

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Adakveo 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 10 mg кризанлизумаб (crizanlizumab).

Един флакон от 10 ml съдържа 100 mg кризанлизумаб.

Кризанлизумаб е моноклонално антитяло, произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary, CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Безцветна до леко кафеникаво-жълта течност, pH 6 и осмоларитет 300 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Adakveo е показан за профилактика на рецидивиращи вазо-оклузивни кризи (vaso-occlusive crises, VOCs) при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия на възраст на и над 16 години. Той може да се прилага като комбинирана терапия с хидроксиурейя/хидроксикарбамид (hydroxyurea/hydroxycarbamide, HU/HC) или като монотерапия при пациенти, за които терапията с HU/HC е неподходяща или недостатъчна.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекари с опит в лечението на сърповидно-клетъчна анемия.

Дозировка

Препоръчителна доза

Препоръчителната доза кризанлизумаб е 5 mg/kg, прилагана в продължение на 30 минути чрез интравенозна инфузия, на седмица 0, седмица 2, и на всеки 4 седмици след това.

Кризанлизумаб може да се прилага самостоятелно или с HU/HC.

Отложени или пропуснати дози

Ако бъде пропусната доза, лечението трябва да се приложи възможно най-скоро.

- Ако кризанлизумаб се приложи в рамките на 2 седмици след пропуснатата доза, приложението на дозите следва да продължи съгласно първоначалната схема на лечение на пациента.
- Ако кризанлизумаб се приложи повече от 2 седмици след пропуснатата доза, приложението на дозите трябва да продължи на всеки 4 седмици след това.

Лечение на реакции, свързани с инфузията

В Таблица 1 са обобщени препоръките за лечение на реакции, свързани с инфузията (вж. също точка 4.4 и 4.8).

Таблица 1 Препоръки за лечение на реакции, свързани с инфузията

Тежест на нежеланата реакция	Препоръки за лечение
Леки (Степен 1) до умерени (Степен 2) реакции, свързани с инфузията	Временно прекъснете инфузията или намалете скоростта ѝ. Започнете симптоматично лечение.* При следващи инфузии, обмислете премедикация и/или по-бавна скорост на инфузията.
Тежки (\geq Степен 3) реакции, свързани с инфузията	Преустановете лечението с Adakveo. Започнете симптоматично лечение.*

* Напр. антипиретични, аналгетични и/или антихистаминови средства. При пациенти със сърповидноклетъчна анемия трябва да се подходи с повишено внимание при употребата на кортикостероиди, освен ако не е клинично показано (напр. лечение на анафилаксия).

Специални популации

Старческа възраст

Кризанлизумаб не е проучван при пациенти в старческа възраст. Не е необходимо коригиране на дозата, тъй като фармакокинетиката на кризанлизумаб при възрастни не се повлиява от възрастта.

Бъбречно увреждане

Според резултатите от популационните фармакокинетични (ФК) проучвания не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Данните за пациенти с тежко бъбречно увреждане са твърде ограничени, за да бъдат направени заключения относно тази популация.

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на кризанлизумаб при пациенти с чернодробно увреждане не са установени. Кризанлизумаб е моноклонално антитяло и се елиминира чрез катаболизъм (т.е. разпадане на пептиди и аминокиселини), и не се очаква да се налага промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на кризанлизумаб при деца на възраст от 6 месеца до 16 години не са установени. Липсват данни.

Няма съответна употреба на кризанлизумаб при кърмачета на възраст под 6 месеца за показанието профилактика на рецидивиращи вазо-оклузивни кризи.

Начин на приложение

Преди приложение Adakveo трябва да се разреди с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 5%.

Разреденият разтвор трябва да се прилага през стерилен, непирогенен, инфузионен филтър 0,2 микрона, чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Разтворът не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към клетъчни продукти от яйчник на китайски хамстер (Chinese Hamster Ovary, CHO).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции, свързани с инфузията

В клинични проучвания, реакции свързани с инфузията (за такива се определят реакции, възникнали по време на инфузията или в рамките на 24 часа след инфузията) са наблюдавани при 3-ма пациенти (2,7%), лекувани с кризанлизумаб 5 mg/kg (вж. точка 4.8).

В постмаркетинговите условия се съобщава за случаи на реакции, свързани с инфузията, включително случаи на силна болка с различна локализация, тежест и/или характер спрямо изходното ниво на пациента, които в няколко случая са изисквали хоспитализация. Повечето от тези реакции, свързани с инфузията, възникват по време на инфузията или в рамките на няколко часа след приключването на първата или втората инфузия. Въпреки това се съобщава и за по-късно възникване на случаи на силна болка, при предходни инфузии с добра поносимост. Някои пациенти са получили също и последващи усложнения като остър гръден синдром и мастна емболия, особено тези от тях, които са лекувани със стероиди.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани и посъветвани да следят за наличие на признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията, които могат да включват болка с различна локализация, главоболие, повишена температура, студени тръпки, гадене, повръщане, диария, отпадналост, замаяност, сърбеж, уртикария, изпотяване, задух или хрипове (вж. точка 4.8).

В случай на тежка реакция, свързана с инфузията, кризанлизумаб трябва да се прекрати и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.2).

За препоръки относно лечението на леки или умерени реакции, свързани с инфузията, вижте точка 4.2.

При пациенти със сърповидно-клетъчна анемия трябва да се подходи с повишено внимание при употребата на кортикостероиди, освен ако не са клинично показани (напр., лечение на анафилаксия).

Влияние върху лабораторни изследвания: автоматично броене на тромбоцити

Влияние върху автоматичното броене на тромбоцитите (тромбоцитна аглутинация) е наблюдавано при пациенти, лекувани с кризанлизумаб в клинични проучвания, по-специално при използване на епруветки, съдържащи EDTA (етилендиаминтетраоцетна киселина). Това може да доведе до невъзможност за преброяване или фалшиво намален брой на тромбоцитите. Няма доказателства, че кризанлизумаб води до намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта или че има проагрегантен ефект в *in vivo* условия.

За намаляване на възможното повлияване на лабораторните изследвания се препоръчва провеждане на изследването възможно най-скоро (до 4 часа от вземане на кръвната проба) или да се използват епруветки с цитрат. При необходимост броят на тромбоцитите може да се изчисли чрез натривка на периферна кръв.

Помощно вещество с известно действие

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействието между кризанлизумаб и други лекарствени продукти не е изследвано в специално проведени проучвания.

Моноклоналните антитела не се метаболизират от цитохром P450 (CYP450) ензимите. Поради това не се очаква лекарствените продукти, които са субстрати, инхибитори или индуктори на CYP450 да повлияят фармакокинетиката на кризанлизумаб. В клинични проучвания, HУ/НС не оказва влияние върху фармакокинетиката на кризанлизумаб при пациенти.

Въз основа на данните за метаболитните пътища на моноклоналните антитела, не се очаква ефект върху степента на експозиция на едновременно прилагани лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на Adakveo при бременни жени. Въз основа на данните от проучвания при животни е възможно кризанлизумаб да причини загуба на плода, ако се прилага на бременни жени (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Adakveo по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

За да се спомогне определянето на ефектите при бременни жени, медицинските специалисти се насърчават да съобщават за всички случаи на бременност и усложнения по време на бременност (105 дни преди последната менструация) до местния представител на притежателя на разрешението за употреба (вж. листовката), което ще позволи проследяване на тези пациентки чрез програмата за Интензивно наблюдение на изхода от бременността (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring programme, PRIM). Освен това, всички нежелани събития по време на бременността трябва да се докладват чрез **национална система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#).

Кърмене

Не е известно дали кризанлизумаб се екскретира в кърмата след приложение на Adakveo. Няма данни за ефектите на кризанлизумаб върху новородените/кърмачетата или образуването на кърма.

Тъй като много лекарствени продукти, включително антителиа, могат да се екскретират в кърмата, не може да се изключи риск за новороденото/кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Adakveo, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на Adakveo върху фертилитета при хора. Наличните неклинични данни не предполагат ефект върху фертилитета при лечение с кризанлизумаб (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Adakveo може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След прилагане на кризанлизумаб могат да се появят замаяност, умора и сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции ($\geq 10\%$ от пациентите) в групата за лечение с Adakveo 5 mg/kg са артралгия, гадене, болка в гърба, пирексия и коремна болка. Тези нежелани лекарствени реакции, заедно с миалгия, мускулно-скелетна болка в гръдния кош и диария, може да бъдат признаци и симптоми на реакция, свързана с инфузията, когато се наблюдават по време или в рамките на 24 часа след инфузията (вж. точка 4.4.). Тежки събития са наблюдавани при пирексия и артралгия (0,9% за всяка). В постмаркетинговите условия се съобщава за случаи на силна болка, като част от реакциите, свързани с инфузията.

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 2 са изброени нежеланите реакции въз основа на сборни данни от две проучвания: основно проучване SUSTAIN и еднораменно, отворено проучване за оценка на фармакокинетика/фармакодинамика и безопасността. Употребата на кризанлизумаб в комбинация с NU/НС не води до никакви значими разлики в профила на безопасност. Нежеланите реакции, съобщени в постмаркетинговите условия, също са представени в Таблица 2.

В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите реакции са подредени по честота, като най-честите реакции са първи. При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред, според тяхната сериозност. В допълнение, съответната категория за честота на всяка нежелана реакция, се основава на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2 Нежелани реакции от клинични проучвания и постмаркетингово наблюдение

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Орофарингеална болка
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене, коремна болка*
	Чести	Диария, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Пруритус*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия, болка в гърба
	Чести	Миалгия, мускулно-скелетна болка в гръдния кош
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия
	Чести	Реакции на мястото на приложение на инфузията*
	С неизвестна честота	Болка [#]
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Реакция, свързана с инфузията
<p>*Групите по-долу съдържат следните предпочитани термини по MedDRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Коремна болка: коремна болка, болка в горната част на корема, болка в долната част на корема, неразположение в корема и повишена чувствителност в корема - Пруритус: пруритус и вулвовагинален пруритус - Реакция на мястото на приложение на инфузия: екстравазация на мястото на инфузия, болка на мястото на инфузия и подуване на мястото на инфузия <p>[#] Болка с различна локализация, възникваща по време на инфузията или в рамките на 24 часа след инфузията (т.е. потенциална реакция, свързана с инфузията). Това включва, но не се ограничава до коремна болка, артралгия, болка в гърба, болка в костите, болка в гръдния кош, болки по цялото тяло, главоболие, мускулни спазми, мускулно-скелетна болка, миалгия, болка в крайниците. Вижте точка 4.4.</p>		

Описание на избрани нежелани реакции

Имуногенност

В клинични проучвания е установено преходно образуване на индуцирани от лечението антитела срещу кризанлизумаб при 1 пациент (0,9%) от 111 пациенти, които са получавали Adakveo 5 mg/kg.

Няма данни за промяна на фармакокинетиката или на профила на безопасност при развитие на антитела срещу кризанлизумаб.

Педиатрична популация

Очаква се честотата, видът и степента на тежест на нежеланите реакции при пациенти на възраст 16 и 17 години да бъдат същите, както при възрастните пациенти. Безопасността на кризанлизумаб е оценена при 3-ма пациенти на възраст <18 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не са съобщавани случаи на предозиране в клиничните проучвания.

В случай на подозирано предозиране следва да се предприемат общи поддържащи мерки и симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други хематологични средства, АТС код: B06AX01

Механизъм на действие

Кризанлизумаб е селективно IgG2 капа хуманизирано моноклонално антитяло (monoclonal antibody, mAb), което се свързва с голям афинитет с P-селектина и блокира взаимодействието му с неговите лиганди, включително P-селектин гликопротеин лиганд 1. Кризанлизумаб може също да дисоциира формирания P-селектин/PSGL-1 комплекс. P-селектин е адхезионна молекула, която се експресира върху активираните ендотелни клетки и тромбоцитите. Той играе съществена роля при първоначалното ангажиране на левкоцити и агрегацията на тромбоцитите до мястото на съдово увреждане по време на възпалителния процес. В хроничното проинфламаторно състояние, свързано със сърповидно-клетъчната анемия, има свръхекспресия на P-селектин, а циркулиращите кръвни клетки и ендотелът са активирани и стават свръхадхезивни. Медираната от P-селектин многоклетъчна адхезия е ключов фактор в патогенезата на вазо-оклузията и вазо-оклузивните кризи (vaso-occlusive crises, VOC). При пациентите със сърповидно-клетъчна анемия се откриват повишени нива на P-селектин.

Установено е, че свързването с P-селектина по повърхността на активирания ендотел и тромбоцитите ефективно спира взаимодействието между ендотелните клетки, тромбоцитите, червените кръвни клетки и левкоцитите, и по този начин се предотвратява вазо-оклузия.

Фармакодинамични ефекти

В хода на клиничните проучвания лечението с кризанлизумаб 5 mg/kg води до доза зависимо, незабавно и трайно инхибиране на P-селектина (измерена *ex vivo*) при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на кризанлизумаб, със или без HУ/НС, е оценена в основно проучване SUSTAIN, 52-седмично, рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо, многоцентрово клинично проучване при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия и анамнеза за вазо-оклузивни кризи (vaso occlusive crises, VOCs).

В това проучване, VOCs се определят като кризи, които налагат посещение при лекар, като в това число се включват всички остри болезнени епизоди без друга причина освен вазо-оклузивно събитие, което налага посещение при лекар и лечение с орални или парентерални опиоиди или парентерални нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). По дефиниция, случаи на остър гръден синдром, секвестрация на черния дроб и далака, и приапизъм (налагащ посещение при лекар) също са считани за VOCs.

Общо 198 пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, на възраст между 16 и 63 години (включително; средна възраст 30,1±10,3 години), с всякакъв генотип на сърповидно-клетъчна анемия (включително HbSS [71,2%], HbSC [16,2%], HbSbeta0-таласемия [6,1%], HbSbeta+-таласемия [5,1%] и други [1,5%]), както и анамнеза за 2 до 10 VOCs през предходните 12 месеца (62,6% и 37,4% от пациентите, които съответно са имали 2-4 или 5-10 VOCs), са рандомизирани в съотношение 1:1:1 за прием на Adakveo 5 mg/kg, Adakveo 2,5 mg/kg или плацебо. По-голямата част от пациентите са били чернокожи или афроамериканци (91,9%). Пациентите са получавали Adakveo с (62,1%) или без (37,9%) НУ/НС. Рандомизацията е стратифицирана по пациенти, вече приемали НУ/НС (Да/Не) и по брой на VOCs през предходните 12 месеца (2 до 4, 5 до 10). На пациентите е разрешено да приемат болкоуспокояващи медикаменти (т.е. парацетамол, НСПВС и опиоиди), както и инцидентни трансфузии „при необходимост“. Пациентите, участващи в програма за хронична трансфузия (предварително планирани серии от трансфузии с профилактични цели), са изключени от проучването.

Лечението с Adakveo 5 mg/kg води до 45,3% понижение на медианата на годишна честота на VOCs в сравнение с плацебо (Hodges-Lehmann, медиана на абсолютна разлика -1,01 в сравнение с плацебо, 95% CI [-2,00, 0,00]), което е статистически значимо (p=0,010). Медианата на годишна честота на неусложнени VOCs (всяка VOCs, отговаряща на определението по-горе, с изключение на остър гръден синдром, секвестрация на черния дроб, секвестрация на далака или приапизъм) и дните на хоспитализация е съответно с 62,9% и 41,8% по-ниска в групите на Adakveo 5 mg/kg в сравнение с групата на плацебо. Възникващите по време на проучването VOCs са оценявани от независима комисия.

Основните резултати за ефикасност при основното проучване SUSTAIN са обобщени в Таблици 3 и 4.

Таблица 3 Резултати от клинично проучване SUSTAIN при сърповидно-клетъчна анемия

Събитие	Adakveo 5 mg/kg (N=67) (стандартна медиана)	Плацебо (N=65) (стандартна медиана)	Промяна в сравнение с плацебо	Медиана на разликата по метода на Hodges-Lehmann (95% CI)	p- стойност (тест на Wilcoxon)
Първична крайна точка					
Годишна честота на VOCs	1,63	2,98	-45,3%	-1,01 (-2,00, 0,00)	0,010
Вторични крайни точки					
Годишна честота на дни с хоспитализация	4,00	6,87	-41,8%	0,00 (-4,36, 0,00)	0,450
Годишна честота на неусложнени VOCs	1,08	2,91	-62,9%	-1,00 (-1,98, 0,00)	-
Само първичната крайна точка (годишна честота на VOC, налагащи болнични посещения) и ключовата вторична крайна точка (годишна честота на дни с хоспитализация) са официално тествани за статистическа значимост съгласно протокола.					

Клиничният ефект демонстриран при първичния анализ за ефикасност е подкрепен от множество допълнителни анализи, включително отрицателна биномиална регресия, при оценки на изследователя с консервативен метод за обработка на липсващи данни, поради ранно прекратяване на лечението, въз основа на резултати от плацебо групата (RR=0,74, 95 % CI=0,52, 1,06).

В групата на Adakveo 5 mg/kg клинично значимо намаляване на годишната честота на VOCs е наблюдавано във всички важни подгрупи (употреба на НУ/НС, 2-4 или 5-10 VOCs в предходните 12 месеца, и генотип HbSS или не-HbSS; вж. Таблица 4).

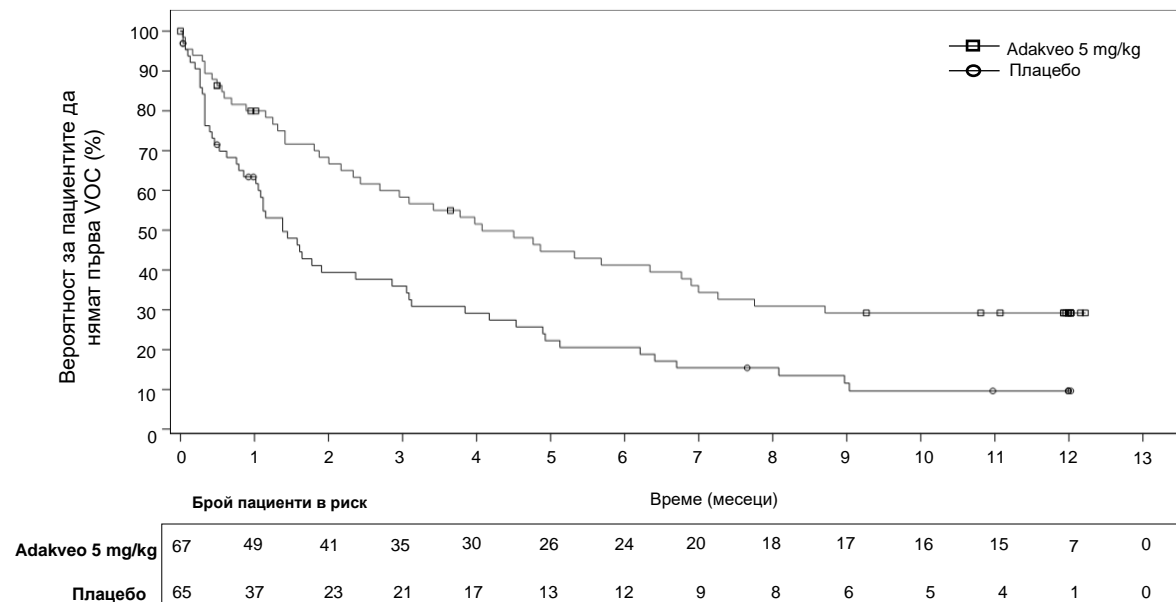
Таблица 4 Годишна честота на VOCs при пациенти – анализи по подгрупи

Подгрупа		Adakveo 5 mg/kg (N=67) (стандартна медиана)	Плацебо (N=65) (стандартна медиана)	Промяна в сравнение с плацебо	Медиана на разликата по метода на Hodges-Lehmann (95% CI)
Употреба на НУ/НС	Да	n=42 2,43	n=40 3,58	-32,1%	-1,01 (-2,44, 0,00)
	Не	n=25 1,00	n=25 2,00	-50,0%	-1,02 (-2,00, 0,00)
Брой VOCs през предходните 12 месеца	2-4 VOCs	n=42 1,14	n=41 2,00	-43,0%	-0,05 (-1,56, 0,01)
	5-10 VOCs	n=25 1,97	n=24 5,32	-63,0%	-2,74 (-5,00, -0,83)
Генотип на сърповидно- клетъчна анемия, включително HbSC	HbSS	n=47 1,97	n=47 3,01	-34,6%	-1,01 (-2,18, 0,00)
	не-HbSS	n=20 0,99	n=18 2,00	-50,5%	-1,01 (-2,01, 0,00)

Повече от двукратно увеличение на процента пациенти без VOC и завършили проучването, е наблюдавано в групата на Adakveo 5 mg/kg в сравнение с плацебо (22% спрямо 8%; вероятностно съотношение [95% CI]: 3,57 [1,20, 10,63]). Сходна разлика е наблюдавана също във всички важни подгрупи (употреба на НУ/НС, генотип).

Лечението с Adakveo 5 mg/kg е свързано също с трикратно по-дълъг среден период до първата VOC в сравнение с плацебо, изчислен по метода на Kaplan-Meier (4,07 спрямо 1,38 месеца; HR=0,495, 95% CI: 0,331, 0,741) (Фигура 1), както и два пъти по-дълъг среден период от рандомизацията до втора VOC в сравнение с плацебо (10,32 спрямо 5,09 месеца; HR=0,534, 95% CI: 0,329, 0,866).

Фигура 1 Крива по Kaplan-Meier за времето до първа VOC



Педиатрична популация

Очаква се ефикасността на кризанлизумаб при пациенти на възраст 16 и 17 години да бъде същата, както при възрастните. Трима пациенти (2,7%) на възраст под 18 години са лекувани с кризанлизумаб 5 mg/kg в клинични проучвания.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Adakveo в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на сърповидно-клетъчна анемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Медианата на времето за достигане на максимална серумна концентрация на кризанлизумаб (T_{max}) е 1,92 часа при стационарно състояние след интравенозно приложение на 5 mg/kg в продължение на 30 минути при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия.

Разпределение

Разпределението на кризанлизумаб е типично за ендогенните човешки антитела в съдовите и извънклетъчните пространства. Обемът на разпределение (V_z) е 4,26 литра след еднократна интравенозна инфузия на кризанлизумаб в доза от 5 mg/kg при здрави доброволци.

Биотрансформация

Антителата се елиминират предимно чрез протеолиза от лизозомните ензими в черния дроб до малки пептиди и аминокиселини.

Елиминиране

При здрави доброволци средният терминален елиминационен полуживот ($T_{1/2}$) е 10,6 дни, а средният клирънс е 11,7 ml/h при доза на кризанлизумаб 5 mg/kg. При пациенти със сърповидно-клетъчна анемия средният елиминационен $T_{1/2}$ през интервала между приложените дози е 11,2 дни.

Линейност/нелинейност

Експозицията на кризанлизумаб (средно C_{max} , AUC_{last} , или AUC_{inf}) се повишава нелинейно при дозов диапазон от 0,2 до 8 mg/kg при здрави доброволци.

Специални популации

Бъбречно увреждане

В популяционен ФК анализ при пациенти със стойност на eGFR в диапазона от 35 до 202 ml/min/1,73 m² не са отчетени значими разлики във фармакокинетиката на кризанлизумаб между пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане и пациенти с нормална бъбречна функция. Данните за пациенти с тежко бъбречно увреждане са твърде ограничени, за да се направят изводи относно тази популация (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на кризанлизумаб при пациенти с чернодробно увреждане не са установени. Кризанлизумаб е моноклонално антитяло и се екскретира чрез катаболизъм (т.е. разпадане на пептиди и аминокиселини) и не се очаква да бъде необходима промяна на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката при педиатрични пациенти на възраст под 16 години не е проучена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за тъканна кръстосана реактивност и проучвания за токсичност при многократно прилагане.

В 26-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане, приложението на кризанлизумаб при маймуни циномолгус в дозови нива до 50 mg/kg/доза веднъж на всеки 4 седмици (най-малко 13,5 пъти клиничната експозиция при хора според AUC при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, получаващи доза 5 mg/kg веднъж на всеки четири седмици) като цяло се понася добре. В нито една от оценените крайни точки няма първично свързани с кризанлизумаб клинични находки. При доза 50 mg/kg минимално до умерено съдово възпаление на множество тъкани, което се счита за реакция към комплекса антиген-антитяло (античовешко антитяло на примата), е наблюдавано при 2 от 10 животни. Има един смъртен случай, поради поглъщане на стомашно съдържимо след периинфузионна реакция, медирана от свръхчувствителност към лекарственото антитяло.

В 26-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане са оценявани фармакологичните ефекти на кризанлизумаб върху хемодинамичните и електрокардиографските показатели на маймуни циномолгус. Оценени са също дихателната честота и неврологичните показатели. Няма е свързани с кризанлизумаб ефекти върху артериалното налягане или сърдечната честота, интервалите PR, RR, QRS, QT, и коригирания според сърдечната честота интервал QT (QTc) от електрокардиограмата (ЕКГ). При извършените качествени оценки на ЕКГ не са отчетени ритъмни нарушения или качествени изменения. Няма е свързани с кризанлизумаб ефекти върху дихателната честота и оценяваните неврологични параметри.

Не са провеждани официални проучвания за канцерогенен потенциал, генотоксичност и ювенилна токсичност на кризанлизумаб.

В едно 26-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане на маймуни циномолгус е прилаган кризанлизумаб веднъж на 4 седмици в дози до 50 mg/kg (най-малко 13,5 пъти клиничната експозиция при хора според AUC при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, приемащи доза 5 mg/kg веднъж на всеки четири седмици). Няма е нежелани ефекти на кризанлизумаб върху репродуктивните органи на мъжките и женските животни.

В разширено проучване на ефектите върху пре- и постнаталното развитие при маймуни циномолгус, на бременни животни е прилаган интравенозно кризанлизумаб веднъж на всеки две седмици през периода на органогенеза, в дози 10 и 50 mg/kg (приблизително съответно 2,8 и 16 пъти клиничната експозиция при хора според AUC при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия, приемащи доза 5 mg/kg веднъж на всеки четири седмици). Не е наблюдавана токсичност при майката. Има увеличение на случаите на загуба на плода (аборт или мъртвородени) и при двете дози, като това увеличение е по-високо през третия триместър. Не е известна причината за загубата на плода при маймуни, но е възможно да се дължи на развитието на антитела срещу лекарството, кризанлизумаб. Няма ефекти върху растежа и развитието на новородените през 6-месечния период след раждането, които да се дължат на кризанлизумаб.

Измерими нива на серумна концентрация на кризанлизумаб са отчетени при новородените маймуни на 28-ия ден след раждането, което потвърждава, че кризанлизумаб, както другите IgG антитела, преминава плацентарната бариера.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Натриев цитрат (E331)
Лимонена киселина (E330)
Полисорбат 80 (E433)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

Разреден разтвор

Химическа и физическа стабилност при употреба, от започване на приготвянето на разределения разтвор за инфузия до края на инфузията, е доказана за период до 8 часа при стайна температура (до 25°C) и не повече от 24 часа при температура 2°C до 8°C.

От микробиологична гледна точка разределеният разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и по принцип не трябва да е за повече от 24 часа при температура 2°C до 8°C, включително 4,5 часа при стайна температура (до 25°C) от започване на приготвянето до завършване на инфузията, освен ако разреждането е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml концентрат за инфузионен разтвор, в стъклен флакон тип I, с хлоробутилова гумена запушалка, с алуминиева обкатка с пластмасов отчупващ се („flip-off”) диск, съдържащ 100 mg кризанлизумаб.

Опаковка с 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Флаконите Adakveo са само за еднократна употреба.

Приготвяне на инфузията

Разреденият инфузионен разтвор трябва да се приготвя от медицински специалист като се използва асептична техника.

Общата доза и необходимият обем от Adakveo зависят от телесното тегло на пациента; прилагат се 5 mg кризанлизумаб на килограм телесно тегло.

Необходимият обем за приготвяне на инфузията се изчислява по следната формула:

$$\text{Обем (ml)} = \frac{\text{Телесно тегло на пациента (kg)} \times \text{предписаната доза [5 mg/kg]}}{\text{Концентрация на Adakveo [10 mg/ml]}}$$

1. Изчислете колко флакона са необходими за приготвяне на предписаната доза и ги оставете на стайна температура (не повече от 4 часа). Един флакон е необходим за всеки 10 ml от Adakveo (вж. таблицата по-долу).

Телесно тегло (kg)	Доза (mg)	Обем (ml)	Флакони (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Проверете визуално флаконите.
 - Разтворът във флаконите трябва да бъде бистър до опалесцентен. Не използвайте разтвора, ако в него има частици.
 - Разтворът трябва да бъде безцветен или може да има лек кафеникаво-жълт оттенък.
3. Изтеглете обем, равен на необходимия обем Adakveo, от 100 ml инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, или декстроза 5% и го изхвърлете.
 - Не са наблюдавани несъвместимости между разредения разтвор Adakveo и инфузионни сакове от поливинилхлорид (PVC), полиетилен (PE) и полипропилен (PP).
4. Изтеглете необходимия обем Adakveo от флаконите и бавно го инжектирайте в предварително подготвения инфузионен сак.
 - Разтворът не трябва да се смесва или да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, в една и съща интравенозна система.
 - Обемът от Adakveo, добавен в инфузионния сак трябва да е в границите от 10 ml до 96 ml, за да се получи окончателна концентрация в инфузионния сак между 1 mg/ml и 9,6 mg/ml.
5. Размесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане на инфузионния сак. НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ.

Приложение

Разреденият разтвор Adakveo трябва да се прилага през стерилен, непирогенен инфузионен филтър 0,2 микрона чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Не са наблюдавани несъвместимости между Adakveo и инфузионни комплекти от PVC, PVC с покритие от PE, полиуретан и филтърни мембрани за инфузионни системи от полиетерсулфон (PES), полиамид (PA) или полисулфон (PSU).

След приложение на Adakveo, промийте системата с най-малко 25 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 5%.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1476/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 октомври 2020 г.

Дата на последно подновяване: 12 август 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
Швейцария

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Австрия

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За допълнително проучване на ефикасността и безопасността на кризанлизумаб, ПРУ трябва да подаде резултатите от първичния анализ на фаза III проучването CSEG101A2301 на кризанлизумаб, прилаган със или без хидроксиурея/хидроксикарбамид при юноши и възрастни пациенти със сърповидно-клетъчна анемия с вазо-оклузивни кризи	Първичен анализ на данните от доклада за клинично проучване: декември 2025 г.
С цел по-нататъшно проучване на фармакокинетиката, фармакодинамиката и безопасността на кризанлизумаб, ПРУ трябва да представи окончателните резултати от фаза II CSEG101A2202 проучване на кризанлизумаб със или без хидроксиурея/хидроксикарбамид при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия с вазо-оклузивни кризи	Доклад за клинично проучване: декември 2025 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Adakveo 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
кризанлизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон от 10 ml съдържа 100 mg кризанлизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: захароза, натриев цитрат (E331), лимонена киселина (E330), полисорбат 80 (E433), вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон
100 mg/10 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение, след разреждане.
За еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1476/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Adakveo 10 mg/ml стерилен концентрат
кризанлизумаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg/10 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Adakveo 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор кризанлизумаб (crizanlizumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Adakveo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Adakveo
3. Как се прилага Adakveo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Adakveo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Adakveo и за какво се използва

Какво представлява Adakveo

Adakveo съдържа активното вещество кризанлизумаб, което е от групата лекарства, наречени моноклонални антитела (mAbs).

За какво се използва Adakveo

Adakveo се използва за предотвратяване на повторното възникване на болезнени кризи при пациенти на възраст на и над 16 години със сърповидно-клетъчна анемия. Adakveo може се прилага в комбинация с хидроксиурейя/хидроксикарбамид, въпреки че може да се прилага и самостоятелно.

Сърповидно-клетъчната анемия е наследствено заболяване на кръвта. Засегнатите от болестта червени кръвни клетки променят формата си в сърповидна и преминават трудно през малките кръвоносни съдове. Освен това, при сърповидно-клетъчната анемия кръвоносните съдове са увредени и лепкави поради активно хронично възпаление. Поради това кръвните клетки полепват по кръвоносните съдове, което причинява остри пристъпи на болка и увреждане на органи.

Как действа Adakveo

Пациентите със сърповидно-клетъчна анемия имат по-високи нива на белтък, наречен P-селектин. Adakveo се свързва с P-селектина. Това трябва да спре полепването на кръвните клетки към стените на кръвоносните съдове и да помогне за предотвратяване на болезнените кризи.

Ако имате въпроси относно действието на Adakveo или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Adakveo

Adakveo не трябва да Ви бъде прилаган:

- ако сте алергични към кризанлизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Реакции, свързани с инфузията

Лекарствата от този вид (наречени моноклонални антители) се прилагат във вена (интравенозно) под формата на инфузия. Те могат да причинят нежелани реакции (странични ефекти), когато се вливат в тялото Ви. Такива реакции могат да възникнат по време на инфузията или в рамките на 24 часа след приложение на инфузията.

Кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някой от следните симптоми по време на инфузията или в рамките на 24 часа след инфузията, тъй като това може да са признаци на реакция, свързана с инфузията:

- болка на различни места, главоболие, повишена температура, студени тръпки или треперене, гадене, повръщане, диария, отпадналост, замаяност, сърбеж, копривна треска, изпотяване, задух или хрипове. Вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции”.

Вашият лекар или медицинска сестрата може да Ви наблюдават за възникване на признаци и симптоми на такива реакции, свързани с инфузията.

Ако получите реакция, свързан с инфузията, може да се наложи инфузията Adakveo да бъде спряна или да се забави скоростта на вливане. Може да Ви дадат допълнителни лекарства за лечение на симптомите на реакцията, свързана с инфузията. Следващите Ви инфузии с Adakveo може да продължат да се вливат по-бавно и/или заедно с лекарства, за да се намали рискът от възникване на реакция, свързана с инфузията.

Кръвни изследвания по време на лечението с Adakveo

Ако е необходимо да Ви бъдат направени някакви кръвни изследвания, кажете на лекаря или медицинската сестра, че сте на лечение с Adakveo. Това е важно, тъй като това лечение може да повлияе на резултатите от лабораторен тест за изследване броя на тромбоцитите в кръвта Ви.

Деца и юноши

Adakveo не трябва да се прилага на деца или юноши на възраст под 16 години.

Други лекарства и Adakveo

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Adakveo не е проучван при бременни жени, затова има ограничена информация за безопасността при бременни жени.

Ако сте бременна или сте жена, която може да забременее и не използвате контрацепция, не се препоръчва да използвате Adakveo.

Не е известно дали Adakveo или някоя от съставките му преминават в кърмата.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да Ви бъде приложено това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможния(ите) риск(ове) от лечението с Adakveo по време на бременност или при кърмене.

Шофиране и работа с машини

Adakveo може да има малък ефект върху способността Ви за шофиране и работа с машини. Ако изпитвате умора, сънливост или замаяност, не шофирайте и не използвайте машини, докато не се почувствате по-добре.

Adakveo съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е., може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага Adakveo

Adakveo ще Ви бъде прилаган от лекар или медицинска сестра.

Ако имате въпроси за това, как се прилага Adakveo, попитайте лекаря или медицинската сестра, които Ви прилагат инфузията.

Вашият лекар ще Ви каже кога ще Ви бъдат прилагани инфузиите и кога ще имате контролни прегледи.

Каква доза от Adakveo ще Ви бъде прилагана

Препоръчителната доза е 5 mg на килограм телесно тегло. Първата доза ще Ви бъде приложена на Седмица 0, а втората инфузия две седмици по-късно (Седмица 2). След това ще Ви бъде прилагана по една инфузия на всеки 4 седмици.

Как се прилага инфузията

Adakveo се прилага във вена (интравенозно) като инфузия, която продължава 30 минути.

Adakveo може да се прилага самостоятелно или с хидроксиурей/хидроксикарбамид.

Колко продължава лечението с Adakveo

Трябва да обсъдите с Вашия лекар колко време ще трябва да Ви бъде прилагано лечението. Вашият лекар редовно ще следи състоянието Ви, за да провери дали лечението има желан ефект.

Ако сте пропуснали инфузия с Adakveo

Много е важно да Ви бъдат приложени всички назначени инфузии. Ако пропуснете насрочена инфузия, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, за да я пренасрочите.

Ако сте спрели лечението с Adakveo

Не спирайте лечението с Adakveo освен по указание на Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни

Кажете незабавно на Вашия лекар или на медицинска сестра, които Ви прилагат инфузията, ако имате някой от посочените по-долу симптоми по време на инфузията или в рамките на 24 часа след инфузията:

- болка на различни места, главоболие, повишена температура, студени тръпки или треперене, гадене, повръщане, диария, отпадналост, замаяност, сърбеж, копривна треска, изпотяване, задух или хрипове.

Тези симптоми могат да бъдат признаци на реакция, свързана с инфузията, която е честа нежелана реакция (това означава, че може да засегне до 1 на всеки 10 души).

Други възможни нежелани реакции

Другите възможни нежелани реакции включват посочените по-долу. Ако тези нежелани реакции станат сериозни, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- болка в ставите (артралгия)
- гадене
- болка в гърба
- висока температура
- болка в долната или горната част на корема, усещане за напрежение в корема и коремна дискомфорт

Чести (могат да засегнат до 1 на всеки 10 души)

- диария
- сърбеж (включително вулвовагинален сърбеж)
- повръщане
- болка в мускулите (миалгия)
- болка в мускулите или костите на гръдния кош (мускулно-скелетна болка в гръдния кош)
- възпалено гърло (орофарингеална болка)
- зачервяване или подуване и болка на мястото на инфузията

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- болка с различна сила (лека, умерена или тежка), възникваща на различни места по време на инфузията или в рамките на 24 часа след инфузията, което може да бъде признак на реакция, свързана с инфузията

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Adakveo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Инфузионните разтвори трябва да се използват веднага след разреждане.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Adakveo

- Активно вещество: кризанлизумаб. Всеки флакон от 10 ml съдържа 100 mg кризанлизумаб.
- Други съставки: захароза, натриев цитрат (E331), лимонена киселина (E330), полисорбат 80 (E433) и вода за инжекции.

Как изглежда Adakveo и какво съдържа опаковката

Adakveo концентрат за инфузионен разтвор е безцветна до леко кафеникаво-жълта течност.

Adakveo се предлага в опаковки, съдържащи 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Флаконите Adakveo са само за еднократна употреба.

Приготвяне на инфузията

Разреденият инфузионен разтвор трябва да се приготвя от медицински специалист като се използва асептична техника.

Общата доза и необходимият обем от Adakveo зависят от телесното тегло на пациента; прилагат се 5 mg кризанлизумаб на килограм телесно тегло.

Необходимият обем за приготвяне на инфузията се изчислява по следната формула:

$$\text{Обем (ml)} = \frac{\text{Телесно тегло на пациента (kg)} \times \text{предписаната доза [5 mg/kg]}}{\text{Концентрация на Adakveo [10 mg/ml]}}$$

1. Изчислете колко флакона са необходими за приготвяне на предписаната доза и ги оставете на стайна температура (не повече от 4 часа). Един флакон е необходим за всеки 10 ml от Adakveo (вж. таблицата по-долу).

Телесно тегло (kg)	Доза (mg)	Обем (ml)	Флакони (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Проверете визуално флаконите.
 - Разтворът във флаконите трябва да бъде бистър до опалесцентен. Не използвайте разтвора, ако в него има частици.
 - Разтворът трябва да бъде безцветен или може да има лек кафеникаво-жълт оттенък.
3. Изтеглете обем, равен на необходимия обем Adakveo, от 100 ml инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, или декстроза 5% и го изхвърлете.
 - Не са наблюдавани несъвместимости между разредения разтвор Adakveo и инфузионни сакове от поливинилхлорид (PVC), полиетилен (PE) и полипропилен (PP).
4. Изтеглете необходимия обем Adakveo от флаконите и бавно го инжектирайте в предварително подготвения инфузионен сак.
 - Разтворът не трябва да се смесва или да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, в една и съща интравенозна система.
 - Обемът от Adakveo, добавен в инфузионния сак трябва да е в границите от 10 ml до 96 ml, за да се получи окончателна концентрация в инфузионния сак между 1 mg/ml и 9,6 mg/ml.
5. Размесете разредения разтвор чрез внимателно обръщане на инфузионния сак. **НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ.**

Съхранение на разреденият разтвор

Химическа и физическа стабилност при употреба, от започване на приготвянето на разредения разтвор за инфузия до края на инфузцията, е доказана за период до 8 часа при стайна температура (до 25°C) и не повече от 24 часа при температура 2°C до 8°C.

От микробиологична гледна точка разреденият разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето на съхранение до употреба и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и по принцип не трябва да е за повече от 24 часа при температура 2°C до 8°C, включително 4,5 часа при стайна температура (до 25°C) от започване на приготвянето до завършване на инфузцията, освен ако разреждането е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

Приложение

Разреденият разтвор Adakveo трябва да се прилага през стерилен, непирогенен инфузионен филтър 0,2 микрона чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Не са наблюдавани несъвместимости между Adakveo и инфузионни комплекти от PVC, PVC с покритие от PE, полиуретан и филтърни мембрани за инфузионни системи от полиетерсулфон (PES), полиамид (PA) или полисулфон (PSU).

След приложение на Adakveo, промийте системата с най-малко 25 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 5%.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.