

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Adakveo 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 10 mg crizanlizumab.

Ét hætteglas på 10 ml indeholder 100 mg crizanlizumab.

Crizanlizumab er et monoklonalt antistof, der fremstilles ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Farveløs til svagt brunlig-gul væske ved pH 6 og med en osmolaritet på 300 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Adakveo er indiceret til forebyggelse af recidiverende vaso-okklusive kriser (VOC'er) hos patienter med seglcellesygdom i alderen 16 år og derover. Det kan gives som en tillægsbehandling til hydroxyurea/hydroxycarbamid (HU/HC) eller som monoterapi hos patienter, for hvem HU/HC er uhensigtsmæssigt eller utilstrækkeligt.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør indledes af læger med erfaring i håndtering af seglcellesygdom.

Dosering

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis af crizanlizumab er 5 mg/kg administreret over et tidsrum på 30 minutter ved intravenøs infusion ved uge 0, uge 2 og hver 4. uge herefter.

Crizanlizumab kan gives alene eller sammen med HU/HC.

Forsinket eller forpassede doser

Hvis en dosis forpasses, bør behandlingen administreres så hurtigt som muligt.

- Hvis crizanlizumab administreres inden for 2 uger efter den forpassede dosis, bør dosering fortsættes i henhold til patientens oprindelige plan.
- Hvis crizanlizumab administreres mere end 2 uger efter den forpassede dosis, bør dosering fortsættes hver 4. uge herefter.

Håndtering af infusionsrelaterede reaktioner

Tabel 1 opsummerer anbefalingerne for håndtering af infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabel 1 Anbefalinger for håndtering af infusionsrelaterede reaktioner

Sværhedsgrad af bivirkninger	Anbefalet håndtering
Lette (Grad 1) til moderate (Grad 2) infusionsrelateret reaktioner	Afbryd eller reducer infusionshastigheden midlertidigt. Indled behandling af symptomer.* Overvej præ-medicinering og/eller langsommere infusionshastighed ved efterfølgende infusioner.
Svære ($\geq$ Grad 3) infusionsrelaterede reaktioner	Afbryd behandlingen med Adakveo. Indled behandling af symptomer.*
* F.eks. antipyretika, smertestillende og/eller antihistamin. Der skal udvises forsigtighed med kortikosteroider hos patienter med seglcellesygdom, medmindre det er klinisk indiceret (f.eks. behandling af anafylaksi).	

Særlige populationer

Ældre

Crizanlizumab er ikke undersøgt hos ældre patienter. Dosisjustering er ikke påkrævet, da crizanlizumabs farmakokinetik ikke påvirkes af alder hos voksne.

Nedsat nyrefunktion

På baggrund af de populationsfarmakokinetiske resultater er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion er for begrænsede til at kunne drage konklusioner for denne population.

Nedsat leverfunktion

Crizanlizumabs sikkerhed og virkning hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke klarlagt. Crizanlizumab er et monoklonalt antistof og elimineres via katabolisering (dvs. nedbrydning til peptider og aminosyrer), og en ændring i dosis forventes ikke at være nødvendig for patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Crizanlizumabs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til 16 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Det er ikke relevant at anvende crizanlizumab til spædbørn under 6 måneder til indikationen forebyggelse af reciderende vaso-okklusive kriser.

Administration

Adakveo bør fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 5 % før administration.

Den fortyndede opløsning skal administreres igennem et sterilt, ikke-pyrogent 0,2 mikron *in-line*-filter ved intravenøs infusion over et tidsrum på 30 minutter. Det må ikke administreres som intravenøs push- eller bolus-injektion.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
Overfølsomhed over for produkter med ovarieceller fra kinesiske hamster (CHO).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infusionsrelaterede reaktioner

I kliniske studier blev der observeret infusionsrelaterede reaktioner (defineret som at forekomme under infusion eller inden for 24 timer efter infusionen) hos 3 patienter (2,7 %), der blev behandlet med crizanlizumab 5 mg/kg (se pkt. 4.8).

Efter markedsføringen blev der rapporteret om tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner, herunder bivirkninger i form af stærke smerter, der varierede i sted, sværhedsgrad, og/eller natur i forhold til patientens udgangspunkt og som i flere tilfælde krævede indlæggelse. Størstedelen af disse infusionsrelaterede reaktioner forekom under infusion eller inden for få timer efter afslutning af første eller anden infusion. Der er imidlertid også rapporteret om tilfælde af stærke smerter ved senere infusioner trods tidligere veltolererede infusioner. Nogle patienter har også oplevet efterfølgende komplikationer såsom akut brystsyndrom og fedtemboli, specielt dem, der behandles med steroider.

Patienter bør monitoreres for og underrettes om tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner, hvilke kan omfatte smerter forskellige steder, hovedpine, feber, kulderystelser, kvalme, opkastning, diarré, træthed, svimmelhed, pruritus, urticaria, svedtendens, åndenød eller hvæsende vejrtrækning (se pkt. 4.8).

I tilfælde af en alvorlig infusionsrelateret reaktion, bør crizanlizumab seponeres og passende behandling iværksættes (se pkt. 4.2).

For anbefalinger til håndtering af lette eller moderate infusionsrelaterede reaktioner, se pkt. 4.2.

Der skal udvises forsigtighed med kortikosterioider hos patienter med seglcellesygdom, medmindre det er klinisk indiceret (f.eks. behandling af anafylaksi).

Interferens med laboratorietest: automatiserede trombocytællinger

Interferens med automatiserede trombocytællinger (sammenklumpning af trombocytter) er observeret hos patienter, der blev behandlet med crizanlizumab i kliniske studier, særligt ved brug af prøveglass indeholdende EDTA (ethylendiamintetraeddikesyre). Dette kan føre til ikke-evaluerbare eller falsk nedsatte trombocytter. Der er ingen tegn på, at crizanlizumab forårsager en reduktion i cirkulerende trombocytter eller har en pro-aggregerende effekt *in vivo*.

For at mindske potentialet for interferens med laboratorietest anbefales det at køre testen så hurtigt som muligt (inden for 4 timer efter blodprøvetagning) eller at benytte citrat-glas. Om nødvendigt kan trombocytter estimeres via udstrygning af perifert blod.

Hjælpstof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner mellem crizanlizumab og andre lægemidler er ikke blevet undersøgt i dedikerede studier.

Monoklonale antistoffer metaboliseres ikke via cytochrom P450 (CYP450)-enzymer. Derfor forventes lægemidler, som er CYP450-substrater, -hæmmere eller -induktorer, ikke at påvirke crizanlizumabs farmakokinetik. I kliniske studier havde HU/HC ingen indvirkning på farmakokinetikken af crizanlizumab hos patienter.

På baggrund af monoklonale antistoffers metaboliseringsveje forventes der ingen indvirkning på eksponeringen for samtidigt administrerede lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Adakveo til gravide kvinder. Baseret på data fra dyreforsøg, kan crizanlizumab potentielt forårsage fosterdød, hvis det anvendes til en gravid kvinde (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør anvendelse af Adakveo undgås under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

For at fastlægge virkninger hos gravide kvinder, anmodes sundhedspersoner om at indberette alle graviditetstilfælde og komplikationer under graviditet (fra 105 dage før den sidste menstruation og frem) til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen (se indlægssedlen) for at tillade overvågning af disse patienter gennem et svangerskabsmonitoreringsprogram (*PRenancy outcomes Intensive Monitoring programme* (PRIM)). Yderligere bør alle bivirkninger under graviditeten indberettes via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.](#)

Amning

Det er ukendt, om crizanlizumab udskilles i human mælk efter administration af Adakveo. Der foreligger ingen data om indvirkningen af crizanlizumab på det ammede nyfødte barn/spædbarn eller på mælkeproduktionen.

Da mange lægemidler, herunder antistoffer, kan udskilles i human mælk, kan en risiko for den nyfødte/spædbarnet ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre, eller behandling med Adakveo seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende Adakveos påvirkning af fertilitet hos mennesker. Tilgængelige non-kliniske data tyder ikke på en påvirkning af fertiliteten under behandling med crizanlizumab (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Adakveo kan muligvis i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed, træthed og døsighed kan forekomme efter administration af crizanlizumab.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger (≥ 10 % af patienterne) i Adakveo 5 mg/kg-gruppen var artralgi, kvalme, rygsmerter, pyreksi og abdominalsmerter. Disse bivirkninger, sammen med myalgi, muskuloskeletale brystsmarter og diarré, kan være tegn og symptomer på en infusionsrelateret reaktion, hvis de observeres under infusion eller inden for 24 timer efter en infusion (se pkt. 4.4). Svære bivirkninger blev observeret for pyreksi og artralgi (hver 0,9 %). Der blev rapporteret bivirkninger i form af stærke smerter som en del af de infusionsrelaterede reaktioner efter markedsføring.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Tabel 2 angiver bivirkninger baseret på sammenlagte data fra to studier: det pivotale studie SUSTAIN, og et enkeltarmet, åbent farmakokinetik/farmakodynamik og sikkerhedsstudie. Brug af crizanlizumab i kombination med HU/HC resulterede ikke i nogen betydningsfulde forskelle i sikkerhedsprofilen. Bivirkninger rapporteret efter markedsføring er opstillet i tabel 2.

Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne inddelt efter hyppighed med de hyppigste bivirkninger først. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Derudover er den tilsvarende hyppighedskategori for hver bivirkning baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data).

Tabel 2 Bivirkninger fra kliniske studier og bivirkningsovervågning efter markedsføring

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Orofaryngeale smerter
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme, abdominalsmerter*
	Almindelig	Diarré, opkastning
Hud og subkutane væv	Almindelig	Pruritus*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi, rygsmerter
	Almindelig	Myalgi, muskuloskeletale brystsmarter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi
	Almindelig	Reaktion på infusionsstedet*
	Ikke kendt	Smerter [#]
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Infusionsrelateret reaktion
*Følgende grupperinger indeholder følgende foretrukne termer i henhold til MedDRA: - Abdominalsmerter: abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter, abdominalt ubehag og abdominal ømhed - Pruritus: pruritus og vulvovaginal pruritus - Reaktion på infusionsstedet: ekstravasation på infusionsstedet, smerter på infusionsstedet og hævelse på infusionsstedet		
[#] Smerter forskellige steder, der forekommer under infusion eller inden for 24 timer efter infusionen (f.eks. mulig infusionsrelateret reaktion). Dette inkluderer, men er ikke begrænset til abdominalsmerter, artralgi, rygsmerter, knoglesmerter, brystsmarter, generelle kropssmerter, hovedpine, muskelpasmer, muskuloskeletale smerter, myalgi, smerter i ekstremiteter. Se pkt. 4.4.		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunogenicitet

I kliniske studier blev behandlingsinducerede anti-crizanlizumab-antistoffer forbigående påvist hos 1 patient (0,9 %) ud af de 111 patienter, der fik Adakveo 5 mg/kg.

Der var ingen tegn på ændret farmakokinetik eller på en ændret sikkerhedsprofil i forbindelse med udvikling af anti-crizanlizumab-antistoffer.

Pædiatrisk population

Hyppighed, type og sværhedsgrad af bivirkninger hos patienter mellem 16 og 17 år forventes at være de samme som hos voksne. Crizanlizumabs sikkerhed er blevet vurderet hos 3 patienter i alderen <18 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret nogen tilfælde af overdosering i kliniske studier.

I tilfælde af formodet overdosering bør der initieres generelle understøttende tiltag og symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre hæmatologiske midler, ATC-kode: B06AX01

Virkningsmekanisme

Crizanlizumab er et selektivt humaniseret IgG2 kappa-monoklonalt antistof (mAb), der binder sig til P-selectin med høj affinitet og blokerer interaktionen med dets ligander, herunder P-selectin-glycoproteinligand 1. Crizanlizumab kan også opløse det allerede dannede P-selectin/PSGL-1-komplex. P-selectin er et adhæsionsmolekyle udtrykt på aktiverede endotelceller og trombocytter. Det spiller en afgørende rolle i den indledende rekruttering af leukocytter og aggregeringen af trombocytter på stedet med vaskulær skade under inflammation. I den kroniske proinflammatoriske tilstand associeret med seglcellesygdom er P-selectin overudtrykt, og cirkulerende blodceller og endotelet aktiveres og bliver hyper-adhæsive. P-selectin-medieret multicellulær adhæsion er en nøglefaktor i patogenesen af vaso-okklusion og vaso-okklusive kriser (VOC). Hos patienter med seglcellesygdom ses der et forhøjet niveau af P-selectin.

Det er påvist, at binding af P-selectin til overfladen af det aktiverede endotel og trombocytter effektivt blokerer interaktioner mellem endotelceller, trombocytter, røde blodceller og leukocytter, hvorved vaso-okklusion forhindres.

Farmakodynamisk virkning

Under kliniske studier resulterede behandling med crizanlizumab 5 mg/kg i en dosisafhængig, øjeblikkelig og vedvarende hæmning af P-selectin (målt *ex vivo*) hos patienter med seglcellesygdom.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af crizanlizumab, med eller uden HU/HC, blev vurderet i det pivotale studie SUSTAIN, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, klinisk multicenterstudie af 52 ugers varighed hos patienter med seglcellesygdom med vaso-okklusive kriser (VOC'er) i anamnesen.

I dette studie blev VOC'er defineret som dem, der førte til et lægebesøg, hvor alle akutte episoder med smerter uden anden årsag end en vaso-okklusiv hændelse, der krævede et lægebesøg og behandling med orale eller parenterale opioider eller parenterale non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Akut thoraxsyndrom, hepatisk sekvstrering, splenisk sekvstrering og priapisme (der kræver et lægebesøg) blev pr. definition også betragtet som VOC'er.

I alt 198 patienter med seglcellesygdom i alderen 16 til 63 år (inklusive, middelalder 30,1±10,3 år) med enhver seglcellesygdom-genotype (herunder HbSS [71,2 %], HbSC [16,2 %], HbSbeta0-talassæmi [6,1 %], HbSbeta+-talassæmi [5,1 %] og andre [1,5 %]) og mellem 2 og 10 VOC'er i de forudgående 12 måneder (62,6 % og 37,4 % af patienterne havde henholdsvis 2-4 eller 5-10 VOC'er) blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til Adakveo 5 mg/kg, Adakveo 2,5 mg/kg eller placebo. Størstedelen af patienterne var sorte eller afroamerikanske (91,9 %). Patienterne fik Adakveo med (62,1 %) eller uden (37,9 %) HU/HC. Randomisering var stratificeret efter patienter, der allerede fik HU/HC (ja/nej), og efter antal VOC'er i de forudgående 12 måneder (2 til 4, 5 til 10). Det var tilladt for patienterne at tage smertestillende lægemidler (dvs. paracetamol, NSAID'er og opioider) og at få lejlighedsvis transfusioner på "efter behov"-basis. Patienter der deltog i et kronisk transfusionsprogram (planlagt række af transfusioner med profylaktisk formål) blev ekskluderet fra studiet.

Behandling med Adakveo 5 mg/kg resulterede i en 45,3 % lavere medianværdi af den årlige rate af VOC'er sammenlignet med placebo (Hodges-Lehmann, medianværdi af absolut forskel på -1,01 sammenlignet med placebo, 95 % CI [-2,00, 0,00]), hvilket var statistisk signifikant (p=0,010). Medianværdien af de årlige rater af ukomplicerede VOC'er (enhver VOC som defineret ovenfor, bortset fra akut thoraxsyndrom, hepatisk sekvstrering, splenisk sekvstrering eller priapisme) og indlæggelsesdage var henholdsvis 62,9 % og 41,8 % lavere i Adakveo 5 mg/kg-gruppen end i placebogruppen. De VOC'er, der opstod under studiet, blev vurderet af en uafhængig evalueringskomite.

Primære virkningsresultater af det pivotale SUSTAIN-studie er opsummeret i tabel 3 og 4.

Tabel 3 Resultater fra det kliniske studie SUSTAIN ved seglcellesygdom

Hændelse	Adakveo 5 mg/kg (N=67) (standard median)	Placebo (N=65) (standard median)	Ændring versus placebo	Hodges-Lehmann medianforskel (95 % CI)	p-værdi (Wilcoxon rank sum)
Primært endepunkt Årlig rate af VOC'er	1,63	2,98	-45,3 %	-1,01 (-2,00; 0,00)	0,010
Sekundære endepunkter					
Årlig rate af indlæggelsesdage	4,00	6,87	-41,8 %	0,00 (-4,36; 0,00)	0,450
Årlig rate af ukomplicerede VOC'er	1,08	2,91	-62,9 %	-1,00 (-1,98; 0,00)	-
Det primære endepunkt (årlig rate af VOC'er, der førte til lægebesøg) og vigtigste sekundære endepunkter (årlig rate af indlæggelsesdage) var de eneste, der blev testet formelt for statistisk signifikans i henhold til protokol.					

Den kliniske effekt, som blev demonstreret i den primære effektanalyse, blev understøttet af flere supplerede analyser, herunder en negativ binomial regression på investigatorvurderinger med en konservativ metode til at håndtere manglende data på grund af tidlig seponering af behandling på baggrund af resultater i placebogruppen (RR=0,74, 95 % CI=0,52, 1,06).

I Adakveo 5 mg/kg-gruppen blev der observeret klinisk signifikante reduktioner i den årlige rate af VOC'er på tværs af vigtige subgrupper (brug af HU/HC, 2-4 eller 5-10 VOC'er i de foregående 12 måneder og HbSS- eller non-HbSS-genotype; se tabel 4).

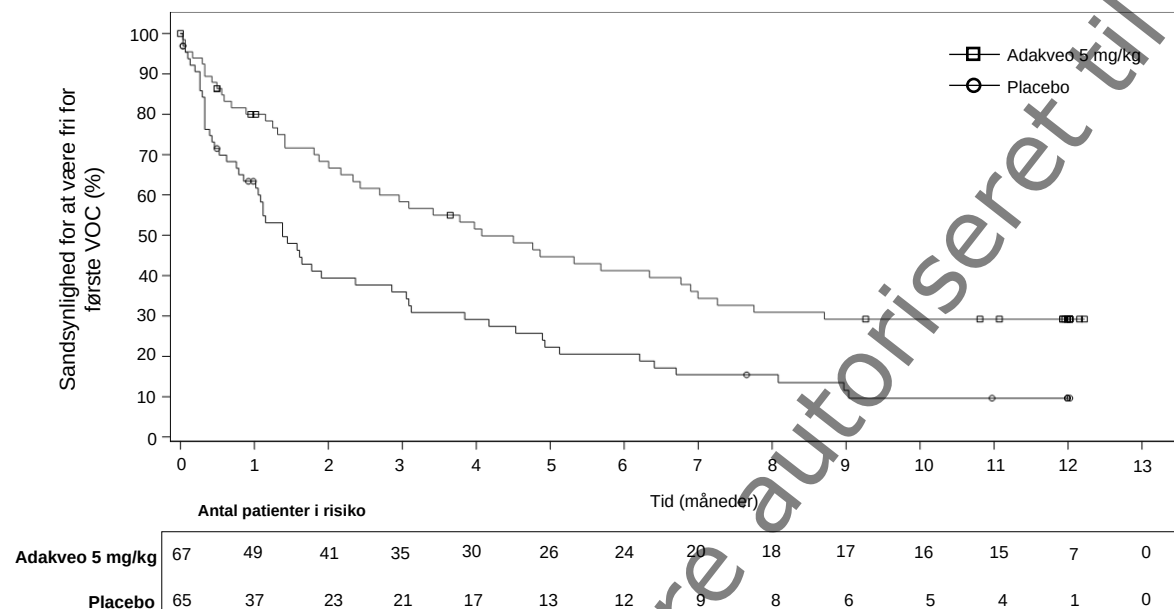
Tabel 4 Årlig rate af VOC'er hos patienter – subgruppeanalyser

Subgruppe		Adakveo 5 mg/kg (N=67) (standard median)	Placebo (N=65) (standard median)	Ændring versus placebo	Hodges-Lehmann medianforskel (95 % CI)
Brug af HU/HC	Ja	n=42 2,43	n=40 3,58	-32,1 %	-1,01 (-2,44; 0,00)
	Nej	n=25 1,00	n=25 2,00	-50,0 %	-1,02 (-2,00; 0,00)
Antal VOC'er i de forudgående 12 måneder	2-4 VOC'er	n=42 1,14	n=41 2,00	-43,0 %	-0,05 (-1,56; 0,01)
	5-10 VOC'er	n=25 1,97	n=24 5,32	-63,0 %	-2,74 (-5,00; -0,83)
Seglcellesygdom-genotyper, herunder HbSC	HbSS	n=47 1,97	n=47 3,01	-34,6 %	-1,01 (-2,18; 0,00)
	Non-HbSS	n=20 0,99	n=18 2,00	-50,5 %	-1,01 (-2,01; 0,00)

Der blev observeret en over dobbelt så stor stigning i andelen af patienter uden VOC'er og som gennemførte studiet i Adakveo 5 mg/kg-gruppen sammenlignet med placebo (22 % versus 8 %; odds ratio [95 % CI]: 3,57 [1,20; 10,63]). En lignende forskel blev også observeret på tværs af vigtige subgrupper (brug af HU/HC, genotype).

Behandling med Adakveo 5 mg/kg var også forbundet med en tre gange længere Kaplan-Meier-estimeret mediantid til første VOC sammenlignet med placebo (4,07 *versus* 1,38 måneder; HR=0,495, 95 % CI: 0,331; 0,741) (figur 1) og en dobbelt så lang mediantid fra randomisering til anden VOC sammenlignet med placebo (10,32 *versus* 5,09 måneder; HR=0,534, 95 % CI: 0,329; 0,866).

Figur 1 Kaplan-Meier-kurve over tiden til første VOC



Pædiatrisk population

Virksomheden af crizanlizumab hos patienter mellem 16 og 17 år forventes at være den samme som hos voksne. Tre patienter (2,7 %) under 18 år er blevet behandlet med crizanlizumab 5 mg/kg i kliniske studier.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Adakveo i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af seglcellesygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Godkendelse under betingede omstændigheder

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Hos patienter med seglcellesygdom var mediantiden til at nå den maksimale serumkoncentration af crizanlizumab ($T_{\max}$) 1,92 timer ved *steady state* efter intravenøs administration af 5 mg/kg over et tidsrum på 30 minutter.

Fordeling

Fordelingen af crizanlizumab er som typisk for endogene humane antistoffer i de vaskulære og ekstracellulære rum. Fordelingsvolumenet (V_z) var 4,26 liter efter en enkelt intravenøs infusion af crizanlizumab på 5 mg/kg hos raske frivillige.

Biotransformation

Antistoffer elimineres primært ved proteolyse via lysosomale enzymer i leveren, hvor de nedbrydes til små peptider og aminosyrer.

Elimination

Hos raske frivillige var den gennemsnitlige terminale eliminationshalveringstid ($T_{1/2}$) 10,6 dage, og den gennemsnitlige clearance var 11,7 ml/t ved et dosisniveau af crizanlizumab på 5 mg/kg. Hos patienter med seglcellesygdom var den gennemsnitlige eliminering ($T_{1/2}$) under doseringsintervallet 11,2 dage.

Linearitet/non-linearitet

Eksposeringen for crizanlizumab (middelværdi af $C_{\max}$, AUC_{last} eller AUC_{inf}) steg på en ikke-lineær måde over dosisintervallet 0,2 til 8 mg/kg hos raske frivillige.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

I en farmakokinetisk populationsanalyse hos patienter med eGFR i intervallet fra 35 til 202 ml/min/1,73 m² blev der ikke fundet nogen klinisk vigtige forskelle i farmakokinetikken af crizanlizumab mellem patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion og patienter med normal nyrefunktion. Mængden af data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion er for begrænset til at konkludere noget vedrørende denne population (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Crizanlizumabs sikkerhed og virkning hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke klarlagt. Crizanlizumab er et monoklonalt antistof og elimineres via katabolisering (dvs. nedbrydning til peptider og aminosyrer), og en ændring i dosis forventes ikke at være påkrævet for patienter med nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Farmakokinetik hos pædiatriske patienter under 16 år er ikke undersøgt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, vævskrydsreaktivitet og toksicitet efter gentagne doser.

I det 26-ugers toksicitetsstudie med gentagne doser var administration af crizanlizumab til cynomolgusaber i dosisniveauer på op til 50 mg/kg pr. dosis én gang hver 4. uge (mindst 13,5 gange den kliniske eksponering hos mennesker baseret på AUC hos patienter med seglcellesygdom ved 5 mg/kg én gang hver 4. uge) generelt veltolereret. Der var ingen primære crizanlizumab-relaterede fund i forbindelse med nogen af de evaluerede endepunkter. Ved 50 mg/kg blev der hos 2 ud af 10 dyr observeret minimal til moderat betændelse i karrene i flere væv, der blev anset for at være en antigen-antistof-kompleks-reaktion (primat-antihumant antistof). Der var ét dødsfald, som skyldtes aspiration af maveindhold efter en peri-infusionsreaktion, som var medieret af anti-lægemiddel-antistof-afhængig overfølsomhed.

Farmakologiske virkninger af crizanlizumab på hæmodynamiske og elektrokardiografiske parametre hos cynomolgusaben blev evalueret i det 26-ugers toksicitetsstudie med gentagne doser.

Respirationsfrekvens og neurologiske parametre blev også vurderet. Der var ingen crizanlizumab-relaterede virkninger på arterielt blodtryk eller på hjerterefleks, PR-, RR-, QRS-, QT- og hjertereflekskorregeret QT (QTc)-intervaller på elektrokardiogrammerne (EKG). Der blev ikke observeret nogen rytmeanomalier eller kvalitative forandringer under den kvalitative EKG-vurdering. Der var ingen crizanlizumab-relaterede virkninger på respirationsfrekvens eller nogen af de evaluerede neurologiske parametre.

Der er ikke udført formelle studier af karcinogenicitet, genotoksicitet og juvenil toksicitet med crizanlizumab.

I et 26 ugers toksicitetsstudie med gentagne doser fik cynomolgusaber administreret crizanlizumab én gang hver 4. uge i doser op til 50 mg/kg (mindst 13,5 gange den kliniske eksponering hos mennesker baseret på AUC hos patienter med seglcellesygdom ved 5 mg/kg én gang hver 4. uge). Der var ingen bivirkninger ved crizanlizumab på reproduktionsorganerne hos hanner og hunner.

I et udbyggende præ- og postnalt udviklingsstudie hos cynomolgusaber fik drægtige dyr crizanlizumab intravenøst én gang hver 2. uge under organogenesen i doser på 10 og 50 mg/kg (ca. 2,8 og 16 gange den kliniske eksponering hos mennesker baseret på AUC hos patienter med seglcellesygdom med henholdsvis dosis på 5 mg/kg én gang hver 4. uge). Der blev ikke observeret maternel toksicitet. Der var en øgning af føtalt tab (aborter eller dødfødsler) ved begge doser, og dette var størst i det tredje trimester. Årsagen til de føtale tab hos aber kendes ikke, men kan skyldes udviklingen af anti-lægemiddel-antistoffer mod crizanlizumab. Der var ingen virkninger på vækst og udvikling hos spæde abeunger i 6 måneder efter fødslen, som kunne tilskrives crizanlizumab.

Der blev observeret målbare serumkoncentrationer af crizanlizumab hos de spæde abeunger på dag 28 efter fødslen, hvilket bekræfter, at crizanlizumab, som andre IgG-antistoffer, krydser placentabarrieren.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Saccharose
Natriumcitrat (E331)
Citronsyre (E330)
Polysorbat 80 (E433)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

2 år

Fortyndet opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning, fra påbegyndelse af klargøring af den fortyndede opløsning til infusion til endt infusion, er dokumenteret i op til 8 timer ved stuetemperatur (op til 25°C) og ved 2°C til 8°C i op til 24 timer samlet set.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør den fortyndede opløsning til infusion anvendes med det samme. Hvis infusionsvæsken ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser før anvendelse brugerens eget ansvar og må normalt ikke overstige 24 timer ved 2°C til 8°C, inklusive 4,5 timer ved stuetemperatur (op til 25°C), fra påbegyndelse af klargøring til afslutning af infusion, medmindre fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning i et type I hætteglas af glas med en overtrukket chlorbutylgummiprop forseglet med en aluminiumshætte med et vipbart plastiklåg, der indeholder 100 mg crizanlizumab.

Pakning med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Adakveo hætteglas er kun til engangsbrug.

Klargøring af infusionen

Den fortyndede opløsning til infusion skal klargøres af sundhedspersonalet ved brug af aseptiske teknikker.

Den samlede dosis og påkrævede volumen af Adakveo afhænger af patientens legemsvægt; der administreres 5 mg crizanlizumab pr. kg legemsvægt.

Volumenet, der skal bruges til klargøring af infusionen, beregnes ved hjælp af følgende formel:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Patients legemsvægt (kg)} \times \text{ordineret dosis [5 mg/kg]}}{\text{Koncentration af Adakveo [10 mg/ml]}}$$

1. Hent det antal hætteglas, der kræves for at give den ordinerede dosis, og lad dem opnå stuetemperatur (der må maksimalt gå 4 timer). Der skal bruges ét hætteglas for hver 10 ml af Adakveo (se nedenstående tabel).

Legemsvægt (kg)	Dosis (mg)	Volumen (ml)	Hætteglas (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Kontroller visuelt hætteglassene.
 - Opløsningen i hætteglassene bør være klar til opaliserende. Brug ikke hætteglasset, hvis der er partikler i opløsningen.
 - Opløsningen bør være farveløs eller kan have et svagt brunliggult skær.
3. Udtag et volumen, der er lig med det påkrævede volumen af Adakveo, fra en 100 ml infusionspose, som indeholder enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 5 %, og kasser dette.
 - Der er ikke set uforeneligheder mellem den fortyndede Adakveo-opløsning og infusionsposer fremstillet af polyvinylchlorid (PVC), polyethylen (PE) og polypropylen (PP).
4. Udtag det nødvendige volumen af Adakveo fra hætteglassene, og injicer det langsomt i den tidligere klargjorte infusionspose.
 - Opløsningen må ikke blandes med eller administreres samtidigt med andre lægemidler gennem det samme intravenøse kateter.
 - Hold volumen af Adakveo, som overføres til infusionsposen, i området 10 ml til 96 ml for at opnå en endelig koncentration i infusionsposen inden for 1 mg/ml til 9,6 mg/ml.
5. Bland den fortyndede opløsning ved forsigtigt at vende infusionsposen. OMRYST DEN IKKE.

Administration

Den fortyndede Adakveo-opløsning skal administreres igennem et sterilt, ikke-pyrogen 0,2 mikron *in-line*-filter via intravenøs infusion over et tidsrum på 30 minutter. Der er ikke set uforeneligheder mellem Adakveo og infusionssæt fremstillet af PVC, PE-foret PVC, polyurethan og *in-line*-filtermembraner fremstillet af polyethersulfon (PES), polyamid (PA) eller polysulfon (PSU).

Gennemskyl kateteret med mindst 25 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 5 % efter administration af Adakveo.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1476/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. oktober 2020
Dato for seneste fornyelse: 12. august 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
Schweiz

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Østrig

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Med henblik på at undersøge virkningen og sikkerheden af crizanlizumab skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af den primære analyse af et fase III-CSEG101A2301-studie af crizanlizumab med eller uden hydroxyurea/hydroxycarbamid hos unge og voksne patienter med seglcellesygdom med vaso-okklusive kriser.	Primær analyse i rapport over klinisk studie: december 2025
Med henblik på at undersøge farmakokinetikken, farmakodynamikken og sikkerheden af crizanlizumab skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af den primære analyse af fase II-CSEG101A2202-studie af crizanlizumab med eller uden hydroxyurea/hydroxycarbamid hos patienter med seglcellesygdom med vaso-okklusive kriser.	Klinisk studie rapport: december 2025

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Adakveo 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
crizanlizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 100 mg crizanlizumab.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: saccharose, natriumcitrat (E331), citronsyre (E330), polysorbat 80 (E433), vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas
100 mg/10 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.
Til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1476/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Adakveo 10 mg/ml sterilt koncentrat
crizanlizumab
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg/10 ml

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Adakveo 10 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning crizanlizumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får behandling med dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får behandling med Adakveo
3. Sådan gives Adakveo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Adakveo er

Adakveo indeholder det aktive stof crizanlizumab, som tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes monoclonale antistoffer (mAb'er).

Anvendelse

Adakveo anvendes til at forebygge tilbagevendende smertefulde kriser, der forekommer hos patienter med seglcellesygdom i alderen 16 år og derover. Adakveo kan gives i kombination med hydroxyurea/hydroxycarbamid, men det kan også bruges alene.

Seglcellesygdom er en medfødt blodsygdom. Den bevirker, at de angrebne røde blodlegemer bliver seglformede og har svært ved at komme igennem små blodkar. Yderligere, ved seglcellesygdom, er blodkarrene beskadigede og bliver klæbrige på grund af en igangværende kronisk inflammation (betændelse). Dette medfører, at blodlegemer klæber til blodkarrene, hvilket forårsager akutte episoder med smerter og organskade.

Virkning

Patienter med seglcellesygdom har et højere niveau af et protein, der kaldes P-selectin. Adakveo binder sig til P-selectin. Dette skulle stoppe blodlegemerne med at klæbe til karvæggene og hjælpe med at forebygge smertefulde kriser.

Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål til, hvordan Adakveo virker, eller hvorfor dette lægemiddel er blevet ordineret til dig.

2. Det skal du vide, før du får behandling med Adakveo

Du må ikke få Adakveo

- hvis du er allergisk over for crizanlizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Adakveo (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Infusionsrelaterede reaktioner

Lægemidler af denne type (der kaldes monoklonale antistoffer) gives i en blodåre (intravenøst) som en infusion. De kan forårsage uønskede reaktioner (bivirkninger), når de kommer ind i din krop. Sådanne reaktioner kan opstå under infusionen eller inden for 24 timer efter en infusion.

Fortæl det omgående til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever nogle af følgende symptomer under infusionen eller inden for 24 timer efter infusionen, da disse kan være tegn på en infusionsrelateret reaktion:

- Smerter forskellige steder, hovedpine, feber, kulderystelser eller skælven, kvalme, opkastning, diarré, træthed, svimmelhed, kløe, nældefeber, svedtendens, åndenød eller hvæsende vejrtrækning. Se også punkt 4 "Bivirkninger".

Lægen eller sygeplejersken kan overvåge dig for at holde øje med tegn og symptomer på sådanne infusionsrelaterede reaktioner.

Hvis du oplever en infusionsrelateret reaktion, kan det være nødvendigt at stoppe Adakveo-infusionen eller foretage infusionen langsommere. Det kan være, at du får yderligere medicin til at behandle symptomerne på infusionsrelaterede reaktioner. Dine næste infusioner med Adakveo bliver måske også givet langsommere og/eller med medicin for at mindske risikoen for en infusionsrelateret reaktion.

Blodprøver under behandling med Adakveo

Hvis du skal have taget blodprøver, så fortæl lægen eller sygeplejersken, at du får behandling med Adakveo. Dette er vigtigt, fordi denne behandling kan påvirke en laboratorieanalysemethode, der benyttes til at måle antallet af blodplader i blodet.

Børn og unge

Adakveo bør ikke anvendes til børn eller unge under 16 år.

Brug af anden medicin sammen med Adakveo

Fortæl altid lægen eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Graviditet og amning

Adakveo er ikke undersøgt hos gravide kvinder, og derfor er der begrænset information om sikkerheden ved Adakveo hos gravide kvinder.

Hvis du er gravid, eller er en kvinde der kan blive gravid og som ikke anvender sikker prævention, så anbefales det ikke at bruge Adakveo.

Det vides ikke, om Adakveo eller de enkelte indholdsstoffer i lægemidlet går over i modermælken.

Hvis du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får behandling med dette lægemiddel. Lægen vil tale med dig om den/de mulige risiko/risici ved Adakveo under graviditet eller amning.

Trafik-og arbejdssikkerhed

Adakveo kan muligvis i mindre grad påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis du oplever træthed, sløvhed eller svimmelhed, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil du får det bedre.

Adakveo indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan gives Adakveo

Du vil få Adakveo af en læge eller sygeplejerske.

Hvis du har spørgsmål til, hvordan Adakveo gives, så spørg den læge eller sygeplejerske, der giver dig infusionen.

Lægen vil fortælle dig, hvornår du vil få infusionerne, og hvornår du skal komme til opfølgende konsultationer.

Så meget Adakveo vil du få

Den anbefalede dosis er 5 mg pr. kilo legemsvægt. Du vil få den første infusion i uge 0 og den anden infusion to uger senere (uge 2). Herefter vil du få en infusion hver 4. uge.

Sådan gives infusionen

Adakveo gives i en blodåre (intravenøst) som en infusion over et tidsrum på 30 minutter.

Adakveo kan gives alene eller sammen med hydroxyurea/hydroxycarbamid.

Så længe varer behandlingen med Adakveo

Du bør tale med lægen om, hvor længe du skal have behandling. Lægen vil regelmæssigt overvåge din tilstand for at kontrollere, at behandlingen har den ønskede virkning.

Hvis du har glemt en Adakveo-infusion

Det er meget vigtigt, at du får alle dine infusioner. Hvis du glemmer en aftale til en infusion, skal du kontakte lægen så hurtigt som muligt for at få en ny tid.

Hvis du holder op med behandling med Adakveo

Du må ikke stoppe behandlingen med Adakveo, medmindre lægen siger, at du kan.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige

Fortæl det omgående til lægen eller sygeplejersken, der giver dig infusionen, hvis du udvikler nogle af følgende symptomer under infusionen eller inden for 24 timer efter infusionen:

- smerter forskellige steder, hovedpine, feber, kulderystelser eller skælven, kvalme, opkastning, diarré, træthed, svimmelhed, kløe, nældefeber, svedtendens, åndenød eller hvæsende vejrtrækning.

Disse symptomer kan være tegn på en infusionsrelaterede reaktion, som er en almindelig bivirkning (dette betyder, at den kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger omfatter de nedenfor anførte. Hvis disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- ledsmerter (artralgi)
- kvalme
- rygsmerter
- feber
- nedre eller øvre mavesmerter, følelse af ømhed i maven og ubehag i maven

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- diarré
- kløe (herunder kløe i vagina/kønslæber)
- opkastning
- muskelsmerter (myalgi)
- smerter i musklerne eller knoglerne i brystet (muskuloskeletale brystsmerter)
- ondt i halsen (orofaryngeale smerter)
- rødme eller hævelse og smerter på infusionsstedet.

Ikke kendt (hyppighed kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data)

- smerter af varierende styrke (lette, moderate eller svære), der forekommer forskellige steder under infusionen eller inden for 24 timer efter infusionen, hvilket kan være tegn på en infusionsrelateret reaktion.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den ydre karton og etiketten efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys. Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Infusionsopløsninger bør anvendes straks efter fortynding.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Adakveo indeholder:

- Aktivt stof: crizanlizumab. Hvert 10 ml hætteglas indeholder 100 mg crizanlizumab.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, natriumcitrat (E331), citronsyre (E330), polysorbit 80 (E433) og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Adakveo koncentrat til infusionsvæske, opløsning er en farveløs til svagt brunliggul væske.

Adakveo fås i pakninger med 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

Adakveo hætteglas er kun til engangsbrug.

Klargøring af infusionen

Den fortyndede opløsning til infusion skal klargøres af sundhedspersonale ved brug af aseptiske teknikker.

Den totale dosis og påkrævede volumen af Adakveo afhænger af patientens legemsvægt; der administreres 5 mg crizanlizumab pr. kg legemsvægt.

Volumenet, der skal bruges til klargøring af infusionen, beregnes ved hjælp af følgende formel:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Patients legemsvægt (kg)} \times \text{ordineret dosis [5 mg/kg]}}{\text{Koncentration af Adakveo [10 mg/ml]}}$$

1. Hent det antal hætteglas, der kræves for at give den ordinerede dosis, og lad dem opnå stuetemperatur (der må maksimalt gå 4 timer). Der skal bruges ét hætteglas for hver 10 ml af Adakveo (se nedenstående tabel).

Legemsvægt (kg)	Dosis (mg)	Volumen (ml)	Hætteglas (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Kontroller visuelt hætteglassene.
 - Opløsningen i hætteglassene skal være klar til opaliserende. Anvend ikke hætteglasset, hvis der er partikler i opløsningen.
 - Opløsningen skal være farveløs eller kan have et svagt brunliggult skær.
3. Udtag et volumen, der er lig med det påkrævede volumen af Adakveo, fra en 100 ml infusionspose, som indeholder enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 5 %, og kassér dette.
 - Der er ikke set uforeneligheder mellem den fortyndede Adakveo-opløsning og infusionsposer fremstillet af polyvinylchlorid (PVC), polyethylen (PE) og polypropylen (PP).
4. Udtag det nødvendige volumen af Adakveo fra hætteglassene, og injicér det langsomt i den tidligere klargjorte infusionspose.
 - Opløsningen må ikke blandes med eller administreres samtidigt med andre lægemidler gennem det samme intravenøse kateter.
 - Hold volumen af Adakveo, som overføres til infusionsposen, i området 10 ml til 96 ml for at opnå en endelig koncentration i infusionsposen inden for 1 mg/ml til 9,6 mg/ml.
5. Bland den fortyndede opløsning ved forsigtigt at vende infusionsposen op og ned. OMRYST DEN IKKE.

Opbevaring af den fortyndede opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning, fra påbegyndelse af klargøring af den fortyndede opløsning til infusion til endt infusion, er dokumenteret i op til 8 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C) og ved 2 °C til 8 °C i op til 24 timer samlet set.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal den fortyndede opløsning til infusion bruges med det samme. Hvis infusionsvæsken ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser for anvendelse brugerens eget ansvar og må normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, inkl. 4,5 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C), fra påbegyndelse af klargøring til afslutning af infusion, medmindre fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Administration

Den fortyndede Adakveo-opløsning skal administreres igennem et sterilt, ikke-pyrogen 0,2 mikron *in-line*-filter via intravenøs infusion over et tidsrum på 30 minutter. Der er ikke set uforeneligheder mellem Adakveo og infusionssæt fremstillet af PVC, PE-foret PVC, polyurethan og *in-line*-filtermembraner fremstillet af polyethersulfon (PES), polyamid (PA) eller polysulfon (PSU).

Efter administration af Adakveo skal kateteret gennemskyllles med mindst 25 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller glucose 5 %.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.