o concentrație finală în punga de perfuzare între 1 mg/ml și 9,6 mg/ml.
5. Se amestecă soluția diluată întorcând încet punga de perfuzare. A NU SE AGITA.

Administrare

Soluția diluată Adakveo trebuie administrată cu ajutorul unei perfuzii intravenoase cu filtru în linie, steril, non-pirogen, de 0,2 microni, pe o perioadă de 30 minute. Nu au fost observate incompatibilități între Adakveo și seturile de perfuzare confecționate din PVC, PVC cu căptușeală din PE, poliuretan și membrane în filtru confecționate din polietersulfonă (PES), poliamidă (PA) sau polisulfonă (PSU).

După administrarea Adakveo, se va clăti linia cu minimum 25 ml de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă sau glucoză 5%.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1476/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

28 octombrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Data primei autorizări: 28 Octombrie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 12 August 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
Elveția

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14 alineatul (4) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
PAES: Pentru a investiga în continuare eficacitatea și siguranța crizanlizumab, DAPP trebuie să depună rezultatele analizei primare ale unui studiu CSEG101A2301 de fază III, cu sau fără hidroxiuree/hidroxycarbamidă, la pacienți adolescenți și adulți cu siclemie, cu crize vaso-ocluzive	Analiza primară a raportului studiului clinic: decembrie 2025
Pentru a investiga în continuare farmacocinetica, farmacodinamica și siguranța crizanlizumab, DAPP trebuie să depună rezultatele finale ale studiului CSEG101A2202 de fază 2, cu sau fără hidroxiuree/hidroxycarbamidă la pacienții cu siclemie, cu crize vaso-ocluzive	Raportul studiului clinic: decembrie 2025

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Adakveo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
crizanlizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 10 ml conține 100 mg crizanlizumab.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: sucroză, citrat de sodiu (E331), acid citric (E330), polisorbat 80 (E433), apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon
100 mg/10 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare intravenoasă după diluare.
Pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALȚA(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1476/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Adakveo 10 mg/ml concentrate steril
crizanlizumab
IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Adakveo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă crizanlizumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Adakveo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Adakveo
3. Cum se administrează Adakveo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Adakveo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Adakveo și pentru ce se utilizează

Ce este Adakveo

Adakveo conține substanța activă crizanlizumab, care aparține unui grup de medicamente numit anticorpi monoclonali (mAbs).

Pentru ce se utilizează Adakveo

Adakveo este utilizat pentru a preveni crizele dureroase recurente care apar la pacienții cu siclemie, cu vârsta de 16 ani și peste această vârstă. Adakveo poate fi administrat în asociere cu hidroxiuree/hidroxycarbamidă, deși poate fi administrat și singur.

Siclemia este o tulburare moștenită a sângelui. Aceasta determină celulele din sânge să capete formă de seceră și să treacă cu dificultate prin vasele sanguine mici. În plus, în siclemie, vasele sanguine sunt deteriorate și lipicioase din cauza inflamației cronice existente. Aceasta face ca hematiile să se lipească de vasele sanguine, determinând episoade acute de durere și afectare a organelor.

Cum funcționează Adakveo

Pacienții cu siclemie au valori mai mari ale unei proteine numite selectină P. Adakveo se leagă la selectina P. Aceasta trebuie să împiedice lipirea celulelor sanguine de pereții vaselor de sânge și să ajute la prevenirea crizelor dureroase.

Dacă aveți întrebări despre cum funcționează Adakveo sau de ce v-a fost prescris acest medicament, adresați-vă medicului sau asistentei medicale.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Adakveo

Nu trebuie să vi se administreze Adakveo:

- dacă sunteți alergic la crizanlizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Reacții asociate perfuzării

Medicamentele de acest tip (numite anticorpi monoclonali) se administrează într-o venă (intravenos) sub formă de perfuzie. Ele pot cauza reacții nedorite (reacții adverse) atunci când sunt perfuzate în organismul dumneavoastră. Aceste reacții pot apărea în decurs de 24 ore de la administrarea unei perfuzii.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome în timpul administrării perfuziei sau în decurs de 24 ore de la administrarea perfuziei, deoarece acestea pot fi semne ale unei reacții asociate perfuziei:

- Durere în diverse părți ale corpului, durere de cap, febră, frisoane sau tremurături, greață, vărsături, diaree, oboseală, amețeli, mâncărime, urticarie, transpirație, scurtare a respirației sau respirație șuierătoare. A se vedea secțiunea 4, „Reacții adverse posibile”.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă poate monitoriza pentru a identifica semnele și simptomele unor astfel de reacții asociate perfuzării.

Dacă prezentați o reacție asociată perfuzării, este posibil să fie necesar ca perfuzia cu Adakveo să fie oprită sau trebuie administrată mai lent. Este posibil să vi se administreze alte medicamente pentru tratarea simptomelor reacției asociate cu perfuzarea. În continuare, perfuziile ulterioare cu Adakveo pot fi administrate mai lent și/sau împreună cu medicamente pentru reducerea riscului de apariție a unei reacții asociate cu perfuzarea.

Analize de sânge pe durata tratamentului cu Adakveo

Dacă aveți nevoie să efectuați orice analize de sânge, spuneți medicului sau asistentei medicale că sunteți tratat cu Adakveo. Acest lucru este important pentru că acest tratament poate interfera cu o analiză de laborator utilizată pentru a măsura numărul de trombocite din sângele dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Adakveo nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 16 ani.

Adakveo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Adakveo nu a fost testat la femeile gravide, prin urmare există informații limitate privind siguranța acestuia la femei gravide.

Dacă sunteți gravide sau puteți deveni gravidă și nu utilizați contracepție, nu este recomandată utilizarea Adakveo.

Nu se cunoaște dacă Adakveo sau componentele sale individuale trec în laptele matern.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre posibilul risc (posibilele riscuri) al(e) Adakveo pe durata sarcinii sau alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Adakveo poate avea un efect minor asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și a folosi utilaje. Dacă prezentați oboseală, somnolență sau amețeli, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje până când nu vă simțiți mai bine.

Adakveo conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică, practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează Adakveo

Adakveo vă va fi administrat de un medic sau o asistentă medicală.

Dacă aveți orice întrebări despre cum se administrează Adakveo, adresați-vă medicului sau asistentei medicale care vă administrează perfuzia.

Medicul dumneavoastră vă va spune când vi se vor administra perfuziile și când vor avea loc programările următoare.

Cât Adakveo vi se va administra

Doza recomandată este de 5 mg per kilogram corp. Vi se va administra prima perfuzie în Săptămâna 0 și a doua perfuzie două săptămâni mai târziu (Săptămâna 2). După aceea, vi se va administra o perfuzie la interval de 4 săptămâni.

Cum vi se administrează perfuzia

Adakveo este administrat într-o venă (intravenos) sub formă de perfuzie cu durată de 30 minute.

Adakveo poate fi administrat în monoterapie sau împreună cu hidroxiuree/hidroxycarbamidă.

Cât durează tratamentul cu Adakveo

Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre cât timp va trebui să urmați tratamentul. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza starea pentru a verifica dacă tratamentul are efectul dorit.

Dacă uitați o perfuzie cu Adakveo

Este foarte important să vi se administreze toate perfuziile. Dacă omiteți o programare la o perfuzie, contactați imediat medicul dumneavoastră cât mai curând posibil, pentru a efectua o reprogramare.

Dacă încetați tratamentul cu Adakveo

Nu opriți tratamentul cu Adakveo dacă medicul dumneavoastră nu vă spune că puteți face acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave

Spuneți imediat medicului sau asistentei medicale care vă administrează perfuzia dacă dezvoltăți oricare dintre următoarele simptome în timpul administrării perfuziei sau în decurs de 24 ore de la administrarea perfuziei:

- durere în diverse părți ale corpului, durere de cap, febră, frisoane sau tremurături, greață, vărsături, diaree, oboseală, amețeli, mâncărime, urticarie, transpirație, scurtare a respirației sau respirație șuierătoare.

Aceste simptome pot fi semne ale unei reacții asociate perfuzării, care este o reacție adversă frecventă (aceasta înseamnă că poate afecta până la 1 din 10 persoane).

Alte reacții adverse posibile

Alte reacții adverse posibile le includ pe cele enumerate mai jos. Dacă aceste reacții adverse devin severe, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- dureri la nivelul articulațiilor (artralgie)
- greață
- durere de spate
- febră
- durere în partea inferioară sau superioară a abdomenului, senzație de durere la nivelul abdomenului și disconfort abdominal

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- diaree
- mâncărime (inclusiv mâncărimi vulvo-vaginale)
- vărsături
- durere la nivelul mușchilor (mialgie)
- durere la nivelul mușchilor sau oaselor pieptului (durere musculo-scheletică în zona pieptului)
- durere în gât (durere orofaringiană)
- înroșire sau umflare și durere la locul perfuzării

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate estimată din datele disponibile)

- durere de orice intensitate (ușoară, moderată sau severă) care apare în diverse părți ale corpului în timpul perfuzării sau în decurs de 24 ore de la perfuzare, ceea ce poate fi un semn al unei reacții asociate cu perfuzarea.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Adakveo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și etichetă după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină. A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Soluțiile perfuzabile trebuie utilizate imediat după diluare.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Adakveo

- Substanța activă este crizanlizumab. Fiecare flacon de 10 ml conține 100 mg de crizanlizumab.
- Celelalte componente sucroză, citrat de sodiu (E331), acid citric (E330), polisorbit 80 (E433) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Adakveo și conținutul ambalajului

Adakveo concentrat pentru soluție perfuzabilă este un lichid incolor până la ușor galben-marونیu.

Adakveo este disponibil în ambalaje conținând 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Flacoanele Adakveo sunt doar pentru o singură utilizare.

Prepararea perfuziei

Soluția diluată pentru perfuzare trebuie preparată de un profesionist din domeniul sănătății, utilizând tehnici aseptice.

Doza totală și volumul necesar de Adakveo sunt în funcție de greutatea corporală a pacientului; se administrează 5 mg de crizanlizumab per kg corp.

Volumul care va fi utilizat pentru prepararea perfuziei este calculat conform următoarei ecuații:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Greutatea corporală a pacientului (kg)} \times \text{doza prescrisă} \left[\frac{5 \text{ mg/kg}}{10 \text{ mg/ml}} \right]}{\text{Concentrația de Adakveo}}$$

1. Se obține numărul de flacoane necesare pentru asigurarea dozei prescrise și se lasă să ajungă la temperatura camerei (timp de maximum 4 ore). Un flacon este necesar pentru fiecare 10 ml de Adakveo (a se vedea tabelul de mai jos).

Greutate corporală (kg)	Doză (mg)	Volum (ml)	Flacoane (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Se inspectează vizual flacoanele.
 - Soluția din flacoane trebuie să fie limpede până la opalescentă. A nu se utiliza dacă sunt prezente particule în soluție.
 - Soluția trebuie să fie incoloră sau poate avea o ușoară colorație galben-maronie.
3. Se extrage un volum egal cu volumul necesar de Adakveo dintr-o pungă de perfuzare de 100 ml care conține fie clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, fie glucoză 5% și se aruncă.
 - Nu au fost observate incompatibilități între soluția diluată de Adakveo și pungile de perfuzare din clorură de polivinil (PVC), polietilenă (PE) și polipropilenă (PP).
4. Se extrage volumul necesar de Adakveo din flacoane și se injectează lent în punga de perfuzare pregătită în prealabil.
 - Soluția nu trebuie amestecată sau administrată concomitent cu alte medicamente prin aceeași linie de perfuzare intravenoasă.
 - Se menține volumul Adakveo adăugat în punga de perfuzare în intervalul 10 ml - 96 ml pentru a se obține o concentrație finală în punga de perfuzare între 1 mg/ml și 9,6 mg/ml.
5. Se amestecă soluția diluată întorcând încet punga de perfuzare. A NU SE AGITA.

Păstrarea soluției diluate

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării, de la începerea preparării soluției diluate pentru perfuzare până la sfârșitul perioadei de perfuzare, s-a dovedit a dura până la 8 ore la temperatura camerei (până la 25°C) și, în general, timp de până la 24 ore, la 2°C până la 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția diluată pentru perfuzare trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpii și condițiile de păstrare pe durata utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore, la temperaturi de la 2°C la 8°C, inclusiv 4,5 ore la temperatura camerei (până la 25°C) de la începerea preparării până la finalizarea perfuzării, dacă diluarea nu a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Administrare

Soluția diluată Adakveo trebuie administrată cu ajutorul unei perfuzii intravenoase cu filtru în linie, steril, non-pirogen, de 0,2 microni, pe o perioadă de 30 minute. Nu au fost observate incompatibilități între Adakveo și seturile de perfuzare confecționate din PVC, PVC cu căptușeală din PE, poliuretan și membrane în filtru confecționate din polietersulfonă (PES), poliamidă (PA) sau polisulfonă (PSU).

După administrarea Adakveo, se va clăti linia cu minimum 25 ml de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă sau glucoză 5%.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.