

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Adakneo 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 10 mg crizanlizumab.

Ένα φιαλίδιο 10 ml περιέχει 100 mg crizanlizumab.

Το crizanlizumab είναι μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα Ωοθήκης Κινέζικου Χάμστερ (Chinese Hamster Ovary, CHO) μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα)

Άχρωμο προς ελαφρώς καφέ-κίτρινο υγρό σε pH 6 και με ωσμωτικότητα 300 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Adakneo ενδείκνυται για την πρόληψη των επαναλαμβανόμενων αγγειοαποφρακτικών κρίσεων (VOCs) σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο ηλικίας 16 ετών και άνω. Μπορεί να χορηγηθεί ως επιπρόσθετη θεραπεία στην υδροξυουρία/υδροξυκαρβαμίδη (HU/HC) ή ως μονοθεραπεία σε ασθενείς για τους οποίους η HU/HC είναι ακατάλληλη ή ανεπαρκής.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από ιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση της δρεπανοκυτταρικής νόσου.

Δοσολογία

Συνιστώμενη δόση

Η συνιστώμενη δόση crizanlizumab είναι 5 mg/kg χορηγούμενη σε διάστημα 30 λεπτών μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης κατά την εβδομάδα 0, την εβδομάδα 2 και κάθε 4 εβδομάδες εφεξής.

Το crizanlizumab μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία ή μαζί με HU/HC.

Καθυστερημένες δόσεις ή δόσεις που έχουν παραληφθεί

Αν παραληφθεί μια δόση, η θεραπεία πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν.

- Αν το crizanlizumab χορηγηθεί εντός 2 εβδομάδων μετά την δόση που παραλήφθηκε, το δοσολογικό σχήμα πρέπει να συνεχίζεται σύμφωνα με το αρχικό πρόγραμμα του ασθενούς.
- Αν το crizanlizumab χορηγηθεί μετά από την παρέλευση περισσότερων των 2 εβδομάδων από τη δόση που παραλήφθηκε, η χορήγηση θα γίνεται κάθε 4 εβδομάδες εφεξής.

Διαχείριση αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση

Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τις συστάσεις για τη διαχείριση των αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (βλέπε επίσης παραγράφους 4.4 και 4.8).

Πίνακας 1 Συστάσεις για τη διαχείριση αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση

Βαρύτητα ανεπιθύμητων ενεργειών	Σύσταση διαχείρισης
Ήπιες (Βαθμού 1) έως μέτριες (Βαθμού 2) αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση	Διακόψτε προσωρινά ή μειώστε τον ρυθμό έγχυσης. Ξεκινήστε συμπτωματική θεραπεία.* Για επακόλουθες εγχύσεις, λάβετε υπόψη τη χορήγηση προληπτικής αγωγής ή/και βραδύτερου ρυθμού έγχυσης.
Σοβαρές (\geq Βαθμού 3) αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση	Διακόψτε την θεραπεία με Adakneo. Ξεκινήστε συμπτωματικής θεραπείας.*
* Π.χ. αντιπυρετικό, αναλγητικό ή/και αντισταμινικό. Προσοχή πρέπει να δίδεται στα κορτικοστεροειδή σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο εκτός εάν ενδείκνυται κλινικά (π.χ. θεραπεία αναφυλαξίας).	

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το crizanlizumab δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, καθώς η φαρμακοκινητική του crizanlizumab σε ενήλικες δεν επηρεάζεται από την ηλικία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής πληθυσμού (ΦΚ) δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. ενότητα 5.2). Τα δεδομένα από ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια είναι πολύ περιορισμένα για να βγουν συμπεράσματα για αυτόν τον πληθυσμό.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του crizanlizumab σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν τεκμηριωθεί. Το crizanlizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα και η κάθαρσή του γίνεται μέσω του καταβολισμού (δηλαδή διάσπαση σε πεπτίδια και αμινοξέα) και δεν αναμένεται να απαιτείται μεταβολή δόσης για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του crizanlizumab σε παιδιατρικούς ασθενείς από 6 μηνών έως 16 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του crizanlizumab σε βρέφη ηλικίας κάτω των 6 μηνών για την ένδειξη της πρόληψης των επαναλαμβανόμενων αγγειοαποφρακτικών κρίσεων.

Τρόπος χορήγησης

Το Adakneo πρέπει να αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή δεξτρόζη 5% πριν από τη χορήγηση.

Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται μέσα από αποστειρωμένο, μη πυρογενές φίλτρο in line 0,2 micron με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών. Δεν πρέπει να χορηγείται με ταχεία ενδοφλέβια ένεση εφόδου (push ή bolus).

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία στα κυτταρικά προϊόντα της Ωοθήκης Κινεζικού Χάμστερ (CHO).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκαν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (ορίζονται ως αντιδράσεις που συνέβησαν κατά την διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση) σε 3 ασθενείς (2,7%) που έλαβαν crizanlizumab 5 mg/kg (βλ. παράγραφο 4.8).

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφέρθηκαν περιπτώσεις αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών επεισοδίων πόνου, διαφορετικής θέσης, σοβαρότητας ή/και φύσης από την αρχική κατάσταση του ασθενούς και σε αρκετές περιπτώσεις απαιτήθηκε νοσηλεία. Η πλειονότητα αυτών των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός μερικών ωρών από την ολοκλήρωση της πρώτης ή δεύτερης έγχυσης. Ωστόσο, έχει αναφερθεί επίσης μεταγενέστερη έναρξη σοβαρών επεισοδίων πόνου, μετά από προηγούμενες καλά ανεκτές εγχύσεις. Μερικοί ασθενείς επίσης έχουν βιώσει επακόλουθες επιπλοκές, όπως το οξύ πνευμονικό σύνδρομο και την εμβολή από λίπος, ιδιαίτερα εκείνοι που λάμβαναν θεραπεία με στεροειδή.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται, και να ενημερώνονται, για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση, που μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο σε διάφορες περιοχές, κεφαλαλγία, πυρετό, ρίγη, ναυτία, έμετο, διάρροια, κόπωση, ζάλη, κνησμό, κνίδωση, εφίδρωση, δύσπνοια ή συριγμό (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε περίπτωση σοβαρής αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση, το crizanlizumab θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

Για συστάσεις σχετικά με τη διαχείριση ήπιων ή μέτριων αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση, βλ. παράγραφο 4.2.

Προσοχή πρέπει να δίδεται με τα κορτικοστεροειδή σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο εκτός εάν ενδείκνυται κλινικά (π.χ. θεραπεία αναφυλαξίας).

Επίδραση στις εργαστηριακές εξετάσεις: αυτοματοποιημένη μέτρηση αιμοπεταλίων

Έχει παρατηρηθεί επίδραση στην αυτοματοποιημένη μέτρηση αιμοπεταλίων (συγκόλληση αιμοπεταλίων) σε ασθενείς που έλαβαν crizanlizumab σε κλινικές μελέτες, συγκεκριμένα όταν χρησιμοποιήθηκαν σωλήνες που περιείχαν EDTA (αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μη αξιολογήσιμες ή ψευδώς μειωμένες μετρήσεις αιμοπεταλίων. Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι το crizanlizumab προκαλεί μείωση στα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια ή ότι έχει επίδραση στην προσυγκολιτική φάση *in vivo*.

Για την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας επίδρασης στις εργαστηριακές εξετάσεις συνιστάται να γίνουν οι εξετάσεις το συντομότερο δυνατό (εντός 4 ωρών από την λήψη αίματος) ή να χρησιμοποιηθούν σωλήνες κιτρικού άλατος. Όταν είναι απαραίτητο, οι μετρήσεις αιμοπεταλίων μπορούν να εκτιμηθούν μέσω δείγματος περιφερικού αίματος.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ crizanlizumab και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν διερευνηθεί σε εξειδικευμένες μελέτες.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα, αναστολείς ή επαγωγείς του CYP450 δεν αναμένονται να επηρεάσουν την φαρμακοκινητική του crizanlizumab. Σε κλινικές μελέτες, η HU/HC δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική του crizanlizumab σε ασθενείς.

Με βάση τα μεταβολικά μονοπάτια των μονοκλωνικών αντισωμάτων δεν αναμένεται επίδραση στην έκθεση των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από την χρήση Adakneo στις έγκυες γυναίκες. Με βάση στοιχεία από μελέτες σε ζώα, το crizanlizumab έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει απώλεια εμβρύου όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Adakneo κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιεί αντισύλληψη.

Για να προσδιοριστούν οι επιπτώσεις σε έγκυες γυναίκες, οι επαγγελματίες υγείας ενθαρρύνονται να αναφέρουν όλες τις περιπτώσεις εγκυμοσύνης και τις επιπλοκές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (από 105 ημέρες πριν από την τελευταία εμμηνορροϊκή περίοδο και μετά) στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου άδειας κυκλοφορίας (βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης), προκειμένου να επιτραπεί η παρακολούθηση αυτών των ασθενών μέσω του προγράμματος Εντατικής Παρακολούθησης Εκβάσεων Κύησης [PRIM (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring)]. Επιπλέον, όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες εγκυμοσύνης πρέπει να αναφέρονται μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το crizanlizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα μετά την χορήγηση του Adakneo. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του crizanlizumab στο θηλάζον νεογνό/βρέφος ή στην παραγωγή γάλακτος.

Επειδή πολλά φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων των αντισωμάτων, μπορεί να απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, ο κίνδυνος στο νεογέννητο/βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία Adkaneo, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του Adakneo στην ανθρώπινη γονιμότητα. Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδηλώνουν επίδραση στη γονιμότητα κατά τη θεραπεία με crizanlizumab (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Adakveo μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να εμφανιστεί ζάλη, κόπωση και υπνηλία μετά τη χορήγηση του crizanlizumab.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο ($\geq 10\%$ των ασθενών) στην ομάδα του Adakveo 5 mg/kg ήταν αρθραλγία, ναυτία, οσφυαλγία, πυρεξία και κοιλιακό άλγος. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες, μαζί με μυαλγία, μυοσκελετικό θωρακικό άλγος και διάρροια, μπορεί να είναι σημεία και συμπτώματα αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση όταν παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4). Σοβαρά συμβάντα παρατηρήθηκαν για την πυρεξία και την αρθραλγία (το καθένα 0,9%). Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου αναφέρθηκαν σοβαρά επεισόδια πόνου ως μέρος των αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 2 παραθέτει ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα από δύο μελέτες: τη βασική μελέτη, SUSTAIN, και μία μονού σκέλους ανοικτής επισήμανσης μελέτη φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και ασφάλειας. Η χρήση του crizanlizumab σε συνδυασμό με HU/HC δεν οδήγησε σε κάποια σημαντική διαφορά στο προφίλ ασφάλειας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου παρουσιάζονται επίσης στον πίνακα 2.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος ταξινομούνται ανά συχνότητα, και οι πιο συχνές αντιδράσεις αναφέρονται πρώτες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Επιπροσθέτως, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Στοματοφαρυγγικό άλγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία, κοιλιακό άλγος*
	Συχνές	Διάρροια, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Κνησμός*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία, οσφυαλγία
	Συχνές	Μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος του θώρακα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία
	Συχνές	Αντίδραση της θέσης έγχυσης*
	Μη γνωστές	Άλγος [#]
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές	Αντίδραση σχετιζόμενη με έγχυση

*Οι ακόλουθες ομαδοποιήσεις περιέχουν τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους με βάση το MedDRA:

- Κοιλιακό άλγος: κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, κοιλιακή δυσφορία και κοιλιακή ευαισθησία
- Κνησμός: κνησμός και αιδοιοκολπικός κνησμός
- Αντίδραση της θέσης έγχυσης: εξαγγείωση στη θέση έγχυσης, άλγος στη θέση έγχυσης, και διόγκωση στη θέση έγχυσης

[#] Άλγος σε διάφορα μέρη που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση (π.χ. πιθανή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση). Αυτό περιλαμβάνει, αλλά δεν περιορίζεται σε, κοιλιακό άλγος, αρθραλγία, οσφυαλγία, οστικό πόνο, θωρακικό άλγος, γενικό πόνο στο σώμα, κεφαλαλγία, μυϊκούς σπασμούς, μυοσκελετικό πόνο, μυαλγία, πόνο στα άκρα. Βλέπε παράγραφο 4.4.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανοσογονικότητα

Σε κλινικές μελέτες, τα επαγόμενα από την θεραπεία αντισώματα κατά του crizanlizumab εντοπίστηκαν παροδικά σε 1 ασθενή (0,9%) μεταξύ των 111 ασθενών που έλαβαν Adakveo 5 mg/kg.

Δεν υπήρξαν αποδείξεις μεταβολής της φαρμακοκινητικής ή μεταβολής του προφίλ ασφάλειας με την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του crizanlizumab.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, ο τύπος και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς ηλικίας 16 και 17 ετών αναμένονται να είναι τα ίδια με τους ενήλικες. Η ασφάλεια του crizanlizumab αξιολογήθηκε σε 3 ασθενείς ηλικίας <18 ετών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας σε κλινικές μελέτες.

Πρέπει να γίνεται έναρξη γενικών υποστηρικτικών μέτρων και συμπτωματικής θεραπείας σε περιπτώσεις υποψίας υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλες αιματολογικές ουσίες, κωδικός ATC: B06AX01

Μηχανισμός δράσης

Το crizanlizumab είναι ένα εκλεκτικό IgG2 κάππα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) που δεσμεύεται στην P-σελεκτίνη με υψηλή συγγένεια και εμποδίζει την αλληλεπίδραση με τους συνδέτες της, συμπεριλαμβανομένου του συνδέτη 1 της γλυκοπρωτεΐνης P-σελεκτίνης (PSGL1). Το crizanlizumab μπορεί επίσης να διαχωρίσει το προσχηματισμένο σύμπλεγμα P-σελεκτίνης/PSGL1. Η P-σελεκτίνη είναι ένα μόριο προσκόλλησης που εκφράζεται σε ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα και αιμοπετάλια. Παίζει σημαντικό ρόλο στην αρχική συγκέντρωση λευκοκυττάρων και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων στη θέση της αγγειακής βλάβης κατά την φλεγμονή. Στην χρόνια προφλεγμονώδη κατάσταση που σχετίζεται με την δρεπανοκυτταρική νόσο η P-σελεκτίνη υπερεκφράζεται και τα κυκλοφορούντα αιμοσφαίρια και το ενδοθήλιο ενεργοποιούνται και προσκολλώνται υπερβολικά. Η διαμεσολαβούμενη από την P-σελεκτίνη πολυκυτταρική προσκόλληση είναι βασικός παράγοντας στην παθογένεση της απόφραξης αγγείου και των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων (VOC). Αυξημένα επίπεδα P-σελεκτίνης εντοπίζονται σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Η δέσμευση της P-σελεκτίνης στην επιφάνεια του ενεργοποιημένου ενδοθηλίου και στα αιμοπετάλια έχει φανεί ότι εμποδίζει αποτελεσματικά τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενδοθηλιακών κυττάρων, αιμοπεταλίων, ερυθροκυττάρων και λευκοκυττάρων, εμποδίζοντας κατά συνέπεια την απόφραξη αγγείων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε όλες τις κλινικές μελέτες η θεραπεία με crizanlizumab 5 mg/kg οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενη, άμεση και παρατεταμένη αναστολή της P-σελεκτίνης (σύμφωνα με μετρήσεις *ex vivo*) σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του crizanlizumab, με ή χωρίς HU/HC, αξιολογήθηκε στη βασική μελέτη SUSTAIN, μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή, πολυκεντρική κλινική μελέτη 52 εβδομάδων σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο με ιστορικό αγγειοαποφρακτικών κρίσεων (VOC).

Σε αυτή την μελέτη, οι αγγειοαποφρακτικές κρίσεις ορίστηκαν ως κρίσεις που οδηγούν σε επίσκεψη σε επαγγελματία υγείας και περιλάμβαναν κάθε οξύ επεισόδιο πόνου χωρίς άλλη αιτία εκτός από αγγειοαποφρακτικό επεισόδιο που απαιτούσε επίσκεψη σε επαγγελματία υγείας και θεραπεία με από του στόματος ή παρεντερικά οπιοειδή ή παρεντερικά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Το οξύ θωρακικό σύνδρομο, ο ηπατικός εγκλωβισμός, ο σπληνικός εγκλωβισμός και ο πριαπισμός (που απαιτεί επίσκεψη σε επαγγελματία υγείας), εξ ορισμού, θεωρήθηκαν επίσης αγγειοαποφρακτικές κρίσεις.

Συνολικά 198 ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο ηλικίας 16 έως 63 ετών (συμπεριλαμβάνονται, μέση ηλικία 30,1±10,3 έτη), με οποιοδήποτε γονότυπο δρεπανοκυτταρικής νόσου (συμπεριλαμβάνονται HbSS [71,2%], HbSC [16,2%], HbSβeta0μεσογειακή αναιμία [6,1%], HbSβeta+μεσογειακή αναιμία [5,1%] και άλλα [1,5%]) και ιστορικό μεταξύ 2 και 10 αγγειοαποφρακτικών κρίσεων στους προηγούμενους 12 μήνες (62,6% και 37,4% των ασθενών είχαν 24 ή 510 αγγειοαποφρακτικές κρίσεις, αντίστοιχα) τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 σε Adakveo 5 mg/kg, Adakveo 2,5 mg/kg ή εικονικό φάρμακο. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν Μαύροι ή Αφροαμερικανοί (91,9%). Οι ασθενείς έλαβαν Adakveo με (62,1%) ή χωρίς (37,9%) HU/HC. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε κατά ασθενείς που λαμβάνουν ήδη HU/HC (Ναι/Όχι) και κατά αριθμό αγγειοαποφρακτικών κρίσεων στους προηγούμενους 12 μήνες (2 έως 4, 5 έως 10). Στους ασθενείς επιτράπη να λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα για την ανακούφιση του πόνου (δηλαδή παρακεταμόλη, ΜΣΑΦ και οπιοειδή) και να λαμβάνουν περιστασιακές μεταγγίσεις ανάλογα με τις ανάγκες κατά περίπτωση. Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε πρόγραμμα χρόνιας μετάγγισης (προπρογραμματισμένη σειρά μεταγγίσεων για προφυλακτικούς σκοπούς) αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Η θεραπεία με Adakveo 5 mg/kg οδήγησε σε 45,3% χαμηλότερο διάμεσο ετήσιο ποσοστό αγγειοαποφρακτικών κρίσεων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (HodgesLehmann, διάμεση απόλυτη διαφορά 1,01 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, 95% CI [2,00, 0,00]), που ήταν στατιστικά σημαντική (p=0,010). Τα διάμεσα ετήσια ποσοστά αγγειοαποφρακτικών κρίσεων χωρίς επιπλοκές (κάθε αγγειοαποφρακτική κρίση όπως ορίζεται παραπάνω, αποκλείοντας το οξύ θωρακικό σύνδρομο, τον εγκλωβισμό ήπατος, τον εγκλωβισμό σπλήνας ή τον πριαπισμό) και οι ημέρες νοσηλείας ήταν 62,9% και 41,8% χαμηλότερες στην ομάδα του Adakveo 5 mg/kg από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι αγγειοαποφρακτικές κρίσεις που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης αξιολογήθηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή αναθεώρησης.

Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της βασικής μελέτης SUSTAIN συνοψίζονται στους Πίνακες 3 και 4.

Πίνακας 3 Αποτελέσματα από την κλινική μελέτη SUSTAIN στη δρεπανοκυτταρική νόσο

Συμβάν	Adakveo 5 mg/kg (N=67) (τυπική διάμεση τιμή)	Εικονικό φάρμακο (N=65) (τυπική διάμεση τιμή)	Μεταβολή έναντι εικονικού φαρμάκου	Hodges-Lehmann διάμεση διαφορά (95% CI)	p-τιμή (άθροισμα κατάταξης Wilcoxon)
Κύριο καταληκτικό σημείο Ετήσιο ποσοστό αγγειοαποφρακτικών κρίσεων	1,63	2,98	45,3%	1,01 (2,00, 0,00)	0,010
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία					
Ετήσιο ποσοστό ημερών νοσηλείας	4,00	6,87	41,8%	0,00 (4,36, 0,00)	0,450
Ετήσιο ποσοστό αγγειοαποφρακτικών κρίσεων χωρίς επιπλοκές	1,08	2,91	62,9%	1,00 (1,98, 0,00)	-

Το βασικό (ετήσιο ποσοστό αγγειοαποφρακτικών κρίσεων που οδηγεί σε επίσκεψη σε επαγγελματία υγείας) και τα βασικά δευτερεύοντα (ετήσιο ποσοστό ημερών νοσηλείας) καταληκτικά σημεία ήταν τα μόνα που εξετάστηκαν επισήμως για στατιστική σημασία σύμφωνα με το πρωτόκολλο.

Η κλινική επίδραση που αποδείχθηκε στην πρωτογενή ανάλυση αποτελεσματικότητας υποστηρίχθηκε από πολλαπλές συμπληρωματικές αναλύσεις συμπεριλαμβανομένης μιας αρνητικής διωνυμικής παλινδρόμησης σε αξιολογήσεις ερευνητών με συντηρητική μέθοδο για τον χειρισμό ελλειπόντων δεδομένων λόγω πρόωμης διακοπής της θεραπείας με βάση τα αποτελέσματα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (RR=0,74, 95% CI=0,52, 1,06).

Στην ομάδα του Adakveo 5 mg/kg, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μειώσεις στο ετήσιο ποσοστό αγγειοαποφρακτικών κρίσεων σε σημαντικές υποομάδες (χρήση HU/HC, 24 ή 510 αγγειοαποφρακτικές κρίσεις στους προηγούμενους 12 μήνες και HbSS ή μηHbSS γονότυποι, βλ. Πίνακα 4).

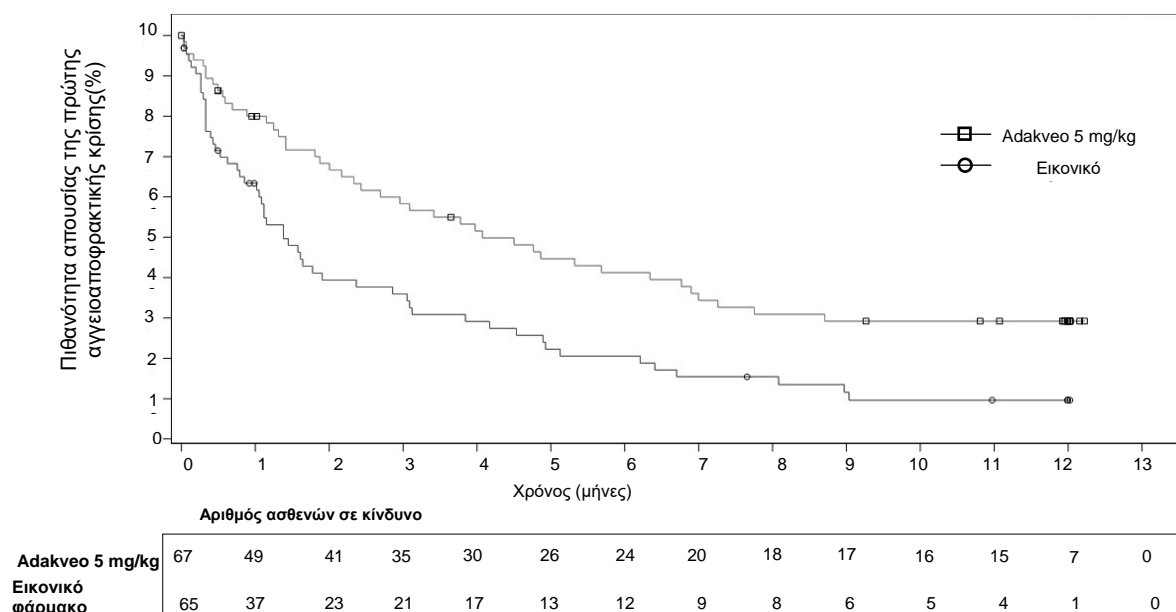
Πίνακας 4 Ετήσιο ποσοστό αγγειοαποφρακτικών κρίσεων σε αναλύσεις ασθενών υποομάδων

Υποομάδες		Adakveo 5 mg/kg (N=67) (τυπική διάμεση τιμή)	Εικονικό φάρμακο (N=65) (τυπική διάμεση τιμή)	Μεταβολή έναντι εικονικού φαρμάκου	HodgesLehmann διάμεση διαφορά (95% CI)
Χρήση HU/HC	Ναι	n=42 2,43	n=40 3,58	32,1%	1,01 (2,44, 0,00)
	Όχι	n=25 1,00	n=25 2,00	50,0%	1,02 (2,00, 0,00)
Αριθμός αγγειο- αποφρακτικών κρίσεων στους προηγούμενους 12 μήνες	24 αγγειο- απο- φρακτικές κρίσεις	n=42 1,14	n=41 2,00	43,0%	0,05 (1,56, 0,01)
	510 αγγειο- απο- φρακτικές κρίσεις	n=25 1,97	n=24 5,32	63,0%	2,74 (5,00, 0,83)
Γονότυποι δρεπανο- κυτταρικής νόσου, συμπερι- λαμβανομένου του HbSC	HbSS	n=47 1,97	n=47 3,01	34,6%	1,01 (2,18, 0,00)
	ΜηHbSS	n=20 0,99	n=18 2,00	50,5%	1,01 (2,01, 0,00)

Μια μεγαλύτερη από διπλάσια αύξηση στο ποσοστό ασθενών χωρίς αγγειοαποφρακτικές κρίσεις και που ολοκλήρωσε την μελέτη παρατηρήθηκε στην ομάδα του Adakveo 5 mg/kg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (22% έναντι 8%, αναλογία πιθανοτήτων [95% CI]: 3,57 [1,20, 10,63]). Παρόμοια διαφορά παρατηρήθηκε επίσης σε σημαντικές υποομάδες (χρήση HU/HC, γονότυπος).

Η θεραπεία με Adakveo 5 mg/kg συσχετίστηκε επίσης με τρεις φορές μεγαλύτερο εκτιμώμενο διάμεσο χρόνο KaplanMeier ως την πρώτη αγγειοαποφρακτική κρίση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (4,07 έναντι 1,38 μηνών, HR=0,495, 95% CI: 0,331, 0,741) (Εικόνα 1) και δύο φορές μεγαλύτερο διάμεσο χρόνο από την τυχαιοποίηση ως τη δεύτερη αγγειοαποφρακτική κρίση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (10,32 έναντι 5,09 μηνών, HR=0,534, 95% CI: 0,329, 0,866).

Εικόνα 1 Καμπύλη KaplanMeier του χρόνου ως την πρώτη αγγειοαποφρακτική κρίση



Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα του crizanlizumab σε ασθενείς ηλικίας 16 και 17 ετών αναμένεται να είναι ίδια με τους ενήλικες. Τρεις ασθενείς (2,7%) ηλικίας μικρότερης από 18 ετών έλαβαν crizanlizumab 5 mg/kg σε κλινικές μελέτες.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Adakveo σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της δρεπανοκυτταρικής νόσου (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Ο διάμεσος χρόνος επίτευξης μέγιστης συγκέντρωσης του crizanlizumab στον ορό (T_{max}) ήταν 1,92 ώρες σε σταθερή κατάσταση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 5 mg/kg σε διάστημα 30 λεπτών σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Κατανομή

Η κατανομή του crizanlizumab είναι τυπική των ενδογενών ανθρώπινων αντισωμάτων εντός των αγγειακών και εξωκυττάρων περιοχών. Ο όγκος κατανομής (V_z) ήταν 4,26 λίτρα μετά από μονή ενδοφλέβια έγχυση 5 mg/kg crizanlizumab σε υγιείς εθελοντές.

Βιομετασχηματισμός

Τα αντισώματα απεκκρίνονται κυρίως μέσω της πρωτεόλυσης από λυσοσωματικά ένζυμα στο ήπαρ σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα.

Αποβολή

Σε υγιείς εθελοντές, η μέση ημιζωή τελικής αποβολής ($T_{1/2}$) ήταν 10,6 ημέρες και η μέση κάθαρση ήταν 11,7 ml/ώρα σε επίπεδο δόσης crizanlizumab 5 mg/kg. Σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο η μέση αποβολή $T_{1/2}$ κατά τη διάρκεια του δοσολογικού μεσοδιαστήματος ήταν 7,5 ημέρες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση σε crizanlizumab (μέση C_{max} , AUC_{last} ή AUC_{inf}) αυξήθηκε με μη γραμμικό τρόπο σε εύρος δόσης 0,2 ως 8 mg/kg σε υγιείς εθελοντές.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με eGFR που κυμαινόταν από 35 ως 202 ml/min/1,73 m², δεν διαπιστώθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του crizanlizumab μεταξύ ασθενών με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα δεδομένα από ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι πολύ περιορισμένα για να βγουν συμπεράσματα για αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του crizanlizumab σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν τεκμηριωθεί. Το crizanlizumab είναι μονοκλωνικό αντίσωμα και η κάθαρσή του γίνεται μέσω του καταβολισμού (δηλαδή διάσπαση σε πεπτίδια και αμινοξέα) και δεν αναμένεται να χρειαστεί μεταβολή δόσης για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική σε παιδιατρικούς ασθενείς κάτω της ηλικίας των 16 ετών δεν έχει διερευνηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, διασταυρούμενης αντιδραστικότητας ιστού και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Στην μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 26 εβδομάδων η χορήγηση crizanlizumab σε πιθήκους cynomolgus σε επίπεδα δόσης έως και 50 mg/kg/δόση μία φορά κάθε 4 εβδομάδες (τουλάχιστον 13,5 φορές την ανθρώπινη κλινική έκθεση με βάση την AUC σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο στα 5 mg/kg μία φορά κάθε τέσσερις εβδομάδες) ήταν γενικά καλά ανεκτή. Δεν υπήρχαν βασικά σχετιζόμενα με το crizanlizumab ευρήματα σε κανένα από τα καταληκτικά σημεία που αξιολογήθηκαν. Στα 50 mg/kg, η ελάχιστη ως μέτρια φλεγμονή των αγγείων σε πολλαπλούς ιστούς που θεωρήθηκε σύνθετη αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος (πρωτεύον αντιανθρώπινο αντίσωμα) παρατηρήθηκε σε 2 στα 10 ζώα. Υπήρξε ένας θάνατος που αποδόθηκε σε αναρρόφηση γαστρικών περιεχομένων μετά από σχετική με την έγχυση αντίδραση που οφειλόταν σε υπερευαισθησία εξαρτώμενη από αντισώματα κατά του φαρμάκου.

Οι φαρμακολογικές επιδράσεις του crizanlizumab στις αιμοδυναμικές και ηλεκτροκαρδιογραφικές παραμέτρους στον πιθήκο cynomolgus αξιολογήθηκαν σε μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 26 εβδομάδων. Επίσης, αξιολογήθηκαν ο αναπνευστικός ρυθμός και οι νευρολογικοί παράμετροι. Δεν υπήρξαν σχετιζόμενες με το crizanlizumab επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση ή στην καρδιακή συχνότητα, τα PR, RR, QRS, QT και τα διορθωμένα με βάση την καρδιακή συχνότητα διαστήματα QT (QTc) στα ηλεκτροκαρδιογραφήματα (ΗΚΓ). Δεν παρατηρήθηκαν ανωμαλίες ρυθμού ή ποιοτικές μεταβολές κατά την ποιοτική αξιολόγηση των ΗΚΓ. Δεν υπήρξαν σχετιζόμενες με το crizanlizumab επιδράσεις στον αναπνευστικό ρυθμό ή σε οποιαδήποτε νευρολογική παράμετρο που αξιολογήθηκε.

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες καρκινογένεσης, γονοτοξικότητας και νεανικής τοξικότητας με το crizanlizumab.

Σε μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 26 εβδομάδων χορηγήθηκε crizanlizumab σε πιθήκους cynomolgus μία φορά κάθε 4 εβδομάδες σε δόσεις έως και 50 mg/kg (τουλάχιστον 13,5 φορές πάνω από την ανθρώπινη κλινική έκθεση στην AUC σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο στα 5 mg/kg μία φορά κάθε τέσσερις εβδομάδες). Δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις του crizanlizumab στα αρσενικά και θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα.

Σε μια βελτιωμένη μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε πιθήκους cynomolgus, ζώα σε κατάσταση κύησης έλαβαν ενδοφλεβίως crizanlizumab μία φορά κάθε δύο εβδομάδες κατά την περίοδο της οργανογένεσης σε δόσεις των 10 και 50 mg/kg (περίπου 2,8 και 16 φορές πάνω από την ανθρώπινη κλινική έκθεση με βάση την AUC σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο στα 5 mg/kg/δόση μία φορά κάθε τέσσερις εβδομάδες, αντιστοίχως). Δεν παρατηρήθηκε μητρική τοξικότητα. Υπήρξε αύξηση της απώλειας του εμβρύου (αποβολή ή θνησιγένεια) και στις δύο δόσεις και αυτή ήταν πιο αυξημένη στο τρίτο τρίμηνο. Η αιτία απώλειας του νεογνού στους πιθήκους είναι άγνωστη αλλά μπορεί να οφείλεται στην ανάπτυξη αντισωμάτων κατά του φαρμάκου crizanlizumab. Δεν υπήρξαν επιδράσεις στην βρεφική αύξηση και στην ανάπτυξη κατά τους 6 μήνες μετά τον τοκετό που να αποδίδονται στο crizanlizumab.

Παρατηρήθηκαν μετρήσιμες συγκεντρώσεις του crizanlizumab στον ορό των νεογνών πιθήκων στην ημέρα 28 μετά τον τοκετό, επιβεβαιώνοντας ότι το crizanlizumab, όπως άλλα αντισώματα της IgG, διαπερνά τον πλακούντιο φραγμό.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Νάτριο κιτρικό (E331)
Κιτρικό οξύ (E330)
Πολυσορβικό 80 (E433)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

2 χρόνια

Αραιωμένο διάλυμα

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση από την αρχή της προετοιμασίας του αραιωμένου διαλύματος για έγχυση μέχρι το τέλος της έγχυσης έχει αποδειχτεί για έως και 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 25°C) και για έως και 24 ώρες συνολικά σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C.

Από μικροβιολογική άποψη το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν θα είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, συμπεριλαμβανομένων των 4,5 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 25°C) από την έναρξη της προετοιμασίας έως την ολοκλήρωση της έγχυσης, εκτός αν η αραιώση έλαβε χώρα σε ελεγχόμενες και επιβεβαιωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Διατηρείτε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με επικαλυμμένο από χλωροβουτύλιο ελαστικό πώμα σφραγισμένο με πώμα αλουμινίου με πλαστικό δίσκο flipoff που περιέχει 100 mg crizanlizumab.

Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα φιαλίδια Adakneo προορίζονται για μία μόνο χρήση.

Προετοιμασία για την έγχυση

Το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία υγείας με την χρήση άσηπτων τεχνικών.

Η συνολική δόση και ο απαιτούμενος όγκος του Adakneo εξαρτώνται από το σωματικό βάρος του ασθενούς. Χορηγούνται 5 mg crizanlizumab ανά 1 kg σωματικού βάρους.

Ο όγκος που θα χρησιμοποιηθεί για την προετοιμασία για την έγχυση υπολογίζεται σύμφωνα με την ακόλουθη εξίσωση:

$$\text{Όγκος (ml)} = \frac{\text{Σωματικό βάρος ασθενούς (kg)} \times \text{συνταγογραφούμενη δόση [5 mg/kg]}{\text{Συγκέντρωση Adakneo [10 mg/ml]}}$$

1. Λάβετε τον αριθμό φιαλιδίων που απαιτούνται για την παροχή της δόσης που έχει συνταγογραφηθεί και φέρτε τα σε θερμοκρασία δωματίου (για μέγιστο χρόνο 4 ωρών). Απαιτείται ένα φιαλίδιο για κάθε 10 ml Adakneo (βλέπε παρακάτω πίνακα).

Σωματικό βάρος (kg)	Δόση (mg)	Όγκος (ml)	Φιαλίδια (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Επιθεωρήστε οπτικά τα φιαλίδια.
 - Το διάλυμα στα φιαλίδια πρέπει να είναι διαυγές προς ιριδίζον. Μην χρησιμοποιείτε αν υπάρχουν σωματίδια στο διάλυμα.
 - Το διάλυμα πρέπει να είναι άχρωμο ή μπορεί να έχει ελαφριά καφέ-κίτρινη απόχρωση.
3. Αφαιρέστε όγκο ίσο με τον απαιτούμενο όγκο του Adakneo από τον σάκο έγχυσης των 100 ml που περιέχει είτε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή δεξτρόζη 5% και απορρίψτε.
 - Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ του αραιωμένου διαλύματος Adakneo και των σάκων έγχυσης που αποτελούνται από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυαιθυλένιο (PE) και πολυπροπυλένιο (PP).
4. Αφαιρέστε τον απαιτούμενο όγκο Adakneo από τα φιαλίδια και τοποθετήστε τον με βελόνα αργά στο σάκο έγχυσης που προετοιμάσατε ωρίτερα.
 - Το διάλυμα δεν πρέπει να αναμειγνύεται ή να συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής.
 - Διατηρήστε τον όγκο του Adakneo που προστίθεται στο σάκο έγχυσης στο εύρος μεταξύ 10 ml ως 96 ml ώστε να λάβετε μια τελική συγκέντρωση στο σάκο έγχυσης εντός του 1 mg/ml ως 9,6 mg/ml.
5. Αναμείξτε το αραιωμένο διάλυμα αναποδογυρίζοντας ελαφρά τον σάκο έγχυσης. ΜΗΝ ΤΟ ΑΝΑΚΙΝΗΣΕΤΕ.

Χορήγηση

Το αραιωμένο διάλυμα Adakneo πρέπει να χορηγείται μέσω αποστειρωμένου, μη πυρογενούς φίλτρου in-line 0,2 micron μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα 30 λεπτών. Δεν παρατηρήθηκαν ασυμβατότητες μεταξύ Adakneo και σετ έγχυσης που αποτελούνται από PVC, PVC με επίστρωση PE, πολυουρεθάνη, και μεμβράνες φίλτρου inline που αποτελούνται από πολυαιθεροσουλφόνη (PES), πολυαμίδιο (PA) ή πολυσουλφόνη (PSU).

Μετά την χορήγηση του Adakneo, ξεπλύνετε τη γραμμή με τουλάχιστον 25 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή δεξτρόζης 5%.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1476/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

28 Οκτωβρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστηκής(ών) ουσίας(ών)

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Βασιλεία
Ελβετία

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των
παρτίδων

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Νυρεμβέργη
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι:
Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται
στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται
στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης
επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε
6 μήνες από την έγκριση.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ
ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και
παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που
παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες
εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Για να διερευνηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του crizanlizumab, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα της κύριας ανάλυσης της μελέτης φάσης ΙΙΙ CSEG101A2301 του crizanlizumab με ή χωρίς υδροξυουρία/υδροξυκαρβαμίδη σε έφηβους και ενήλικους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο με αγγειοαποφρακτικές κρίσεις	Αναφορά κλινικής μελέτης για την κύρια ανάλυση: Δεκέμβριος 2025
Για να διερευνηθεί περαιτέρω η φαρμακοκινητική, η φαρμακοδυναμική και η ασφάλεια του crizanlizumab, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης φάσης ΙΙ CSEG101A2202 του crizanlizumab με ή χωρίς υδροξυουρία/υδροξυκαρβαμίδη σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο με αγγειοαποφρακτικές κρίσεις	Αναφορά κλινικής μελέτης: Δεκέμβριος 2025

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Adakneo 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
crizanlizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο 10 ml περιέχει 100 mg crizanlizumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει: σακχαρόζη, νάτριο κιτρικό (E331), κιτρικό οξύ (E330), πολυσορβικό 80 (E433),
ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο
100 mg/10 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά την αραιώση.
Μία μόνο χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1476/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Adakveo 10 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
crizanlizumab
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mg/10 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Adakveo 10 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση crizanlizumab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Adakveo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Adakveo
3. Πώς χορηγείται το Adakveo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Adakveo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Adakveo και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Adakveo

Το Adakveo περιέχει τη δραστική ουσία crizanlizumab, που ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs).

Σε τι χρησιμοποιείται το Adakveo

Το Adakveo χρησιμοποιείται για την πρόληψη των επαναλαμβανόμενων επώδυνων κρίσεων που παρατηρούνται σε ασθενείς ηλικίας 16 ετών και άνω με δρεπανοκυτταρική νόσο. Το Adakveo μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με υδροξυουρία/υδροξυκαρβαμίδη, παρόλο που μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία.

Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι μια κληρονομική αιματολογική διαταραχή. Προκαλεί στα προσβεβλημένα ερυθρά αιμοσφαίρια να αποκτήσουν σχήμα δρέπανου και να έχουν δυσκολία κατά τη διέλευση από τα μικρά αιμοφόρα αγγεία. Επιπροσθέτως, στην δρεπανοκυτταρική νόσο τα αιμοφόρα αγγεία είναι κατεστραμμένα και κολλώδη λόγω της συνεχιζόμενης χρόνιας φλεγμονής. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα ερυθροκύτταρα να κολλούν στα αιμοφόρα αγγεία, προκαλώντας οξεία επεισόδια πόνου και οργανική βλάβη.

Πώς λειτουργεί το Adakveo

Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο έχουν υψηλότερα ποσοστά μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται P-σελεκτίνη. Το Adakveo δεσμεύει την P-σελεκτίνη. Αυτό μπορεί να εμποδίσει τα αιμοσφαίρια από το να κολλήσουν στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων και να συμβάλλει στην πρόληψη των επώδυνων κρίσεων.

Αν έχετε οποιαδήποτε ερωτήματα σχετικά με το πώς λειτουργεί το Adakveo ή γιατί αυτό το φάρμακο έχει συνταγογραφηθεί για εσάς, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσηλεύτη σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Adakneo

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Adakneo:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο crizanlizumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Τα φάρμακα αυτού του είδους (ονομάζονται μονοκλωνικά αντισώματα) χορηγούνται σε φλέβα (ενδοφλεβίως) ως έγχυση. Μπορούν να προκαλέσουν μη-επιθυμητές αντιδράσεις (ανεπιθύμητες ενέργειες) όταν εγχύονται στο σώμα σας. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να συμβούν κατά την διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από τη λήψη μιας έγχυσης.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως αν εμφανίσετε κάτι από τα ακόλουθα συμπτώματα κατά την διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση, καθώς μπορεί να είναι σημεία αντίδρασης σχετιζόμενα με την έγχυση:

- Πόνος σε διάφορες περιοχές, πονοκέφαλος, πυρετός, ρίγη ή τρέμουλο, ναυτία, έμετος, διάρροια, κόπωση, ζάλη, φαγούρα, κνίδωση, εφίδρωση, δύσπνοια ή συριγμός. Βλέπε επίσης ενότητα 4, «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες».

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας μπορεί να σας παρακολουθούν για σημεία και συμπτώματα τέτοιων αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση.

Εάν εμφανίσετε αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, η έγχυση Adakneo μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί ή να επιβραδυνθεί. Μπορεί να σας δοθούν πρόσθετα φάρμακα για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης. Οι επόμενες εγχύσεις Adakneo ενδέχεται να συνεχίσουν να χορηγούνται πιο αργά ή/και με φάρμακα για τη μείωση του κινδύνου αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση.

Αιματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Adakneo

Αν χρειαστεί να υποβληθείτε σε αιματολογικές εξετάσεις, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας ότι ακολουθείτε θεραπεία με Adakneo. Αυτό είναι σημαντικό επειδή αυτή η θεραπεία μπορεί να επηρεάσει μια εργαστηριακή εξέταση που χρησιμοποιείται για την μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Adakneo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ή εφήβους κάτω των 16 ετών.

Άλλα φάρμακα και Adakneo

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κόηση και θηλασμός

Το Adakneo δεν έχει δοκιμαστεί σε έγκυες γυναίκες επομένως υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλειά του σε έγκυες γυναίκες.

Εάν είστε έγκυος, ή είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος και δεν χρησιμοποιεί αντισύλληψη, δεν συνιστάται η χρήση του Adakneo.

Δεν είναι γνωστό αν το Adakneo ή τα μεμονωμένα συστατικά του περνούν στο μητρικό γάλα.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους δυνητικούς κινδύνους του Adakneo κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Adakveo θα μπορούσε να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Εάν αισθανθείτε κόπωση, υπνηλία ή ζάλη, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα μέχρι να αισθανθείτε καλύτερα.

Το Adakveo περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χορηγείται το Adakveo

Το Adakveo θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσοκόμο.

Αν έχετε οποιαδήποτε απορία σχετικά με το πώς χορηγείται το Adakveo, ρωτήστε τον γιατρό ή το νοσοκόμο που σας χορηγεί την έγχυση.

Ο γιατρός σας θα σας πει πότε θα κάνετε τις εγχύσεις και τα ραντεβού παρακολούθησης σας.

Πόσο Adakveo θα σας χορηγηθεί

Η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Η πρώτη έγχυση θα σας χορηγηθεί στην Εβδομάδα 0 και η δεύτερη έγχυση δύο εβδομάδες αργότερα (Εβδομάδα 2). Μετά από αυτό θα σας χορηγείται μια έγχυση κάθε 4 εβδομάδες.

Πώς χορηγείται η έγχυση

Το Adakveo χορηγείται σε φλέβα (ενδοφλεβίως) ως έγχυση που διαρκεί 30 λεπτά.

Το Adakveo μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία ή μαζί με υδροζουρία/υδροξυκαρβαμίδη.

Πόσο διαρκεί η θεραπεία με Adakveo

Πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας πόσο καιρό θα χρειαστεί να λαμβάνετε θεραπεία. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την κατάσταση σας ώστε να ελέγχει ότι η θεραπεία έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Εάν ξεχάσετε μια έγχυση με Adakveo

Είναι πολύ σημαντικό να λάβετε όλες τις εγχύσεις σας. Αν χάσετε ένα ραντεβού για έγχυση, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό για να κανονίσετε νέο ραντεβού.

Εάν σταματήσετε τη θεραπεία με Adakveo

Μην σταματήσετε την θεραπεία με Adakveo εκτός αν ο γιατρός σας σας πει ότι μπορείτε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο που σας χορηγεί την έγχυση αμέσως αν εμφανίσετε κάτι από τα παρακάτω συμπτώματα κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση:

- Πόνος σε διάφορες περιοχές, πονοκέφαλος, πυρετός, ρίγη ή τρέμουλο, ναυτία, έμετος, διάρροια, κόπωση, ζάλη, φαγούρα, κνίδωση, εφίδρωση, δύσπνοια ή συριγμός.

Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι σημεία αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση, που είναι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (αυτό σημαίνει ότι μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 σε κάθε 10 άτομα).

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αυτές που αναφέρονται παρακάτω. Αν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές, ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσηλευτή σας.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- ναυτία
- οσφυαλγία
- πυρετός
- πόνος στην κάτω ή άνω κοιλιακή χώρα, αίσθημα ευαισθησίας στην κοιλιά και κοιλιακή δυσφορία

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια
- κνησμός (συμπεριλαμβανομένου του αιδιοοκολπικού κνησμού)
- έμετος
- μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- πόνος στους μύες ή στα οστά του στήθους (μυοσκελετικός πόνος του θώρακα)
- πονόλαιμος (στοματοφαρυγγικό άλγος)
- ερυθρότητα ή οίδημα και πόνος στη θέση έγχυσης

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- πόνος οποιασδήποτε έντασης (ήπιος, μέτριος ή σοβαρός) που εμφανίζεται σε διάφορες περιοχές κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση, που μπορεί να αποτελεί ένδειξη αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Adakveo

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Τα διαλύματα προς έγχυση πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά την αραίωση.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Adakveo

- Η δραστική ουσία είναι το crizanlizumab. Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει 100 mg crizanlizumab.
- Τα άλλα συστατικά είναι σακχαρόζη, νάτριο κιτρικό (E331), κιτρικό οξύ (E330), πολυσορβικό 80 (E433) και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Adakveo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Adakveo πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι ένα άχρωμο προς ελαφρώς καφέ-κίτρινο υγρό.

Το Adakveo διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Τα φιαλίδια Adakveo είναι για μία μόνο χρήση.

Προετοιμασία για την έγχυση

Το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία υγείας με τη χρήση άσηπτων τεχνικών.

Η συνολική δόση και ο απαιτούμενος όγκος του Adakveo εξαρτώνται από το σωματικό βάρος του ασθενούς. 5 mg crizanlizumab χορηγούνται ανά kg σωματικού βάρους.

Ο όγκος προς χρήση για την προετοιμασία για έγχυση υπολογίζεται σύμφωνα με την ακόλουθη εξίσωση:

$$\text{Όγκος (ml)} = \frac{\text{Σωματικό βάρος ασθενούς (kg)} \times \text{δόση συνταγογράφησης [5 mg/kg]}}{\text{Συγκέντρωση Adakveo [10 mg/ml]}}$$

1. Λάβετε τον αριθμό φιαλιδίων που απαιτούνται για την παροχή της δόσης που έχει συνταγογραφηθεί και αφήστε τα να έρθουν σε θερμοκρασία δωματίου (για μέγιστο χρόνο ως 4 ώρες). Ένα φιαλίδιο απαιτείται για κάθε 10 ml Adakveo (βλέπε τον πίνακα παρακάτω).

Σωματικό βάρος (kg)	Δόση (mg)	Όγκος (ml)	Φιαλίδια (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Επιθεωρήστε οπτικά τα φιαλίδια.
 - Το διάλυμα στα φιαλίδια πρέπει να είναι διαυγές προς ιριδίζον. Μην το χρησιμοποιήσετε αν υπάρχουν σωματίδια στο διάλυμα.
 - Το διάλυμα πρέπει να είναι άχρωμο ή μπορεί να έχει μια ελαφριά καφέ-κίτρινη απόχρωση.
3. Αφαιρέστε όγκο ίσο με τον απαιτούμενο όγκο Adakveo από σάκο έγχυσης 100 ml που περιέχει είτε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή δεξτρόζη 5% και πετάξτε το.
 - Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ του αραιωμένου διαλύματος Adakveo και των σάκων έγχυσης που αποτελούνται από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), πολυαιθυλένιο (PE) και πολυπροπυλένιο (PP).
4. Αφαιρέστε τον απαραίτητο όγκο Adakveo από τα φιαλίδια και εισάγετε μέσω ένεσης αργά μέσα στο σάκο έγχυσης που έχετε ετοιμάσει προηγουμένως.
 - Το διάλυμα δεν πρέπει να αναμιχθεί ούτε να συγχωρηγηθεί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής.
 - Διατηρήστε τον όγκο του Adakveo που θα προστεθεί στο σάκο έγχυσης εντός του εύρους 10 ml ως 96 ml ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση στο σάκο έγχυσης εντός του εύρους 1 mg/ml ως 9,6 mg/ml.
5. Αναμίξτε το αραιωμένο διάλυμα αναποδογυρίζοντας απαλά το σάκο έγχυσης. ΜΗΝ ΤΟ ΑΝΑΚΙΝΗΣΕΤΕ.

Αποθήκευση του αραιωμένου διαλύματος

Έχει αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση από την έναρξη της προετοιμασίας του αραιωμένου διαλύματος για έγχυση ως το τέλος της έγχυσης για έως και 8 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως και 25°C) και για έως και 24 ώρες συνολικά σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και συνήθως δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2°C ως 8°C, συμπεριλαμβανομένων των 4,5 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου (έως τους 25°C) από την αρχή της προετοιμασίας ως την ολοκλήρωση της έγχυσης, εκτός αν η αραιώση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και έγκυρες άσηπτες συνθήκες.

Χορήγηση

Το αραιωμένο διάλυμα Adakneo πρέπει να χορηγείται μέσα από αποστειρωμένο, μη πυρογενές φίλτρο in-line 0,2 micron μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα 30 λεπτών. Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ Adakneo και σειράς έγχυσης που αποτελείται από PVC, PVC με επίστρωση PE, πολυουρεθάνιο και μεμβράνες φίλτρου inline που αποτελούνται από πολυαιθεροσουλφόνη (PES), πολυαμίδιο (PA) ή πολυσουλφόνη (PSU).

Μετά τη χορήγηση του Adakneo, ξεπλύνετε τη γραμμή με τουλάχιστον 25 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή δεξτρόζη 5%.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το crizanlizumab, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα για σοβαρό πόνο που συμβαίνει στο πλαίσιο αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένων σε 22 περιπτώσεων στενής χρονικής σχέσης και 4 περιπτώσεων θετικής επανάληψης, η PRAC θεωρεί αιτιώδη τη σχέση μεταξύ του crizanlizumab και του σοβαρού πόνου που συμβαίνει στο πλαίσιο αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν crizanlizumab πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το crizanlizumab, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) το crizanlizumab παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.