

ADAKVEO®
(crizanlizumabe)

Novartis Biociências S.A.

Solução para diluição para infusão
10 mg/mL

Bula Profissional

ADAKVEO®

crizanlizumabe

APRESENTAÇÕES

Adakveo® 10 mg/mL solução para diluição para infusão – embalagem contendo 1 frasco-ampola de 10 mL.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 16 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de 10 mL contém 100 mg de crizanlizumabe.

Excipientes: sacarose, citrato de sódio, ácido cítrico, polissorbato 80 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Adakveo® é indicado para a redução da frequência de crises vaso-oclusivas (CVOs) em pacientes adultos e pediátricos de 16 anos de idade ou mais com doença falciforme.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**CSEG101A2201 (SUSTAIN)**

A eficácia de Adakveo®, com ou sem hidroxiureia (HU), foi avaliada no estudo pivotal SUSTAIN, um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, de 52 semanas, em pacientes com doença falciforme com histórico de crises vaso-oclusivas (CVOs).

Neste estudo, CVOs foram definidas como crises que exigem atendimento médico, o que englobou todos os episódios agudos de dor sem outra causa além de um evento vaso-oclusivo que exigiu atendimento em unidade de saúde e tratamento com opiáceos orais ou parenterais ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) parenterais. Síndrome torácica aguda, sequestro hepático, sequestro esplênico e priapismo (exigindo atendimento em unidade de saúde) também foram considerados CVOs.

Um total de 198 pacientes com doença falciforme com idade entre 16 e 63 anos (incluso), com qualquer genótipo de doença falciforme (incluindo HbSS, HbSC, HbSbeta0-talassemia, HbSbeta+-talassemia e outros) e com histórico de 2 a 10 CVOs nos últimos 12 meses, foram randomizados na proporção 1:1:1 para Adakveo® 5 mg/kg, Adakveo® 2,5 mg/kg, ou placebo. A maioria dos pacientes era negra ou afro-americana (91,9%). Os pacientes receberam Adakveo® com ou sem HU. A randomização foi estratificada pelos pacientes que já estavam recebendo HU (S/N) e pelo número de CVOs nos 12 meses anteriores (2 a 4, 5 a 10). Os pacientes eram autorizados a tomar analgésicos (ou seja, paracetamol, AINEs e opiáceos) e a receber transfusões ocasionais conforme necessário.

O tratamento com Adakveo® 5 mg/kg resultou em uma taxa anual mediana 45,3% menor de CVOs em comparação ao placebo (Hodges-Lehmann, diferença absoluta mediana de -1,01 em comparação com placebo, IC de 95% [-2,00, 0,00]), estatisticamente significativa (p = 0,010). As taxas anuais medianas de CVOs sem complicações e de dias de hospitalização foram 62,9% e 41,8% menores no grupo de Adakveo® 5 mg/kg do que no grupo placebo, respectivamente. As CVOs ocorridas durante o estudo foram avaliadas por um comitê de revisão independente.

Os principais resultados de eficácia do estudo pivotal SUSTAIN estão resumidos nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Resultados do estudo clínico SUSTAIN na doença falciforme

Evento	Adakveo® 5 mg/kg (N = 67) (Mediana padrão)	Placebo (N = 65) (Mediana padrão)	Alteração vs. placebo	Diferença mediana de Hodges- Lehmann (IC de 95%)	Valor de p (Soma dos postos de Wilcoxon)
Desfecho primário Taxa anual de CVO	1,63	2,98	-45,3%	-1,01 (-2,00; 0,00)	0,010
Desfechos secundários Taxa anual de dias de hospitalização	4,00	6,87	-41,8%	0,00 (-4,36; 0,00)	0,450

Evento	Adakveo® 5 mg/kg (N = 67) (Mediana padrão)	Placebo (N = 65) (Mediana padrão)	Alteração vs. placebo	Diferença mediana de Hodges- Lehmann (IC de 95%)	Valor de p (Soma dos postos de Wilcoxon)
Taxa anual de CVO sem complicações	1,08	2,91	-62,9%	-1,00 (-1,98; 0,00)	-

No grupo de Adakveo® 5 mg/kg, foram observadas reduções clinicamente significativas na taxa anual de CVO em subgrupos importantes (vide Tabela 2).

Tabela 2 - Taxa anual de CVOs em pacientes - Análises de subgrupos

Subgrupo		Adakveo® 5 mg/kg (N = 67) (Mediana padrão)	Placebo (N = 65) (Mediana padrão)	Alteração vs. placebo	Diferença mediana de Hodges- Lehmann (IC de 95%)
Uso de HU	Sim	n = 42 2,43	n = 40 3,58	-32,1%	-1,01 (-2,44; 0,00)
	Não	n = 25 1,00	n = 25 2,00	-50,0%	-1,02 (-2,00; 0,00)
Número de CVOs nos 12 meses anteriores	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)
Genótipos de doença falciforme, incluindo HbSC	HbSS	n = 47 1,97	n = 47 3,01	-34,6%	-1,01 (-2,18; 0,00)
	Não HbSS	n = 20 0,99	n = 18 2,00	-50,5%	-1,01 (-2,01; 0,00)

Observou-se um aumento de mais de duas vezes na proporção de pacientes sem CVO no grupo de Adakveo® 5 mg/kg em comparação com o placebo (36% vs. 17%; razão de probabilidades (IC de 95%): 2,85 (1,24; 6,56)). Uma diferença semelhante também foi observada em subgrupos importantes (uso de HU, genótipo).

Tabela 3 - Pacientes sem nenhuma CVO*

Número de pacientes (percentual)		Adakveo® 5 mg/kg (N = 67)	Placebo (N = 65)	Razão de probabilidades (IC de 95%)
Todos os pacientes		n = 67 24 (36%)	n = 65 11 (17%)	2,85 (1,24; 6,56)
Uso de HU	Sim	n = 42 14 (33%)	n = 40 7 (18%)	2,36 (0,84; 6,65)
	Não	n = 25 10 (40%)	n = 25 4 (16%)	3,50 (0,92; 13,31)
Número de CVOs nos 12 meses anteriores	2-4 CVOs	n = 42 17 (40%)	n = 41 10 (24%)	2,11 (0,82; 5,41)
	5-10 CVOs	n = 25 7 (28%)	n = 24 1 (4%)	8,94 (1,01; 79,45)
Genótipos de doença falciforme, incluindo HbSC	HbSS	n = 47 15 (32%)	n = 47 8 (17%)	2,29 (0,86; 6,07)
	Não HbSS	n = 20 9 (45%)	n = 18 3 (17%)	4,09 (0,89; 18,72)

*O paciente era considerado livre de eventos se a taxa anual de CVO fosse zero, quer o paciente tivesse completado ou não o período de tratamento de 12 meses.

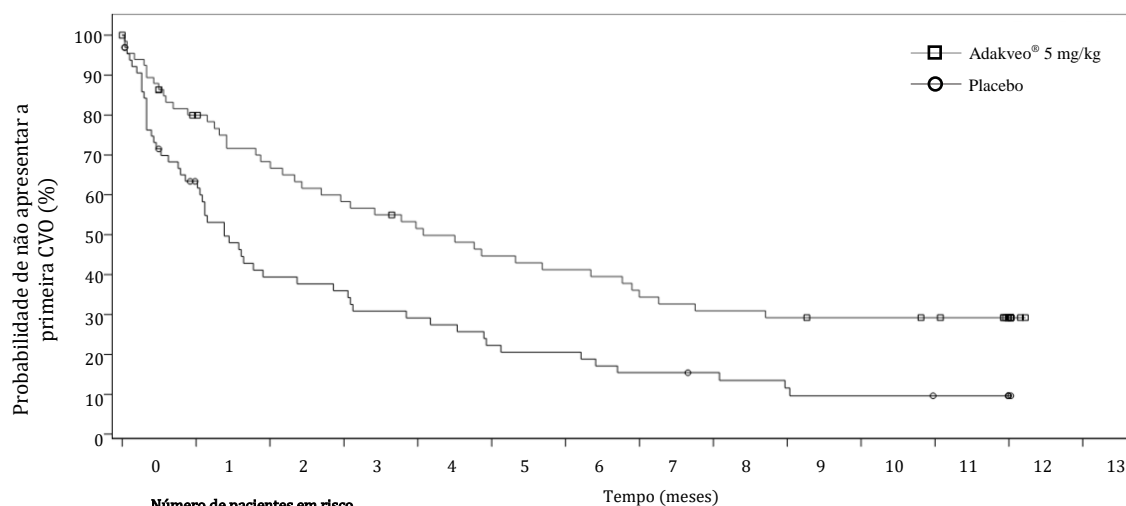
O tratamento com Adakveo® 5 mg/kg também foi associado a um tempo mediano estimado de Kaplan-Meier três vezes mais longo até a primeira CVO comparado com o placebo e um tempo mediano duas vezes mais longo da randomização até a segunda CVO comparado com o placebo.

Tabela 4 - Tempo mediano para a primeira e a segunda CVO

Evento	Adakveo® 5 mg/kg (N = 67)	Placebo (N = 65)	Razão de risco
Tempo mediano até a 1ª CVO (meses)	4,07	1,38	0,50 (IC de 95%: (0,33, 0,74))
Tempo mediano até a 2ª CVO (meses)	10,32	5,09	0,53 (IC de 95%: (0,33, 0,87))

Os gráficos de Kaplan-Meier do tempo até a primeira CVO são apresentados na Figura 1.

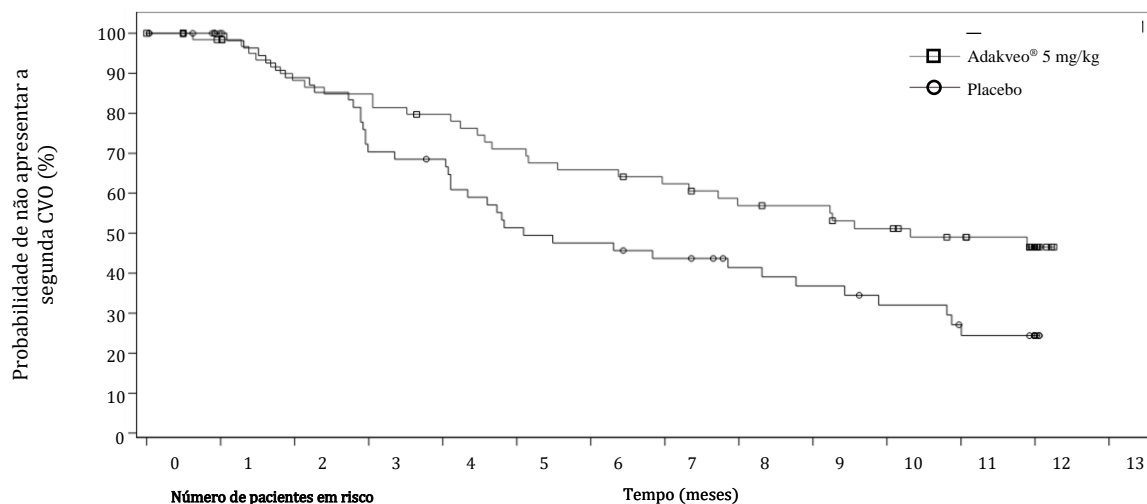
Figura 1 - Curva de Kaplan-Meier do tempo até a primeira CVO



Adakveo® 5 mg/kg	67	49	41	35	30	26	24	20	18	17	16	15	7	0
Placebo	65	37	23	21	17	13	12	9	8	6	5	4	1	0

Os gráficos de Kaplan-Meier do tempo até a segunda CVO são apresentados na Figura 2.

Figura 2 - Curva de Kaplan-Meier do tempo até a segunda CVO



Adakveo® 5 mg/kg	67	60	52	50	46	41	38	35	31	30	26	22	9	0
Placebo	65	55	48	38	36	27	25	22	18	16	13	10	3	0

CSEG101A2301 (STAND)

A eficácia de duas doses de Adakveo[®], com ou sem HU, foi avaliada no estudo de Fase III STAND, um estudo clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, multicêntrico em pacientes adolescentes e adultos com doença falciforme com histórico de CVOs.

Pacientes com doença falciforme com idade igual ou superior a 12 anos que apresentaram pelo menos 2 CVOs levando a uma consulta médica nos 12 meses anteriores à consulta de triagem e que não planejavam iniciar HU ou L-glutamina durante o primeiro ano de investigação tratamento foram incluídos. Todos os genótipos da doença falciforme eram elegíveis; a genotipagem não foi necessária para a entrada no estudo. Foram permitidos pacientes que estavam tomando HU ou L-glutamina por pelo menos 6 meses em uma dose estável por pelo menos 3 meses e planejavam continuar tomando na mesma dose e esquema até atingirem 1 ano de tratamento experimental. Foi permitido o uso de qualquer medicamento/terapia concomitante considerado necessário para o cuidado do participante, exceto o uso de outro tratamento experimental ou anticorpos monoclonais que não o crizanlizumabe.

Neste estudo, CVO foi definida como uma crise de dor (início agudo de dor para a qual não há outra explicação clinicamente determinada além da vaso-oclusão) que requer terapia com opioides orais ou parenterais ou AINEs parenterais. Síndrome torácica aguda (SCA), priapismo e sequestro hepático ou esplênico foram considerados CVO neste estudo.

Um total de 252 pacientes com doença falciforme foram randomizados para o estudo, 85 no braço placebo, 84 no braço crizanlizumabe 5 mg/kg e 83 no braço crizanlizumabe 7,5 mg/kg. A idade média dos pacientes foi de 27,8 (11,97) anos, 21,4% eram adolescentes (12 a <18 anos), 55,2% eram do sexo feminino, 48,8% eram negros ou afro-americanos, 33,3% eram brancos e 7,5% eram asiáticos. Um total de 65,5% dos pacientes tinha o genótipo HbSS, 13,9% o genótipo HbSC e 10,3% o genótipo HbSβ+ talassemia. A maioria dos pacientes (97,2%) tinha doença falciforme CVO não complicada e 14,3% tinham síndrome torácica aguda. Em relação aos fatores de estratificação, 70,6% dos pacientes apresentaram < 5 COV levando à consulta de saúde nos últimos 12 meses e 72,6% foram tratados com HU ou L-glutamina.

Os resultados da análise primária não confirmaram a superioridade estatística do crizanlizumabe sobre o placebo na redução de COVs que levaram a uma consulta de saúde durante o primeiro ano após a randomização:

- Para o endpoint primário, as taxas anualizadas ajustadas de COVs que levaram a uma consulta médica durante o primeiro ano após a randomização, estimadas por meio de regressão binomial negativa, foram 2,49, IC de 95%: (1,90, 3,26) no braço do crizanlizumabe 5,0 mg/kg versus 2,30, 95% IC: (1,75, 3,01) no braço do placebo. A taxa de razão foi de 1,08, 95% CI: (0,76, 1,55) em crizanlizumabe 5,0 mg/kg versus placebo.
- Para o desfecho secundário principal, as taxas anualizadas ajustadas de COV levando à consulta médica e tratadas em casa, estimadas por meio de regressão binomial negativa, foram 4,70, IC de 95%: (3,60, 6,14) no braço de crizanlizumabe 5,0 mg/kg versus 3,87, 95% IC: (3,00, 5,01) no braço do placebo. A taxa de razão foi de 1,21, 95% IC: (0,87, 1,70) em crizanlizumabe 5,0 mg/kg versus placebo.
- As outras análises secundárias de eficácia, como a taxa de participantes livres de COV levando a uma visita de saúde, evento de COV levando a uma visita de saúde por subtipo de eventos de COV, COVs gerenciados em casa, dano renal relacionado à doença falciforme em cada braço, mudança absoluta na hemoglobina, crescimento e avaliação da maturidade sexual em adolescentes, utilização de recursos de saúde (visitas à clínica, pronto-socorro e hospitalizações) mostraram resultados semelhantes entre os braços de tratamento, sem diferenças aparentes entre os braços de tratamento ativo e o braço de placebo.

Referências bibliográficas

1. Clinical Overview in prevention of vaso-occlusive crises in sickle cell disease. Novartis, 15-Jul-2019.
2. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. N Engl J Med; 2017; 376(5):429-39.
3. Summary of Clinical Efficacy in prevention of vaso-occlusive crises in sickle cell disease. Novartis 09-Ago-2019.

4. 2.5 Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS). Novartis 12-May-2023.

5. Study CSEG101A2301 – A phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Assess Efficacy and Safety of Two Doses of Crizanlizumab versus placebo, with or without Hydroxyurea/ Hydroxycarbamide Therapy, in Adolescent and Adult Sickle Cell Disease Patients with Vaso-Occlusive Crises (STAND). Novartis. 27-Feb-2023.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes hematológicos. **Código ATC:** B06AX01

Mecanismo de ação

O crizanlizumabe é um anticorpo monoclonal (mAb) humanizado IgG2 kappa seletivo que se liga à P-selectina com alta afinidade e bloqueia a interação com seus ligantes, incluindo o ligante 1 da glicoproteína da P-selectina (PSGL-1). O crizanlizumabe também pode dissociar o complexo pré-formado de P-selectina/PSGL-1. A P-selectina é uma molécula de adesão que se expressa em células endoteliais e plaquetas ativadas. Ela desempenha um papel essencial no recrutamento inicial de leucócitos e na agregação de plaquetas ao local da lesão vascular durante a inflamação.

No estado pró-inflamatório crônico associado à doença falciforme, a P-selectina é superexpressa e as células sanguíneas circulantes e o endotélio são ativados e se tornam hiperadesivos. A adesão multicelular mediada por P-selectina é um fator fundamental na patogênese da oclusão vascular e das crises vaso-oclusivas. São encontrados níveis elevados de P-selectina em pacientes com doença falciforme.

Foi demonstrado que o bloqueio da ligação da P-selectina à superfície do endotélio e plaquetas ativados bloqueia de forma eficaz as interações entre células endoteliais, plaquetas, hemácias e leucócitos, impedindo, assim, a oclusão vascular.

Propriedades farmacodinâmicas

Em todos os estudos clínicos, o tratamento com Adakveo[®] resultou em inibição da P-selectina dependente da dose, imediata e sustentada (segundo medição *ex-vivo*) em pacientes com doença falciforme.

Propriedades farmacocinéticas

- Absorção

O crizanlizumabe é administrado por via intravenosa. O tempo mediano para atingir a concentração sérica máxima de crizanlizumabe (T_{máx}) foi de 1,92 hora no estado de equilíbrio, após administração intravenosa de 5 mg/kg durante um período de 30 minutos em pacientes com doença falciforme. Em pacientes com doença falciforme que receberam a dose de 5 mg/kg a cada 4 semanas, a média [coeficiente de variação (CV%)] de C_{máx} e ASC_{tau} (ASC durante o intervalo de dosagem de 4 semanas) de crizanlizumabe foram de 0,124 mg/mL (25,5 %) e 20,4 mg x hr/mL (23,5%), respectivamente.

- Distribuição

Como o crizanlizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, sua distribuição é típica de anticorpos humanos endógenos dentro dos espaços vascular e extracelular. O volume de distribuição (V_z) foi de 4,26 L após uma única infusão intravenosa de 5 mg/kg de crizanlizumabe em voluntários saudáveis.

- Biotransformação/metabolismo

Os anticorpos são eliminados principalmente por meio de proteólise por enzimas lisossômicas do fígado, que os convertem em pequenos peptídeos e aminoácidos.

- Eliminação

Em voluntários saudáveis, a média da meia-vida de eliminação terminal (T_{1/2}) foi de 10,6 dias e a média da depuração foi de 11,7 mL/h no nível de dose de 5 mg/kg de crizanlizumabe. Em pacientes com doença falciforme, a média da T_{1/2} de eliminação durante o intervalo de administração foi de 11,4 dias.

- Linearidade/não linearidade

A exposição ao crizanlizumabe (C_{máx} média, ASC_{última} ou ASC_{inf}) aumentou de maneira não-linear no intervalo de doses de 0,2 a 8 mg/kg em voluntários saudáveis.

Populações especiais

- Insuficiência renal/hepática

Não foram realizados estudos específicos para investigar a farmacocinética do crizanlizumabe em pacientes com insuficiência renal ou hepática, uma vez que os rins e o fígado não são órgãos importantes para o metabolismo ou excreção de anticorpos monoclonais.

- Pacientes pediátricos

A farmacocinética em pacientes pediátricos com idade inferior a 16 anos não foi investigada.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não revelaram qualquer perigo para o ser humano com base em testes de reatividade cruzada tecidual, farmacologia de segurança e estudos de doses repetidas.

- Farmacologia de segurança e toxicidade com doses repetidas

No estudo de toxicidade de doses repetidas de 26 semanas, a administração de crizanlizumabe em macacos *cynomolgus* em doses de até 50 mg/kg uma vez a cada 4 semanas (pelo menos 13,1 vezes a exposição clínica humana com base na ASC em pacientes com doença falciforme na dose de 5 mg/kg a cada quatro semanas) foi geralmente bem tolerada. Não houve achados primários relacionados com o crizanlizumabe em nenhum desfecho avaliado. Com 50 mg/kg, foi observada, em 2 de 10 animais, uma inflamação mínima a moderada dos vasos em múltiplos tecidos, considerada como reação do tipo complexo antígeno-anticorpo (anticorpo anti-humano de primata). Houve 1 morte atribuída à aspiração do conteúdo gástrico após uma reação peri-infusional mediada por hipersensibilidade dependente de anticorpo antidroga. Os efeitos farmacológicos de crizanlizumabe em parâmetros hemodinâmicos e eletrocardiográficos no macaco *cynomolgus* foram avaliados no estudo de toxicologia de doses repetidas de 26 semanas. A frequência respiratória e os parâmetros neurológicos também foram avaliados. Não houve efeitos relacionados com crizanlizumabe na pressão arterial ou na frequência cardíaca, nos intervalos PR, RR, QRS, QT e QT corrigido para a frequência cardíaca (QTc) nos eletrocardiogramas. Nenhuma anormalidade do ritmo ou alteração qualitativa foi observada durante a avaliação qualitativa do ECG. Não houve efeitos relacionados com crizanlizumabe na frequência respiratória ou em qualquer parâmetro neurológico avaliado.

- Carcinogenicidade, genotoxicidade e toxicidade juvenil

Não foram realizados estudos formais de carcinogenicidade, genotoxicidade e toxicidade juvenil com crizanlizumabe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a algum dos excipientes do medicamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações relacionadas à infusão (RRI)

Em estudos clínicos, reações relacionadas à infusão (definidas como ocorrendo durante/dentro de 24 horas) foram observadas em pacientes tratados com Adakveo® na dose de 5 mg/kg (vide seção 9. Reações adversas).

Nos ensaios clínicos e no período de pós-comercialização, foram relatados casos de reações relacionadas à infusão, incluindo episódios de dor intensa, ocorrendo a maioria durante a primeira e segunda infusões, às vezes indistinguível da crise vaso-oclusiva. No entanto, esses eventos do tipo crise vaso-oclusiva podem ocorrer concomitantemente e/ou como consequência de uma reação relacionada à infusão. Alguns pacientes também apresentaram complicações subsequentes, como síndrome torácica aguda e embolia gordurosa, particularmente aqueles tratados com esteroides.

Os pacientes devem ser monitorados e informados quanto a sinais e sintomas de reações relacionadas à infusão, que podem incluir dor em vários locais, dor de cabeça, febre, calafrios, náusea, vômito, diarreia, fadiga, tontura, prurido, urticária, sudorese, falta de ar ou chiado no peito.

No caso de uma reação grave relacionada à infusão, Adakveo® deve ser descontinuado e deve ser instituída terapia apropriada (vide seção 8. Posologia e modo de usar).

Para recomendações de manejo de uma reação leve ou moderada relacionada à infusão, consulte a seção 8. Posologia e modo de usar.

Deve-se ter cuidado com uso de corticosteroides em pacientes com doença falciforme, a menos que seja clinicamente indicado (por exemplo, tratamento de anafilaxia).

Interferência nos testes laboratoriais: contagens de plaquetas automatizadas

Observou-se interferência nas contagens de plaquetas automatizadas (agregação de plaquetas) em pacientes tratados com Adakveo® em estudos clínicos, em particular quando foram utilizados tubos de ensaio contendo EDTA (ácido etileno-

diamino-tetracético). Isso pode levar a contagens de plaquetas imprevisíveis ou falsamente diminuídas. Não há evidência de que Adakveo® cause uma redução nas plaquetas circulantes ou tenha um efeito pró-agregante *in vivo*.

Para mitigar o potencial de interferência no teste laboratorial, recomenda-se executar o teste o mais rápido possível (dentro de 4 horas da coleta de sangue) ou usar tubos com citrato. Quando necessário, a contagem de plaquetas pode ser estimada pelo esfregaço de sangue periférico.

Incompatibilidades

Adakveo® não deve ser misturado com outros medicamentos.

Gravidez, lactação, homens e mulheres potencialmente férteis

- Gravidez

Resumo dos riscos

Não existem estudos adequados e bem controlados em gestantes para avaliar um risco associado ao produto. Estudos de reprodução animal em macacos *cynomolgus* não mostraram toxicidade embrio-fetal ou risco de aumento de anormalidades fetais após administração intravenosa de crizanlizumabe durante a organogênese em doses de até 50 mg/kg (aproximadamente 16 vezes a exposição clínica humana com base na ASC em pacientes com doença falciforme na dose de 5 mg/kg a cada quatro semanas) (vide o item “Dados em animais”). O risco potencial para os seres humanos é desconhecido. Uma vez que não há experiência adequada em gestantes, Adakveo® só deve ser usado durante a gravidez se o benefício esperado para a paciente justificar o risco potencial para o feto.

Risco materno e/ou embriofetal associado à doença

As mulheres com doença falciforme estão sob um risco aumentado de resultados adversos na gravidez para a mãe e o feto. Foram relatados riscos aumentados de restrição do crescimento intrauterino, mortalidade perinatal e baixo peso ao nascer. Mulheres com doença falciforme apresentam maior risco de pré-eclâmpsia, eclâmpsia, mortalidade materna, natimorto, parto prematuro e bebês pequenos para a idade gestacional.

Dados em animais

Em um estudo aprimorado de desenvolvimento pré e pós-natal em macacos *cynomolgus*, as fêmeas grávidas receberam crizanlizumabe por via intravenosa uma vez a cada duas semanas durante o período de organogênese em doses de até 50 mg/kg (aproximadamente 16 vezes a exposição clínica humana com base na ASC em pacientes com doença falciforme na dose de 5 mg/kg a cada quatro semanas). Nenhuma toxicidade materna foi observada. Não houve efeitos farmacológicos diretos do crizanlizumabe na sobrevida fetal/neonatal. Não houve efeitos sobre o crescimento e desenvolvimento da cria nos 6 meses após o parto que fossem atribuíveis ao crizanlizumabe.

Concentrações séricas de crizanlizumabe mensuráveis foram observadas nos macacos bebês no 28º dia pós-natal, confirmando que o crizanlizumabe, assim como outros anticorpos IgG, atravessa a barreira placentária.

Adakveo® pertence à categoria B de risco na gravidez, portanto, **este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

- Lactação

Resumo dos riscos

Não se sabe se crizanlizumabe é transferido para o leite humano após a administração de Adakveo®. Não existem dados sobre os efeitos de crizanlizumabe nas crianças amamentadas ou na produção de leite.

Como muitos medicamentos, incluindo anticorpos, podem ser transferidos para o leite materno, o risco para recém-nascidos/bebês não pode ser excluído.

Os benefícios da amamentação para a saúde e o desenvolvimento devem ser levados em consideração juntamente com a necessidade clínica de Adakveo® para a mãe e quaisquer potenciais efeitos adversos de Adakveo® ou da condição materna subjacente no recém-nascido/bebê amamentado.

- Homens e mulheres potencialmente férteis

Infertilidade

Não há dados sobre o efeito de Adakveo® na fertilidade humana. No estudo de toxicidade de doses repetidas de 26 semanas, macacos *cynomolgus* receberam crizanlizumabe uma vez a cada 4 semanas em doses de até 50 mg/kg (cerca de 13,1 vezes a exposição clínica humana com base na ASC em pacientes com doença falciforme na dose de 5 mg/kg a cada quatro semanas). Não foram observados efeitos adversos do crizanlizumabe nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos (peso dos órgãos, avaliações macroscópicas e microscópicas), avaliações espermáticas (motilidade, contagens, morfologia) e ciclos menstruais femininos (número e duração média), sugerindo ausência de efeito sobre a fertilidade durante o tratamento com crizanlizumabe.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações entre crizanlizumabe e outros medicamentos não foram investigadas em estudos específicos. Os anticorpos monoclonais não são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP450). Sendo assim, não se espera que os medicamentos que são substratos, inibidores ou indutores do CYP450 afetem a farmacocinética do crizanlizumabe. Em estudos clínicos, HU não tiveram efeito sobre a farmacocinética do crizanlizumabe nos pacientes. Não se espera qualquer efeito na exposição de medicamentos coadministrados com base nas vias metabólicas dos anticorpos monoclonais

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar este medicamento sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Não congelar e proteger da luz. Armazenar na embalagem original.

O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação.

Após preparo, a solução diluída para infusão deve ser administrada logo que possível.

Se não for administrada imediatamente, armazenar a solução preparada:

- **Em temperatura ambiente de até 25 °C por 4,5 horas, no máximo, do início da preparação até o término da infusão.**
- **Sob refrigeração em temperatura de 2 °C a 8 °C por 24 horas, no máximo, do início da preparação até o término da infusão. Isso inclui o armazenamento da solução diluída em temperatura de 2 °C a 8 °C e o tempo de aquecimento para a temperatura ambiente.**

Características do medicamento

Adakveo® é uma solução incolor a levemente amarelo-acastanhada. Não utilizar este medicamento se houver partículas presentes na solução.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

População-alvo geral

Pacientes com 16 anos de idade ou mais

A dose recomendada de Adakveo® é de 5 mg/kg administrada durante um período de 30 minutos por infusão intravenosa na semana 0, na semana 2 e em seguida, a cada 4 semanas.

Adakveo® pode ser administrado isoladamente ou com hidroxiureia (HU).

Se uma dose for perdida, Adakveo® deve ser administrado assim que possível.

- Se Adakveo® for administrado dentro de 2 semanas após a dose perdida, a administração deve prosseguir de acordo com o cronograma original do paciente.
- Se Adakveo® for administrado mais de 2 semanas após a dose perdida, a administração deve prosseguir a cada 4 semanas a partir de então.

Recomendações de manejo para reações relacionadas à infusão

A Tabela 5 resume as recomendações para o manejo de reações relacionadas à infusão (RRI; vide seção 5. Advertências e precauções e seção 9. Reações adversas).

Tabela 5 - Recomendações para o manejo de reações relacionadas à infusão

Gravidade da reação adversa a infusão	Recomendação de manejo
RRI leve a moderada	Interrompa temporariamente a infusão ou reduza a taxa de infusão. Iniciar tratamento sintomático* (por exemplo, paracetamol/acetaminofeno ou medicamento anti-inflamatório não esteroidal (AINE) e/ou anti-histamínico). Para infusões subsequentes, considere a pré-medicação e/ou taxa de infusão mais lenta.
RRI grave	Descontinuar o tratamento com Adakveo®. Instituir terapia apropriada*.

** Deve-se ter cuidado com corticosteroides em pacientes com doença falciforme, a menos que seja clinicamente indicado (por exemplo, tratamento de anafilaxia).*

Populações especiais

Insuficiência renal

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal (vide seção 3. Características farmacológicas).

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática (vide seção 3. Características farmacológicas).

Pacientes pediátricos abaixo de 16 anos de idade

A segurança e eficácia de Adakveo® em pacientes pediátricos com idade inferior a 16 anos não foram estabelecidas. Adakveo® não é recomendado nesta faixa etária.

Pacientes idosos (65 anos ou mais)

Não foram realizados estudos em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos.

Método de administração

Adakveo® deve ser administrado por um profissional de saúde. Adakveo® deve ser diluído antes da administração com cloreto de sódio 0,9% ou dextrose 5% e a dose deve ser calculada com base no peso corporal. A solução diluída de Adakveo® deve ser administrada através de um filtro estéril, não pirogênico de 0,2 micron, por infusão intravenosa (IV) durante um período de 30 minutos. O medicamento não deve ser administrado por meio de injeção intravenosa em bólus.

Instruções de uso

Instruções de uso e manuseio

Os frascos-ampola de Adakveo® 10 mg/mL solução para diluição para infusão são de uso único. Cada frasco-ampola de 10 mL contém 100 mg de crizanlizumabe.

Preparo da infusão

A solução diluída para infusão deve ser preparada por um profissional de saúde utilizando técnicas assépticas. A dose total e o volume necessário de Adakveo® dependem do peso corporal do paciente: administram-se 5 mg de crizanlizumabe por kg de peso corporal.

O volume de Adakveo® a ser utilizado para o preparo da infusão é calculado de acordo com a seguinte equação:

Figura 3 - Volume de Adakveo® necessário para uma única administração

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

1. Obter o número de frascos de Adakveo® necessários para administrar a dose prescrita e levá-los à temperatura ambiente (durante um máximo de 4 horas). É necessário um frasco-ampola para cada 10 mL de Adakveo® (vide Tabela 6).

Tabela 6 - Número de frascos-ampola necessários por peso corporal (kg)

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

- Inspeccionar visualmente os frascos-ampola.
 - A solução nos frascos-ampola deve ser límpida a opalescente. Não utilizar se houver partículas presentes na solução.
 - A solução deve ser incolor ou pode ter um ligeiro tom amarelo-acastanhado.
- Retirar um volume igual ao volume necessário de Adakveo[®] de uma bolsa de infusão de 100 mL contendo cloreto de sódio 0,9% ou dextrose 5% e descartar.
 - Não foram observadas incompatibilidades entre a solução diluída de Adakveo[®] e as bolsas de infusão de cloreto de polivinila (PVC), polietileno (PE) e polipropileno (PP).
- Retirar o volume necessário de Adakveo[®] dos frascos-ampola e injetar lentamente na bolsa de infusão previamente preparada.
 - A solução não deve ser misturada ou coadministrada com outros fármacos através do mesmo acesso intravenoso.
 - Manter o volume de Adakveo[®] adicionado à bolsa de infusão no intervalo de 10 mL a 96 mL.
- Misturar a solução diluída invertendo suavemente a bolsa de infusão. NÃO AGITAR.
- Descartar todo o Adakveo[®] não utilizado.

Administração

A solução diluída de Adakveo[®] deve ser administrada através de um filtro estéril, não pirogênico, de 0.2 micron, por infusão intravenosa durante um período de 30 minutos.

Não foram observadas incompatibilidades entre Adakveo[®] e os equipos de infusão de cloreto de polivinila (PVC), polietileno (PVC revestido com PE), poliuretano e membranas de filtro de polietersulfona (PES), poliamida (PA), polissulfona (PSU).

Após a administração de Adakveo[®], lavar o equipo com pelo menos 25 mL de cloreto de sódio 0,9% ou dextrose 5%.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Adakveo[®] foi avaliada em 404 pacientes com doença falciforme (qualquer genótipo incluindo HbSS, HbSC, Hbbeta0-talassemia e Hbbeta+-talassemia) em quatro estudos: o estudo pivotal CSEG101A2201 (SUSTAIN), um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 52 semanas (N = 66 com 5 mg/kg e N = 64 com 2,5 mg/kg), um estudo aberto de braço único de farmacocinética/farmacodinâmica e segurança CSEG101A2202 (N = 45 a 5 mg/kg e N = 12 a 7,5 mg/kg); um estudo de fase II, multicêntrico, aberto CSEG101B2201 grupo 1 (N=50 a 5 mg/kg) e um estudo de fase III, CSEG101A2301 (STAND), de 52 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (N=84 a 5 mg/kg e N=83 a 7,5 mg/kg).

Entre os 245 pacientes expostos à dose recomendada (5 mg/kg), a duração mediana (mín-máx) da exposição foi de 87,4 semanas (2 a 228 semanas). Cento e setenta e nove (179) dos 245 pacientes (73,1%) foram tratados em combinação com HU. O uso de Adakveo[®] em combinação com HU não resultou em quaisquer diferenças relevantes no perfil de segurança. As reações adversas ao medicamento mais frequentemente relatadas ($\geq 10\%$ dos pacientes) no grupo de Adakveo[®] 5 mg/kg foram náuseas, pirexia, dor e vômito.

Essas reações adversas, junto com diarreia, fadiga, tontura e prurido podem ser sinais e sintomas de uma reação relacionada à infusão quando observada durante/dentro de 24 horas após a infusão. A maioria das reações adversas ao medicamento foi leve a moderada (grau 1 a 2). Eventos graves (grau 3 e acima) foram observados em 16 (6,5%) pacientes, para dor (12 pacientes, [4,9%]), pirexia (2 pacientes, [0,8%]), diarreia, fadiga e reação relacionada à infusão (1 paciente para cada, [0,4%]). Descontinuações foram relatadas devido a reações adversas ao medicamento com Adakveo[®] 5 mg/kg em 2 pacientes (0,8%).

Resumo tabulado de reações adversas em estudos clínicos

As reações adversas ao medicamento em estudos clínicos (Tabela 7) são listadas por classe de órgãos e sistemas do MedDRA. Em cada classe de órgãos e sistemas, as reações adversas são classificadas de acordo com a frequência, com as reações mais comuns em primeiro lugar. Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente a cada reação adversa baseia-se na

seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muito rara ($< 1/10,000$)

Tabela 7 - Porcentagem de pacientes com reações adversas em estudos clínicos

Reações adversas	SUSTAIN+STAND Adakveo® 5 mg/kg N = 150 n(%)	SUSTAIN+STA ND Placebo N = 147 n(%)	Pool de segurança* Adakveo® 5 mg/kg N = 245 n(%)	Frequência** categoria
Distúrbios gastrointestinais				
Náusea	26 (17,3)	15 (10,2)	41 (16,7)	muito comum
Diarreia	14 (9,3)	9 (6,1)	23 (9,4)	comum
Vômitos	13 (8,7)	7 (4,8)	31 (12,7)	muito comum
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo				
Prurido***	12 (8,0)	9 (6,1)	22 (9,0)	comum
Distúrbios gerais e no local de administração				
Fadiga***	15 (10,0)	5 (3,4)	22 (9,0)	comum
Dor***	79 (52,6)	71 (48,3)	143 (58,3)	muito comum
Pirexia	29 (19,3)	26 (17,7)	56 (22,9)	muito comum
Reação no local da infusão***	3 (2,0)	3 (2,0)	7 (2,9)	comum
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos				
Reação relacionada à infusão	8 (5,3)	3 (2,0)	15 (6,1)	comum
Distúrbios do sistema nervoso				
Tontura	9 (6,0)	7 (4,8)	16 (6,5)	comum

*Pool de segurança (SUSTAIN + A2202 + STAND+ B2201 Grupo1) a 5 mg/kg
 **Frequência do grupo de segurança (SUSTAIN + A2202 + STAND+ B2201 Grupo1) a 5 mg/kg
 ***Os seguintes agrupamentos contêm os seguintes termos preferenciais MedDRA
Fadiga*:** fadiga, letargia
Reação no local de infusão*:** extravasamento no local de administração, extravasamento no local de infusão, dor no local de infusão, prurido no local de infusão, inchaço no local de infusão, reação no local de injeção
Dor*:** desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior, sensibilidade abdominal, artralgia, dor nas costas, dor no peito, dor de cabeça, dor torácica musculoesquelética, mialgia, dor no pescoço, dor orofaríngea, dor, dor nas extremidades.
Prurido*:** prurido anal, prurido de ouvido, prurido, prurido genital, prurido vulvovaginal

Descrição de reações adversas selecionadas

Imunogenicidade

Em estudos clínicos, anticorpos anti-crizanizumabe induzidos pelo tratamento foram temporariamente detectados em 1 paciente (SUSTAIN) entre os 245 (0,4%) que receberam 5mg/kg de Adakveo®.

Não houve evidência de alteração na farmacocinética ou no perfil de segurança com o desenvolvimento de anticorpos anti-crizanizumabe.

Reações relacionadas à infusão

Em estudos clínicos, foram notificadas reações adversas ao medicamento relacionadas com a infusão em 6,1% (15 de 245) pacientes tratados com Adakveo 5 mg/kg.

No geral, sinais/sintomas possivelmente relacionados com reações relacionadas à infusão (geralmente ocorrendo durante/dentro de 24 horas) foram relatados em 38,8% (95 de 245) pacientes tratados com crizanlizumabe (5 mg/kg) em comparação com 27,9% (41 de 147) pacientes tratados com placebo. Entre esses pacientes, as reações experimentadas por pelo menos 2% dos pacientes foram náuseas (16 pacientes, 6,5%), vômitos (8 pacientes, 3,3%) e fadiga (6 pacientes, 2,4%). Outros acontecimentos experimentados por $< 2\%$ dos pacientes foram tonturas, prurido, diarreia e pirexia. A

apresentação clínica destes acontecimentos foi ampla (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Reações relacionadas à infusão, apresentando sintomas de dor intensa em vários locais, ocorrendo durante/dentro de 24 horas após a infusão, ocorreram em estudos clínicos e no cenário pós-comercialização, a maioria ocorrendo durante a primeira e segunda infusões.

Em 245 pacientes tratados com crizanlizumabe em estudos clínicos na dose de 5 mg/kg, reações com eventos de dor ocorreram dentro de 24 horas em 58 (23,7%) pacientes, incluindo grau 3 em 6 pacientes (2,4%). Entre esses pacientes, as reações experimentadas por pelo menos 2% dos pacientes foram dor de cabeça (19 pacientes, 7,8%), dor nas extremidades (13 pacientes, 5,3%), dor nas costas (12 pacientes, 4,9%) e artralgia (9 pacientes, 3,7%). Outros eventos experimentados por <2% dos pacientes foram dor abdominal, dor abdominal superior, dor torácica, dor torácica musculoesquelética, mialgia, dor no pescoço, dor e dor orofaríngea. A duração média desde o início do evento até a resolução foi de 2 dias. O crizanlizumabe foi permanentemente descontinuado em 2 pacientes (0,8%) devido a uma reação relacionada à infusão que se manifestou como dor.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foi relatado nenhum caso de superdose em estudos clínicos

Medidas gerais de apoio e tratamento sintomático devem ser iniciados em casos de suspeita de superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068.1169

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

**USO RESTRITO A HOSPITAIS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/07/2023.

CDS 05.06.23

2023-PSB/GLC-1363-s

VPS3

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/03/2022	1423147227	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/09/2019	2234818/19-2	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	02/03/2020	NA	VP1	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 10 ML
							NA	VPS1	
06/07/2022	4389752227	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/07/2022	4389752227	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/07/2022	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP2	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 10 ML
							- Características farmacológicas - Advertências e precauções - Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS2	
05/07/2023	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/07/2023	NA	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/07/2023	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP3	10 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 10 ML
							- Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Reações adversas	VPS3	