

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adakveo 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml del concentrado para solución para perfusión contiene 10 mg de crizanlizumab.

Un vial de 10 ml contiene 100 mg de crizanlizumab.

Crizanlizumab es un anticuerpo monoclonal obtenido por tecnología de ADN recombinante y producido en células de ovario de hámster chino.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril)

Líquido incoloro a ligeramente amarillo parduzco a pH 6 y con una osmolaridad de 300 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adakveo está indicado para la prevención de las crisis vasooclusivas (CVO) recurrentes en pacientes de 16 años o mayores con enfermedad de células falciformes. Puede darse como tratamiento adicional al tratamiento de hidroxurea/hidroxycarbamida (HU/HC) o en el caso de que la HU/HC no resultara aconsejable o adecuada, puede darse también en monoterapia.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debería iniciarse por médicos con experiencia en el manejo de la enfermedad de células falciformes.

Posología

Dosis recomendada

La dosis recomendada de crizanlizumab es de 5 mg/kg por perfusión intravenosa durante 30 minutos, administrada en la semana 0, semana 2, y después cada 4 semanas.

Crizanlizumab se puede dar en monoterapia o en combinación con HU/HC.

Dosis retrasadas u olvidadas

Si se olvidara de una dosis, se debería administrar el tratamiento lo antes posible.

- Si crizanlizumab se administrara dentro de las 2 semanas tras la dosis olvidada, se debe seguir después con el calendario establecido de la dosis original del paciente.
- Si crizanlizumab se administrara pasadas las 2 semanas desde la dosis olvidada, se debería establecer la pauta de cada 4 semanas.

Manejo de las reacciones relacionadas con la perfusión

La Tabla 1 resume las recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas relacionadas con la perfusión (véase también las secciones 4.4 y 4.8).

Tabla 1 Recomendaciones para el manejo de las reacciones relacionadas con la perfusión

| Gravedad de las reacciones adversas | Recomendaciones de manejo |
|--|---|
| Reacciones leves (Grado 1) a moderadas (Grado 2) relacionadas con la perfusión | Interrumpa temporalmente o reduzca la velocidad de perfusión. Iniciar tratamiento sintomático.* Para siguientes perfusiones, considere la premedicación y/o una velocidad de perfusión más lenta. |
| Reacciones graves (\geq Grado 3) relacionadas con la perfusión | Suspender el tratamiento con Adakveo. Iniciar tratamiento sintomático.* |

*P.ej. antipiréticos, analgésicos y/o antihistamínicos. Se debe tener precaución con los corticoesteroides en pacientes con enfermedad de células falciformes a menos que estén clínicamente indicados (por ejemplo, tratamiento de la anafilaxia).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha estudiado crizanlizumab en pacientes de edad avanzada. No se requiere ajustes de dosis ya que la edad no influye en la farmacocinética de crizanlizumab.

Insuficiencia renal

De acuerdo a los resultados poblacionales de farmacocinética, no se requiere ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). Los datos de pacientes con insuficiencia renal grave son limitados como para extraer conclusiones para esta población.

Insuficiencia hepática

La seguridad y eficacia de crizanlizumab en pacientes con insuficiencia hepática no se ha establecido. Crizanlizumab es un anticuerpo monoclonal que se degrada por catabolismo (es decir, se descompone en péptidos y aminoácidos), por lo que no se espera tener que cambiar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de crizanlizumab en niños de 6 meses a 16 años. No se disponen de datos.

Crizanlizumab no se ha usado en bebés menores de 6 meses para la indicación de prevención de crisis vasooclusivas (CVO) recurrentes.

Forma de administración

Adakveo debe diluirse antes de su administración con 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) solución para inyección o con dextrosa al 5%.

La solución diluida de crizanlizumab se ha de administrar por perfusión intravenosa durante 30 minutos utilizando un filtro estéril, no pirogénico, de 0,2 micrones en línea. No se debe administrar por inyección intravenosa o bolo.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6.

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Hipersensibilidad a productos celulares de ovario de hámster chino.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los estudios clínicos se observaron reacciones relacionadas con la perfusión (definidas como las que ocurren en el momento de la perfusión o a las 24 horas) en 3 pacientes (2,7%) tratados con 5 mg/kg de crizanlizumab (ver sección 4.8).

Se han notificado casos de reacciones relacionadas con la perfusión tras la comercialización, incluidos los episodios de dolor intenso, que varían en la zona, la gravedad y/o naturaleza en cada paciente que requirieron hospitalización en varios casos. La mayoría de estas reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron durante o tras pocas horas de la finalización de la primera o segunda perfusión. Sin embargo, también se ha notificado la aparición tardía de episodios de dolor intenso, después de perfusiones anteriores, bien toleradas. Algunos pacientes también han experimentado complicaciones posteriores, como síndrome torácico agudo y embolia grasa, en particular los tratados con esteroides.

Se debe monitorizar a los pacientes y advertirles de posibles signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión, como dolor en diferentes zonas, dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, mareo, prurito, urticaria, sudoración, respiración entrecortada o jadeo (ver sección 4.8).

En el caso de una reacción grave relacionada con la perfusión, se ha de interrumpir crizanlizumab e instaurar un tratamiento apropiado (ver sección 4.2).

Para ver las recomendaciones de manejo de reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión vea sección 4.2.

Se debe tener precaución con los corticoesteroides en pacientes con enfermedad de células falciformes a menos que estén clínicamente indicados (por ejemplo, tratamiento de la anafilaxia).

Interferencia con las pruebas de laboratorio: recuento automatizado de plaquetas

En los pacientes tratados con crizanlizumab en los ensayos clínicos, se han observado interferencias en el recuento automatizado de plaquetas (aglomeración plaquetaria), en concreto cuando se utilizan tubos que contienen ácido etilendiamina tetra acético (EDTA, en sus siglas en inglés). Esto puede llevar a recuentos plaquetarios no evaluables o fáltsamente disminuidos. No existe evidencia de que crizanlizumab cause una reducción en las plaquetas circulantes o que tenga un efecto pro-agregante *in vivo*.

Para solucionar esta interferencia en las pruebas de laboratorio, se recomienda realizar el recuento de plaquetas lo antes posible (a las 4 horas de la extracción de sangre) o utilizar tubos de citrato. Cuando sea necesario, el recuento plaquetario se puede estimar mediante un frotis de sangre periférica.

Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han estudiado las interacciones de crizanlizumab con otros medicamentos.

Los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por enzimas del citocromo P450 (CYP450). Por lo que no se espera que los medicamentos que son sustratos, inhibidores o inductores del CYP450 afecten a la farmacocinética de crizanlizumab. En los estudios clínicos en pacientes, la farmacocinética de crizanlizumab no se vió afectada por el uso de HU/HC.

Considerando el metabolismo de los anticuerpos monoclonales, no se espera que haya ningún efecto debido a la administración conjunta con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de Adakveo en mujeres embarazadas. Según los datos obtenidos de estudios en animales, crizanlizumab podría causar pérdidas fetales en caso de administración en mujeres embarazadas (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Adakveo durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

Para ayudar a determinar los efectos en las mujeres embarazadas, se anima a los profesionales sanitarios a notificar todos los casos de embarazo y de complicaciones durante el embarazo (desde 105 días antes del último período menstrual en adelante) a los representantes locales del titular de la autorización de comercialización (ver prospecto), para poder monitorizar a estas pacientes a través del programa de monitorización intensiva de resultados del embarazo (PRIM, por sus siglas en inglés). Además, todas las reacciones adversas durante el embarazo deben notificarse a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

Lactancia

Se desconoce si crizanlizumab se excreta en la leche materna tras la administración de Adakveo. No hay datos de los efectos de crizanlizumab en el lactante recién nacido/bebé ni en la producción de leche.

Debido a que muchos medicamentos, incluidos los anticuerpos, pueden excretarse por la leche humana, no se debe excluir el riesgo en los recién nacidos/bebés.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Adakveo tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos del efecto de Adakveo sobre la fertilidad en los humanos. Los datos preclínicos disponibles no sugieren un efecto sobre la fertilidad cuando se está en tratamiento con crizanlizumab (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Adakveo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Podrían aparecer mareos, fatiga y somnolencia tras la administración de crizanlizumab.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que más frecuentemente ($\geq 10\%$ de los pacientes) se han notificado en el grupo de 5 mg/kg de Adakveo fueron artralgia, náusea, dolor de espalda, pirexia y dolor abdominal. Estas reacciones adversas, junto con mialgia, dolor torácico musculoesquelético y diarrea, cuando se presentan durante la perfusión o tras las 24 horas desde la perfusión, pueden ser signos y síntomas de una reacción relacionada con la perfusión (ver sección 4.4). Se observaron acontecimientos graves de pirexia y de artralgia (0,9% cada uno). Tras la comercialización se han notificado casos de dolor grave como reacciones relacionadas con la perfusión.

Listado tabulado de reacciones adversas

La Tabla 2 enumera las reacciones adversas basadas en datos agrupados de 2 estudios: el estudio pivotal, SUSTAIN, y un estudio farmacocinético/farmacodinámico de seguridad de un solo brazo y abierto. No hubo diferencias significativa en el perfil de seguridad cuando se utilizó crizanlizumab en combinación con HU/HC. Las reacciones adversas poscomercialización se incluyen también en la tabla 2.

Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes siendo primeras. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); no conocida (no puede estimarse de los datos disponibles).

Tabla 2 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y de la farmacovigilancia poscomercialización

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|----------------|---|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuentes | Dolor orofaríngeo |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Náuseas, dolor abdominal* |
| | Frecuentes | Diarrea, vómitos |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | Prurito* |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuentes | Artralgia, dolor de espalda |
| | Frecuentes | Mialgia, dolor musculoesquelético en el pecho |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes | Pirexia |
| | Frecuentes | Reacciones del lugar de perfusión* |
| | No conocida | Dolor [#] |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Frecuentes | Reacciones relacionadas con la perfusión |
| <p>*los siguientes grupos engloban los siguientes términos preferentes MedDRA: Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal y sensibilidad abdominal Prurito: prurito y prurito vulvovaginal - Reacciones del lugar de perfusión: extravasación del lugar de perfusión, dolor en el lugar de perfusión e hinchazón del lugar de perfusión</p> <p>[#] Dolor en diferentes zonas durante la perfusión o en las 24 horas posteriores a la perfusión (por ejemplo, una posible reacción relacionada con la perfusión). Esto incluye, entre otros, dolor abdominal, artralgia, dolor de espalda, dolor de huesos, dolor de pecho, dolor general del cuerpo, dolor de cabeza, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades. Ver sección 4.4.</p> | | |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Immunogenicidad

En los estudios clínicos, los anticuerpos anti-crizanlizumab inducidos por el tratamiento, se detectaron de forma transitoria en 1 paciente (0,9%) entre los 111 pacientes que recibieron 5 mg/kg de Adakveo.

No hubo ninguna evidencia de alteración de los parámetros farmacocinéticos o de alteración del perfil de seguridad con el desarrollo de anticuerpos anti-crizanlizumab.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, los tipos y la gravedad de las reacciones adversas para los pacientes de 16 y 17 años son iguales a la de los adultos. La seguridad de crizanlizumab en menores de 18 años se ha evaluado en 3 pacientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis en los estudios clínicos.

En casos de sospecha de sobredosis deberían iniciarse las medidas de soporte general y de tratamiento sintomatológico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes hematológicos, código ATC: B06AX01

Mecanismo de acción

Crizanlizumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 kappa selectivo e humanizado que se une con alta afinidad a la P-selectina y bloquea la interacción con sus ligandos, incluido el ligando de la glucoproteína P-selectina 1 (PSGL1). Crizanlizumab puede también disociar el complejo P-selectina/PSGL-1). La P-selectina es una molécula de adhesión que se expresa en las células endoteliales activadas y en las plaquetas. En la lesión vascular durante la inflamación, la P-selectina juega un papel esencial en el reclutamiento inicial de leucocitos y en la agregación plaquetaria. En el estado pro-inflamatorio crónico asociado con la enfermedad de células falciformes, la P-selectina se encuentra sobreexpresada y las células sanguíneas circulantes y el endotelio se activan y se hacen hiperadhesivos. La adhesión multicelular mediada por la P-selectina es un factor clave en la patogénesis de la vasooclusión y de las crisis vasooclusivas (CVO). Los pacientes con enfermedad de células falciformes tienen altos niveles de P-selectina.

Se ha demostrado que la unión a la P-selectina en la superficie del endotelio activado y de las plaquetas bloquea eficazmente las interacciones entre las células endoteliales, las plaquetas, los glóbulos rojos y los leucocitos, evitando así la vasooclusión.

Efectos farmacodinámicos

A lo largo de los estudios clínicos, el tratamiento con 5 mg/kg de crizanlizumab en pacientes con enfermedad de células falciformes dio como resultado una inhibición de la P-selectina inmediata, sostenida y dosis dependiente (medido *ex vivo*).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de crizanlizumab, con o sin HU/HC, se evaluó en el estudio pivotal SUSTAIN, un estudio clínico de 52 semanas, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en pacientes con enfermedad de células falciformes con un historial de crisis vasooclusivas (CVO).

En este estudio, las CVO se definieron como aquellas que conducen a una visita médica, con episodios de dolor directamente relacionados a un evento vasooclusivo y que requirió atención médica y tratamiento parenteral con opioides orales o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). También se consideran CVO el síndrome torácico agudo, el secuestro hepático, secuestro esplénico y priapismos que requieren de atención médica.

Un total de 198 pacientes con enfermedad de células falciformes de 16 a 63 años (incluido; edad media 30,1±10,3 años), con genotipo de enfermedad de células falciformes (incluido HbSS [71,2%], HbSC [16,2%], HbS beta⁰-talasemia [6,1%], HbS beta⁺-talasemia [5,1%], u otros [1,5%]) y un historial de 2 a 10 CVO en los últimos 12 meses (62,6% y 37,4% de los pacientes tuvieron 2-4 o 5-10 CVOs, respectivamente), fueron aleatorizados 1:1:1 a 5 mg/kg de Adakveo, 2,5 mg/kg de Adakveo o placebo. La mayoría de los pacientes fueron negros o afroamericanos (91,9%). Los pacientes recibieron Adakveo con (62,1%) o sin (37,9%) HU/HC. La aleatorización se estratificó por pacientes que ya recibían HU/HC (Si/No) y por el número de CVO en los 12 meses previos (2 a 4, 5 a 10). Se permitió que los pacientes tomaran medicamentos para el dolor (p.ej. paracetamol, AINEs y opioides) y recibir las transfusiones ocasionales en base a la necesidad. Los pacientes que participaron en un programa de transfusión crónica (series de transfusiones planificadas previamente con fines profilácticos) fueron excluidos del estudio.

El tratamiento con 5 mg/kg de Adakveo consiguió una tasa media anual de CVO del 45,3% más baja en comparación con el placebo (Hodges-Lehmann, diferencia absoluta media de -1,01 en comparación con placebo, con un IC del 95% [-2,00, 0,00]), que fue estadísticamente significativo (p=0,010). Las tasas medias anuales de CVO sin complicaciones (cualquier CVO anteriormente definida, excluyendo el síndrome torácico agudo, el secuestro hepático, secuestro esplénico o priapismo) y de días sin hospitalización fueron 62,9% y 41,8% más bajas respectivamente en el grupo de 5 mg/kg de Adakveo que en el de placebo. Las CVO que ocurrieron durante el estudio fueron revisadas por un comité de revisión independiente.

Los principales resultados de eficacia del estudio pivotal SUSTAIN se resumen en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3 Resultados del estudio clínico SUSTAIN en enfermedad de células falciformes

| Evento* | 5 mg/kg de Adakveo (N=67) (media estándar) | Placebo (N=65) (media estándar) | Cambios vs placebo | Diferencia media Hodges-Lehmann (95% IC) | Valor-p (suma de rangos Wilcoxon) |
|---|---|--|---------------------------|---|--|
| Objetivo principal Tasa anual de CVO | 1,63 | 2,98 | -45,3% | -1,01 (-2,00, 0,00) | 0,010 |
| Objetivos secundarios Tasa anual de días hospitalizados | 4,00 | 6,87 | -41,8% | 0,00 (-4,36, 0,00) | 0,450 |
| Tasa anual de CVO sin complicaciones | 1,08 | 2,91 | -62,9% | -1,00 (-1,98, 0,00) | - |

El objetivo principal (tasa anual de CVO que requiere atención médica) y secundario (tasa anual de días hospitalizados) fueron los únicos formalmente analizados estadísticamente significativos según protocolo.

El efecto clínico mostrado en los análisis de eficacia primarios fue respaldado por los múltiples análisis complementarios, incluido una regresión binomial negativa en las evaluaciones de los investigadores con un método conservador para manejar los datos que faltaban debido a las interrupciones tempranas de tratamiento en función de los resultados en el grupo placebo (RR = 0,74, 95% IC = 0,52, 1,06).

En el grupo de 5 mg/kg de Adakveo se observaron reducciones clínicamente significativas en las tasas anuales de CVO en todos los subgrupos importantes (uso de HU/HC, 2-4 o 5-10 CVOs en los 12 meses previos, y genotipos HbSS o sin HbSS; ver Tabla 4).

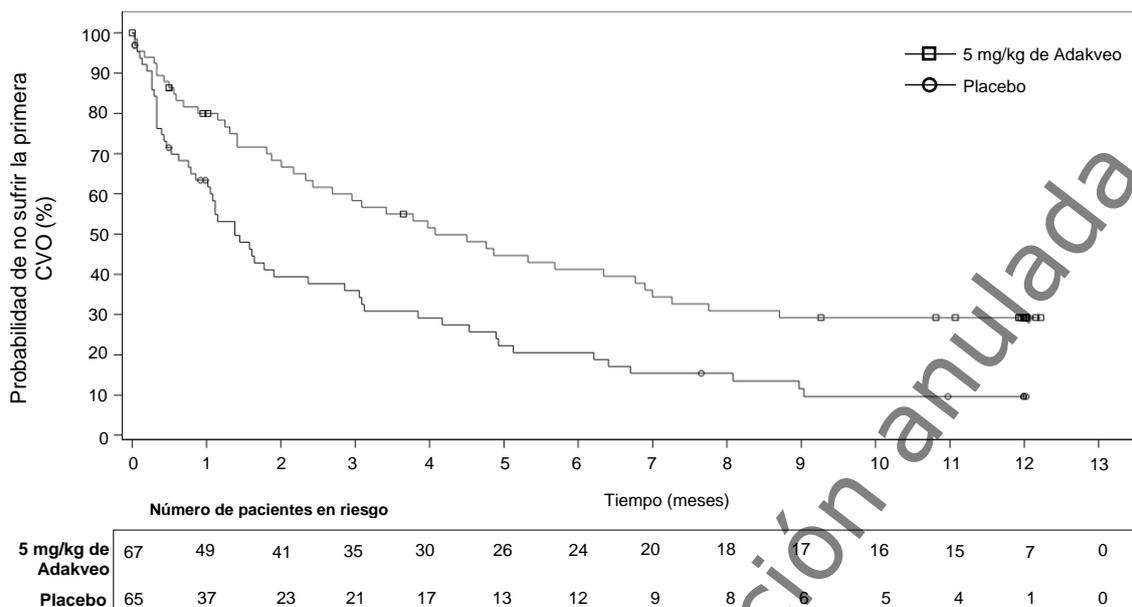
Tabla 4 Tasa anual de CVO en pacientes - análisis de subgrupos

| Subgrupo | | 5 mg/kg de Adakveo (N=67) (media estándar) | Placebo (N=65) (media estándar) | Cambios vs placebo | Diferencia media Hodges-Lehmann (95% IC) |
|---|-----------|---|------------------------------------|--------------------|--|
| Uso de HU/HC | Sí | n=42 2,43 | n= 40 3,58 | -32,1% | -1,01 (-2,44, 0,00) |
| | No | n=25 1,00 | n=25 2,00 | -50,0% | -1,02 (-2,00, 0,00) |
| Número de CVO en los últimos 12 meses | 2-4 CVOs | n=42 1,14 | n=41 2,00 | -43,0% | -0,05 (-1,56, 0,01) |
| | 5-10 CVOs | n=25 1,97 | n=24 5,32 | -63,0% | -2,74 (-5,00, -0,83) |
| Genotipos de enfermedad de células falciformes, incluido HbSC | HbSS | n=47 1,97 | n=47 3,01 | -34,6% | -1,01 (-2,18, 0,00) |
| | sin-HbSS | n=20 0,99 | n=18 2,00 | -50,5% | -1,01 (-2,01, 0,00) |

Se observó un aumento de más de dos veces en la proporción de paciente sin CVOy que completaron el estudio en el grupo de 5 mg/kg de Adakveo en comparación con el placebo (22% vs 8%; *odds ratio* [95% IC]: 3,57 [1,20, 10,63]). Una diferencia similar se observó en todos los subgrupos importantes (uso HU/HC, genotipo).

El tratamiento con 5 mg/kg de Adakveo también se asoció con un tiempo estimado medio de Kaplan-Meier hasta la primera CVO tres veces más largo en comparación con placebo (4,07 vs 1,38 meses; HR=0,495, 95% IC: 0,331, 0,741) (Figura 1) y un tiempo medio dos veces más largo desde la aleatorización a la segunda CVO en comparación con placebo (10,32 vs 5,09 meses; HR=0,534, 95% IC: 0,329, 0,866).

Figura 1 Curva Kaplan-Meier de tiempo hasta la primera CVO



Población pediátrica

Se espera que la eficacia de crizanlizumab en pacientes de 16 y 17 años sea la misma que la de los adultos. En los estudios clínicos se trataron tres pacientes (2,7%) de menos de 18 años con 5 mg/kg de crizanlizumab.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Adakveo en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la enfermedad de células falciformes (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El tiempo medio para alcanzar la concentración sérica máxima de crizanlizumab (T_{max}) fue 1,92 horas en estado estacionario tras la administración intravenosa de 5 mg/kg durante 30 minutos en pacientes con enfermedad de células falciformes.

Distribución

La distribución de crizanlizumab es típica de los anticuerpos humanos dentro de los espacios vasculares y extravasculares. El volumen de distribución (V_z) fue de 4,26 litros tras una perfusión intravenosa de 5 mg/kg de crizanlizumab en voluntarios sanos.

Biotransformación

Los anticuerpos se eliminan principalmente por proteólisis por las enzimas lisosomales del hígado en pequeños péptidos y amino ácidos.

Eliminación

La vida media de eliminación ($T_{1/2}$) en voluntarios sanos fue 10,6 días y el aclaramiento medio fue de 11,7 ml/h con una dosis de 5 mg/kg de crizanlizumab. En pacientes con enfermedad de células falciformes la $T_{1/2}$ durante el intervalo de dosis fue de 11,2 días.

Linealidad/No-linealidad

El tiempo de exposición de crizanlizumab (C_{max} medio, AUC_{last} , o AUC_{inf}) aumentó de una forma no lineal en el rango de dosis de 0,2 a 8 mg/kg en voluntarios sanos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En la población de análisis farmacocinético en pacientes con un rango de eGFR de 35 a 202 ml/min/1,73 m², no hubo diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de crizanlizumab entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los pacientes con una función renal normal. Hay muy pocos datos de pacientes con insuficiencia renal grave, por lo tanto no se pueden sacar conclusiones en esta población (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de crizanlizumab en pacientes con insuficiencia hepática. Crizanlizumab es un anticuerpo monoclonal y se elimina por catabolismo (es decir, se rompe en péptidos y aminoácidos), y no se espera que sea necesario hacer cambios en la dosis de los pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha estudiado la farmacocinética en niños menores de 16 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no mostraron riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, reactividad cruzada de tejidos y toxicidad a dosis repetidas.

En la semana 26 de los estudios de toxicidad de dosis repetidas la administración de dosis de hasta 50 mg/kg/dosis de crizanlizumab una vez cada 4 semanas (al menos 13,5 veces la exposición en humanos basada en el AUC de pacientes con enfermedad de células falciformes con 5 mg/kg una vez cada cuatro semanas) fueron generalmente bien toleradas. No hubo ningún hallazgo relacionado con crizanlizumab en los objetivos evaluados. Con 50 mg/kg, se observó una inflamación leve a moderada de los vasos de múltiples tejidos en 2 de los 10 animales, que se consideró una reacción compleja antígeno-anticuerpo (anticuerpo antihumano de primates). Hubo una muerte atribuida a la aspiración de contenido gástrico después de una reacción peri-perfusional mediada por hipersensibilidad dependiente de anticuerpos anti-medicamentos.

Los efectos farmacológicos de crizanlizumab relacionados a los parámetros de hemodinámica y electrocardiogramas se evaluaron en un estudio de toxicidad de 26 semanas a dosis repetidas en monos cinomolgos. También se evaluaron la frecuencia respiratoria y los parámetros neurológicos. No hubo efectos relacionados con crizanlizumab sobre la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca, en el PR, RR, QRS, QT ni en los intervalos QT corregidos (QTc) de la frecuencia cardíaca en los electrocardiogramas (ECG). No se observaron anomalías en el ritmo ni cambio cualitativos durante la valoración cualitativa del ECG. No hubo efectos relacionados con crizanlizumab sobre la frecuencia respiratoria o cualquier parámetro neurológico evaluado.

No se han realizado estudios formales de carcinogenicidad, genotoxicidad y toxicidad juvenil con crizanlizumab.

En un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 26 semanas, crizanlizumab se administró en monos cinomologos a dosis hasta 50 mg/kg una vez cada 4 semanas (al menos 13,5 veces la exposición en humanos basada en el AUC de pacientes con enfermedad de células falciformes con 5 mg/kg una vez cada cuatro semanas). No hubo ningún efecto adverso de crizanlizumab sobre los órganos reproductores masculinos ni femeninos.

En un estudio mejorado de desarrollo pre y posnatal en monos cinomolgos, los animales preñados recibieron 10 y 50 mg/kg de crizanlizumab por vía intravenosa (aproximadamente 2,8 y 16 veces la exposición en humanos basada en el AUC de pacientes con enfermedad de células falciformes con 5 mg/kg una vez cada cuatro semanas, respectivamente) una vez cada dos semanas durante el periodo de la organogénesis. No se observó toxicidad materna. Hubo un aumento de pérdida de fetos (abortos o nacidos muertos) en ambas dosis, que fue mayor durante el tercer trimestre. Se desconoce la causa de las pérdidas de fetos en monos pero podría deberse al desarrollo de anticuerpos anti crizanlizumab. No hubo efecto en el crecimiento ni en el desarrollo de bebés durante los 6 meses al parto que se atribuya a crizanlizumab.

Se observaron concentraciones séricas en bebés monos en el día 28 postparto, confirmando que crizanlizumab, al igual que otros anticuerpos IgG, cruza la barrera placentaria.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Citrato sódico (E331)
Ácido cítrico (E330)
Polisorbato 80 (E433)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

Vial sin abrir

2 años

Solución diluida

Se ha comprobado la estabilidad química y física de uso de la solución para perfusión, desde el inicio de la preparación de la dilución hasta el final de la perfusión, de 8 horas a temperatura ambiente (hasta 25°C) y de hasta 24 horas a 2°C hasta 8°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida debería utilizarse inmediatamente. Si no se utilizara de forma inmediata, los tiempos de almacenamiento de uso así como las condiciones de conservación antes de utilizar son de responsabilidad del usuario y no debería nunca superar las 24 horas conservado a 2°C hasta 8°C, incluyendo las 4,5 horas a temperatura ambiente (hasta 25°C) de la preparación hasta el final de la perfusión, salvo que la dilución se haya realizado en un lugar controlado y validado bajo condiciones asepticas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C – 8°C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de cristal con 10 ml de solución concentrada para solución para perfusión que contiene 100 mg de crizanlizumab con un tapón de goma de clorobutilo sellado con una tapa de aluminio con un precinto de plástico.

Envase con 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los viales de Adakveo son de un solo uso.

Preparación de la perfusión

La dilución de la solución para perfusión se ha de preparar por un profesional sanitario bajo condiciones asépticas.

La dosis total y el volumen necesario de Adakveo depende del peso corporal del paciente, se ha de administrar 5 mg de crizanlizumab por kg de peso corporal.

Para calcular el volumen que se debe usar en la preparación de la perfusión se ha de utilizar la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Peso corporal del paciente (kg)} \times \text{dosis prescrita} \left[\frac{5 \text{ mg/kg}}{10 \text{ mg/ml}} \right]}{\text{Concentración de Adakveo}}$$

1. Coger el número de viales necesarios para conseguir la dosis prescrita y ponerlos a temperatura ambiente (como máximo 4 horas). Se necesita un vial para 10 ml de Adakveo (ver la siguiente tabla).

| Peso corporal (kg) | Dosis (mg) | Volumen (ml) | Viales (n) |
|---------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| 40 | 200 | 20 | 2 |
| 60 | 300 | 30 | 3 |
| 80 | 400 | 40 | 4 |
| 100 | 500 | 50 | 5 |
| 120 | 600 | 60 | 6 |

2. Inspección visual de los viales.
 - La solución de los viales ha de ser clara u opalescente. No utilizar si la solución presenta partículas.
 - La solución ha de ser incolora y podría tener un tinte ligeramente amarillo parduzco.
3. Extraer un volumen igual al volumen que necesite de Adakveo de una bolsa de perfusión de 100 ml de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección o de dextrosa al 5% y desechar.
 - No se han observado incompatibilidades entre la solución de Adakveo diluida y las bolsas de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC), polietileno (PE) ni polipropileno (PP).
4. Extraer el volumen de Adakveo que necesite de los viales e inyecte lentamente en una bolsa de perfusión preparada previamente.
 - La solución no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma línea intravenosa.
 - Mantenga el volumen de Adakveo añadido a la bolsa de perfusión en el rango de 10 ml a 96 ml para conseguir una concentración final de 1 mg/ml a 9,6 mg/ml en la bolsa de perfusión.
5. Mezcle la solución diluida invirtiendo la bolsa de perfusión suavemente. NO AGITAR.

Administración

La solución diluida de Adakveo ha de administrarse por perfusión intravenosa a través de un filtro estéril, no pirogénico en línea de 0,2 micrones durante 30 minutos. No se han visto incompatibilidades entre Adakveo y los equipos de perfusión de PVC, PE-revestido con PVC, poliuretano, y las membranas de filtro en líneas de polietersulfona (PES), poliamida (PA) o polisulfona (PSU).

Tras la administración de Adakveo, enjuague la línea con al menos 25 ml de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección o con dextrosa al 5%.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1476/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 octubre 2020

Fecha de la última renovación: 12 agosto 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DE LOS PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSIBLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) DE LOS PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOTES

Nombre y dirección de los fabricante(s) de los principio(s) biológico(s)

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Basilea
Suiza

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Nombre y dirección de los fabricante(s) responsable(s) de la liberación de lotes

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

| Descripción | Fecha límite |
|---|--|
| El TAC debe presentar los resultados del análisis primario de un estudio fase III CSEG101A2301 de crizanlizumab con o sin hidroxíurea/hidroxycarbamida en pacientes con enfermedad de células falciformes adolescentes y adultos con crisis vaso-oclusivas, con el fin de investigar más a fondo la eficacia y la seguridad de crizanlizumab. | Análisis primario del informe del estudio clínico: Diciembre 2025 |
| El TAC debe presentar los resultados finales del estudio fase II CSEG101A2202 de crizanlizumab con o sin hidroxíurea/hidroxycarbamida en pacientes con enfermedad de células falciformes con crisis vaso oclusiva con el fin de seguir investigando la farmacocinética, farmacodinamia y seguridad de crizanlizumab. | Informe del estudio clínico: Diciembre 2025 |

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adakveo 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión
crizanlizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 10 ml contiene 100 mg de crizanlizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: sacarosa, citrato sódico (E331), ácido cítrico (E330), polisorbato 80 (E433), agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

1 vial
100 mg/10 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para vía intravenosa tras la dilución.
Un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1476/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Adakveo 10 mg/ml concentrado estéril
crizanlizumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg/10 ml

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Adakveo 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión crizanlizumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Adakveo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Adakveo
3. Cómo se administra Adakveo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Adakveo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Adakveo y para qué se utiliza

Qué es Adakveo

Adakveo contiene como principio activo crizanlizumab, que pertenece al grupo de medicamentos llamados anticuerpos monoclonales.

Para qué se utiliza Adakveo

Adakveo se utiliza en pacientes con enfermedad de células falciformes de más de 16 años de edad para prevenir las crisis recurrentes de dolor. Adakveo se administra en combinación con hidroxiurea/hidroxycarbamida, y si no fuera posible, también podría utilizarse solo.

La enfermedad de células falciformes es un trastorno hereditario de la sangre. Hace que los glóbulos rojos tengan forma de hoz, dificultando su paso a través de los vasos sanguíneos más pequeños. Además, debido a la inflamación crónica, los vasos sanguíneos en esta enfermedad están dañados y pegajosos. Lo que hace que las células de la sangre se peguen a los vasos sanguíneos provocando episodios agudos de dolor y daño en los órganos.

Cómo funciona Adakveo

Los pacientes con enfermedad de células falciformes tienen niveles más altos de una proteína llamada P-selectina. Adakveo se une a la P-selectina. Esto haría que las células sanguíneas dejaran de pegarse a las paredes de los vasos y ayudara así a prevenir crisis dolorosas.

Si tiene cualquier pregunta sobre cómo funciona Adakveo o por qué se lo han recetado, pregunte a su médico o enfermera/o.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Adakveo

No deben recibir Adakveo:

- si es alérgico a crizanlizumab o alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Reacciones relacionadas con la perfusión

Este tipo de medicamentos (los llamados anticuerpos monoclonales) se administran por perfusión directamente en vena (intravenoso). Ello puede provocar unas reacciones no deseadas (efectos adversos) cuando se perfunde por el cuerpo. Tales reacciones adversas suelen aparecer durante la perfusión o a las 24 horas de recibir la perfusión.

Informe inmediatamente a su médico o enfermera/o si experimenta alguno de los siguientes síntomas durante la perfusión o a las 24 horas de la perfusión, ya que podrían ser signos de una reacción relacionada con la perfusión:

- dolor en varias zonas, dolor de cabeza, fiebre, escalofríos o temblores, náusea, vómitos, diarrea, cansancio, mareos, picor, urticaria, sudoración, respiración entrecortada o jadeos. Ver también sección 4, “Posibles efectos adversos”.

Su médico o enfermera/o puede que le controlen para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión.

Si padeciera reacciones relacionadas con la perfusión, puede que tengan que suspenderle la perfusión de Adakveo o administrársela más despacio. Puede que le tengan que dar más medicamentos para tratarle los síntomas de las reacciones relacionadas con la perfusión. Pueden seguir administrándole las siguientes perfusiones de Adakveo, más lentamente y/o con medicamentos, para reducir las reacciones relacionadas con la perfusión.

Análisis de sangre durante el tratamiento con Adakveo

Si necesitara realizarse análisis de sangre, informe a su médico o enfermero que está en tratamiento con Adakveo. Es importante porque este tratamiento puede interferir en las pruebas de laboratorio para el recuento de plaquetas en sangre.

Niños y adolescentes

Adakveo no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 16 años de edad.

Otros medicamentos y Adakveo

Informe a su médico o enfermera/o si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Adakveo no se ha estudiado en mujeres embarazadas por lo que hay poca información de su seguridad en mujeres embarazadas.

Si está embarazada, o pudiera quedarse embarazada y no está utilizando un método anticonceptivo, no se recomienda que utilice Adakveo.

Se desconoce si Adakveo o sus componentes individuales pasan a la leche materna.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir este medicamento. Su médico le explicará los riesgos potenciales de Adakveo durante el embarazo o periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Adakveo podría tener un pequeño efecto en su capacidad para conducir y manejar maquinaria. Si experimenta cansancio, sueño o mareo no conduzca o maneje máquinas hasta que se encuentre mejor.

Adakveo contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo se administra Adakveo

Adakveo se lo administrará un médico o enfermera/o.

Si tiene cualquier duda sobre cómo se administra Adakveo pregunte al médico o enfermera/o que le vaya a hacer la perfusión.

Su médico le dirá cuando tendrá la perfusión y las citas de seguimiento.

Que cantidad de Adakveo le administrarán

La dosis recomendada es de 5 mg por kilogramo de peso corporal. La primera perfusión la recibirá la Semana 0 y la segunda perfusión, dos semanas más tarde (Semana 2). Después, las perfusiones se realizarán cada 4 semanas.

Cómo se administra la perfusión

Adakveo se administra en vena (intavenoso) mediante una perfusión de 30 minutos.

Adakveo puede darse solo o en combinación con hidroxiurea/hidroxycarbamida.

Cuánto dura el tratamiento con Adakveo

Hable con su médico de cuánto tiempo va a tener que estar recibiendo tratamiento. Su médico controlará regularmente su estado para comprobar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Si olvidó una perfusión de Adakveo

Es muy importante que reciba todas las perfusiones. Si se olvida de una cita para una perfusión, contacte con su médico lo antes posible para volver a programarla.

Si interrumpe el tratamiento con Adakveo

No interrumpa el tratamiento con Adakveo a menos que su médico le indique que puede.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermera/o.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Informe inmediatamente al médico o enfermera/o que le haya puesto la perfusión si apareciera durante o tras 24 horas a la perfusión cualquier síntoma de los siguientes:

- dolor en varias zonas, dolor de cabeza, fiebre o escalofríos, temblores, náuseas, vómitos, diarrea, cansancio, mareos, picor, urticaria, sudoración, respiración entrecortada o jadeos.

Estos síntomas pueden ser signos de una reacción relacionada con la perfusión, que es un efecto adverso frecuente (esto significa que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas).

Otros posibles efectos adversos

Otros posibles efectos adversos son los que se enumeran a continuación. Si estos efectos adversos se agravaran, informe de ello a su médico o enfermera/o.

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- dolor en las articulaciones (artralgia)
- náuseas
- dolor de espalda
- fiebre
- dolor en la parte inferior o superior del abdomen, sensibilidad en el abdomen y malestar abdominal

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- diarrea
- picor (incluido picor vulvovaginal)
- vómitos
- dolor en los músculos (mialgia)
- dolor en los músculos o huesos del pecho (dolor musculoesquelético del pecho)
- dolor de garganta (dolor orofaríngeo)
- enrojecimiento o hinchazón y dolor en el lugar de la perfusión

No conocida (no puede estimarse la frecuencia de los datos disponibles)

- dolor de cualquier intensidad (leve, moderada o grave) que aparece en varias zonas durante la perfusión o en las 24 horas a la perfusión, que puede ser signo de una reacción relacionada con la perfusión

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermera/o, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Adakveo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de “EXP” y en la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conserve el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

La solución para la perfusión debe utilizarse inmediatamente tras la preparación de la dilución.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Adakveo

- El principio activo es crizanlizumab. Cada vial de 10 ml contiene 100 mg de crizanlizumab. Los demás componentes son sacarosa, citrato sódico (E331), ácido cítrico (E330), polisorbato 80 (E433) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Adakveo y contenido del envase

El concentrado para solución para perfusión de Adakveo es un líquido incoloro a ligeramente amarillo parduzco.

Adakveo está disponible en envases de 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto

Este medicamento se ha autorizado con una “aprobación condicional”. Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Los viales de Adakveo son de un solo uso.

Preparación de la perfusión

La dilución de la solución para perfusión se ha de preparar por un profesional sanitario bajo condiciones asépticas.

La dosis total y el volumen necesario de Adakveo depende del peso corporal del paciente; se ha de administrar 5 mg de crizanlizumab por kg de peso corporal.

Para calcular el volumen que se debe usar en la preparación de la perfusión se ha de utilizar la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Peso corporal del paciente (kg)} \times \text{dosis prescrita} \quad [5 \text{ mg/kg}]}{\text{Concentración de Adakveo} \quad [10 \text{ mg/ml}]}$$

1. Coger el número de viales necesarios para conseguir la dosis prescrita y ponerlos a temperatura ambiente (como máximo 4 horas). Se necesita un vial para 10 ml de Adakveo (ver la siguiente tabla).

| Peso corporal (kg) | Dosis (mg) | Volumen (ml) | Viales (n) |
|---------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| 40 | 200 | 20 | 2 |
| 60 | 300 | 30 | 3 |
| 80 | 400 | 40 | 4 |
| 100 | 500 | 50 | 5 |
| 120 | 600 | 60 | 6 |

2. Inspección visual de los viales.
 - La solución de los viales ha de ser clara u opalescente. No utilizar si la solución presenta partículas.
 - La solución ha de ser incolora y podría tener un tinte ligeramente amarillo parduzco.
3. Extraer un volumen igual al volumen que necesite de Adakveo de una bolsa de perfusión de 100 ml de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección o de dextrosa al 5% y desechar.
 - No se han observado incompatibilidades entre la solución de Adakveo diluida y las bolsas de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC), polietileno (PE) ni polipropileno (PP).
4. Extraer el volumen de Adakveo que necesite de los viales e inyecte lentamente en una bolsa de perfusión preparada previamente.
 - La solución no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma línea intravenosa.
 - Mantenga el volumen de Adakveo añadido a la bolsa de perfusión en el rango de 10 ml a 96 ml para conseguir una concentración final de 1 mg/ml a 9,6 mg/ml en la bolsa de perfusión.
5. Mezclar la solución diluida invirtiendo la bolsa de perfusión suavemente. **NO AGITAR.**

Almacenamiento de la solución diluida

Se ha comprobado la estabilidad química y física de uso de la solución para perfusión, desde el inicio de la preparación de la dilución hasta el final de la perfusión, de 8 horas a temperatura ambiente (hasta 25°C) y de hasta 24 horas a 2°C hasta 8°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida debería utilizarse inmediatamente. Si no se utilizara de forma inmediata, los tiempos de almacenamiento de uso, así como las condiciones de conservación antes de utilizar son responsabilidad del usuario y no debería nunca superar las 24 horas conservado a 2°C hasta 8°C, incluyendo las 4,5 horas a temperatura ambiente (hasta 25°C) de la preparación hasta el final de la perfusión, salvo que la dilución se haya realizado en un lugar controlado y validado bajo condiciones asépticas.

Administración

La solución diluida de Adakveo ha de administrarse por perfusión intravenosa a través de un filtro estéril, no pirogénico en línea de 0,2 micrones durante 30 minutos. No se han visto incompatibilidades entre Adakveo y los equipos de perfusión de PVC, PE-revestido con PVC, poliuretano, y las membranas de filtro en líneas de polietersulfona (PES), poliamida (PA) o polisulfona (PSU).

Tras la administración de Adakveo, enjuague la línea con al menos 25 ml de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) solución para inyección o con dextrosa al 5%.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Medicamento con autorización anurada