

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Adakveo 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje crizanlizumabum 10 mg.

Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml obsahuje crizanlizumabum 100 mg.

Krizanlizumab je monoklonální protilátka produkovaná v buňkách ovárií čínských křečků pomocí technologie rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)

Bezbarvá až lehce hnědo-žlutá tekutina s pH 6 a s osmolalitou 300 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Adakveo je indikován k prevenci rekurentních vazookluzivních krizí (VOC) u pacientů se srpkovitou anémií ve věku 16 let a starších. Může být podán jako přídatná terapie k hydroxyuree/hydroxykarbamidu (HU/HC) nebo jako monoterapie u pacientů, u kterých hydroxyurea/hydroxykarbamid nejsou vhodné nebo jsou nedostatečné.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékaři se zkušenostmi s léčbou srpkovité anémie.

Dávkování

Doporučená dávka

Doporučená dávka krizanlizumabu je 5 mg/kg, podaných formou intravenózní infuze po dobu 30 minut v týdnu 0, v týdnu 2, a poté každé 4 týdny.

Krizanlizumab může být podán samostatně nebo s HU/HC.

Opožděné nebo zmeškané dávky

Pokud se zmešká podání dávky, léčba má být podána co nejdříve.

- Pokud je krizanlizumab podán během 2 týdnů po zmeškání dávky, pokračuje dávkování podle původního dávkovacího schématu pacienta.
- Pokud je krizanlizumab podán více než 2 týdny po zmeškané dávce, dávkování má následně pokračovat každé 4 týdny.

Zvládnutí reakcí souvisejících s podáním infuze

Tabulka 1 shrnuje doporučení pro zvládnutí reakcí souvisejících s podáním infuze (viz také body 4.4 a 4.8).

Tabulka 1 Doporučení pro zvládnutí reakcí souvisejících s podáním infuze

Závažnost nežádoucího účinku	Doporučení
Mírné (Stupeň 1) až středně závažné (Stupeň 2) reakce související s podáním infuze	Dočasně přerušit nebo snížit rychlost podávání infuze. Zahájit symptomatickou léčbu.* Zvážit premedikaci pro následující infuze a/nebo zpomalit podání infuze.
Závažné (\geq Stupeň 3) reakce související s podáním infuze	Ukončit léčbu přípravkem Adakveo. Zahájit symptomatickou léčbu.*
* Např. antipyretika, analgetika a/nebo antihistaminika. U pacientů se srpkovitou anémií je třeba dbát opatrnosti při podávání kortikosteroidů, ledaže by byly klinicky indikovány (např. léčba anafylaxe).	

Zvláštní populace

Starší osoby

Krizanlizumab nebyl studován u starších pacientů. Není vyžadována úprava dávky, protože farmakokinetika krizanlizumabu u dospělých není ovlivněna věkem.

Porucha funkce ledvin

Na základě výsledků farmakokinetiky v populaci není třeba upravovat dávku u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Údaje od pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou příliš omezené pro stanovení závěrů v této populaci.

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost krizanlizumabu u pacientů s poruchou funkce jater nebyla stanovena. Krizanlizumab je monoklonální protilátka a je odstraňován z organismu prostřednictvím katabolismu (tj. rozkladem na peptidy a aminokyseliny), a neočekává se, že by byla vyžadována změna dávky u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost krizanlizumabu u pediatrických pacientů ve věku od 6 měsíců do 16 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Neexistuje žádné relevantní použití krizanlizumabu u novorozenců a kojenců ve věku do 6 měsíců v indikaci prevence rekurentních vazookluzivních krizí.

Způsob podání

Adakveo je třeba před podáním naředit injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5 % glukózou.

Naředěný roztok musí být podán formou intravenózní infuze přes sterilní nepyrogenní vložený filtr o velikosti pórů 0,2 mikrometru po dobu 30 minut. Nesmí se podávat formou intravenózní tlakové infuze (push) nebo bolusu.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Hypersenzitivita na přípravky z buněk ováří čínských křečků.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce související s podáním infuze

V klinických studiích byly pozorovány reakce související s podáním infuze (definované jako reakce vyskytující se během infuze nebo do 24 hodin po infuzi) u 3 pacientů (2,7 %) léčených krizanlizumabem v dávce 5 mg/kg (viz bod 4.8).

V postmarketingovém uspořádání byly hlášeny případy reakcí souvisejících s podáním infuze, včetně příhod prudké bolesti, lišící se místem, závažností a/nebo povahou od pacientova počátečního stavu a vyžadující v několika případech hospitalizaci. Většina těchto reakcí souvisejících s podáním infuze se vyskytla během infuze nebo během několika málo hodin po dokončení podání první nebo druhé infuze. Nicméně byl také hlášen pozdější nástup příhod prudké bolesti po předchozích dobře tolerovaných infuzích. U některých pacientů se rovněž objevily následné komplikace, jako například akutní hrudní syndrom a tuková embolie, zvláště u pacientů léčených kortikosteroidy.

U pacientů se mají sledovat známky a příznaky reakcí souvisejících s podáním infuze, které mohou zahrnovat bolest na různých místech, bolest hlavy, horečku, zimnici, nauzeu, zvracení, průjem, únavu, závrať, svědění, kopřivku, pocení, dechovou nedostatečnost nebo sípání (viz bod 4.8).

V případě závažné reakce související s podáním infuze má být podávání krizanlizumabu přerušeno a má být nasazena odpovídající léčba (viz bod 4.2).

Pro doporučení na zvládnutí mírných nebo středně závažných reakcí souvisejících s podáním infuze viz bod 4.2.

Při podávání kortikosteroidů u pacientů se srpkovitou anémií je třeba dbát opatrnosti, podání je doporučeno jen při jasné klinické indikaci (např. léčba anafylaxe).

Ovlivnění laboratorních testů: automatizované stanovení počtu krevních destiček

V klinických studiích bylo u pacientů léčených krizanlizumabem pozorováno ovlivnění automatizovaného stanovení počtu krevních destiček (shlukování krevních destiček), zvláště tehdy, když byly použity zkumavky obsahující EDTA (ethylendiamintetraoctovou kyselinu). To může vést k nevyhodnotitelným nebo falešně sníženým počtům krevních destiček. Není k dispozici žádný důkaz, že krizanlizumab způsobuje snížení počtu cirkulujících krevních destiček nebo má *in vivo* proagregační účinek.

Pro zmírnění možnosti ovlivnění laboratorního testu se doporučuje provést test co nejdříve (během 4 hodin od odběru krve) nebo použít zkumavky s citrátem. V případě potřeby mohou být počty krevních destiček odhadnuty pomocí periferního krevního nátěru.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce mezi krizanlizumabem a ostatními léčivými přípravky nebyly ve specializovaných studiích zkoumány.

Monoklonální protilátky nejsou metabolizovány enzymy cytochromu P450 (CYP450). Proto se neočekává, že by léčivé přípravky, které jsou substráty, inhibitory nebo induktory CYP450 ovlivňovaly farmakokinetiku krizanlizumabu. V klinických studiích neměla HU/HC u pacientů žádný vliv na farmakokinetiku krizanlizumabu.

Na základě metabolických cest monoklonálních protilátek se nepředpokládá žádný vliv na expozici souběžně podávaných léčivých přípravků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Adakveo těhotným ženám jsou omezené. Na základě údajů ze studií na zvířatech má krizanlizumab potenciál vyvolat fetální ztráty, když se podává těhotné ženě (viz bod 5.3). Podávání přípravku Adakveo v těhotenství a u žen v reprodukčním věku neužívajících kontracepci se z preventivních důvodů nedoporučuje .

Za účelem pomoci určit účinky u těhotných žen jsou zdravotničtí odborníci vyzýváni hlásit všechny případy těhotenství a komplikace během těhotenství (od 105. dne před poslední menstruační periodou dále) lokálnímu zástupci držitele rozhodnutí o registraci (viz příbalová informace), aby bylo umožněno monitorování těchto pacientek pomocí programu PRIM (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring programme). Všechny nežádoucí účinky v těhotenství mají být navíc hlášeny prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

Kojení

Není známo, zda se krizanlizumab po podání přípravku Adakveo vylučuje do lidského mateřského mléka. Nejsou dostupné žádné údaje ohledně účinků krizanlizumabu na kojené novorozence/kojence nebo na tvorbu mléka.

Protože se mnoho léčivých přípravků, včetně protilátek, může vylučovat do lidského mateřského mléka, riziko pro novorozence/kojence nemůže být vyloučeno.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Adakveo.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje ohledně účinku přípravku Adakveo na lidskou fertilitu. Dostupné neklinické údaje nenaznačují, že by léčba krizanlizumabem měla vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Adakveo může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání krizanlizumabu se může objevit závrať, únava a ospalost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (≥ 10 % pacientů) ve skupině s přípravkem Adakveo 5 mg/kg byly artralgie, nauzea, bolest zad, pyrexie a bolest břicha. Tyto nežádoucí účinky, spolu s myalgií, muskuloskeletální bolestí na hrudníku a průjmem mohou být známky a příznaky reakce související s podáním infuze, když jsou pozorovány během infuze nebo do 24 hodin po infuzi (viz bod 4.4). Závažné příhody byly pozorovány u pyrexie a artralgie (každá 0,9 %). V postmarketingovém sledování byly hlášeny příhody prudké bolesti jako součást reakcí souvisejících s podáním infuze.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 2 uvádí nežádoucí účinky na základě souhrnných dat ze dvou studií: z pivotní studie SUSTAIN a z jednoramenné, otevřené farmakokinetické/farmakodynamické a bezpečnostní studie. Použití krizanlizumabu v kombinaci s HU/HC nevedlo k významným rozdílům v bezpečnostním profilu. Nežádoucí účinky hlášené z postmarketingového sledování jsou také uvedeny v Tabulce 2.

V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle četnosti tak, že nejčastější nežádoucí účinek je na prvním místě. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnost přiřazená ke každému nežádoucímu účinku je založena na následující konvenci: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (nelze určit z dostupných údajů).

Tabulka 2 Nežádoucí účinky z klinických studií a postmarketingového sledování

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Orofaryngeální bolest
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, bolest břicha*
	Časté	Průjem, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Pruritus*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Artralgie, bolest zad
	Časté	Myalgie, muskuloskeletární bolest na hrudi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie
	Časté	Reakce v místě podání infuze*
	Není známo	Bolest [#]
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Reakce související s podáním infuze
<p>*Následující skupiny obsahují následující preferované MedDRA termíny:</p> <ul style="list-style-type: none">- Bolest břicha: bolest břicha, bolest v nadbřišku, bolest v podbřišku, břišní diskomfort a břišní citlivost- Pruritus: pruritus a vulvovaginální pruritus- Reakce v místě podání infuze: extravazace v místě podání infuze, bolest v místě podání infuze a otok v místě podání infuze <p>[#] Bolest na různých místech objevující se během infuze nebo do 24 hodin po infuzi (např. potenciální reakce související s podáním infuze). To zahrnuje, ale není to omezeno na bolest břicha, artralgie, bolest zad, bolest kosti, bolest na hrudi, celkovou tělesnou bolest, bolest hlavy, svalové křeče, muskuloskeletární bolest, myalgie, bolest v končetině. Viz bod 4.4.</p>		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunogenita

V klinických studiích byly protilátky proti krizanlizumabu indukované léčbou přechodně detekovány u 1 pacienta (0,9 %) ze 111 pacientů, kteří dostali Adakveo 5 mg/kg.

V souvislosti s rozvojem protilátek proti krizanlizumabu nebyla prokázána změněná farmakokinetika nebo změněný bezpečnostní profil.

Pediatrická populace

Očekává se, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u pacientů ve věku 16 a 17 let budou stejné jako u dospělých. Bezpečnost krizanlizumabu byla hodnocena u 3 pacientů ve věku < 18 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích nebyly hlášeny žádné případy předávkování.

V případech podezření na předávkování mají být zahájena všeobecná podpůrná opatření a symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné hematologické přípravky, ATC kód: B06AX01

Mechanismus účinku

Krizanlizumab je selektivní IgG2 kappa humanizovaná monoklonální protilátka (mAb), která se váže s vysokou afinitou na P-selektin a blokuje interakci s jeho ligandy, včetně P-selektin glykoproteinového ligandu 1. Krizanlizumab může také disociovat preformovaný komplex P-selektin/PSGL-1. P-selektin je adhezivní molekula, exprimovaná na aktivovaných endoteliálních buňkách a krevních destičkách. Hraje zásadní roli v počáteční aktivaci leukocytů a agregaci krevních destiček v místě cévního poškození během zánětu. V chronickém prozánětlivém stavu spojeném se srpkovitou anémií je P-selektin silně exprimován a cirkulující krevní buňky a endotel jsou aktivovány a stávají se hyperadhezivními. P-selektinem zprostředkovaná multiceulární adheze je klíčovým faktorem v patogenezi vazookluze a vazookluzivních krizí (VOC). U pacientů se srpkovitou anémií se nacházejí zvýšené hladiny P-selektinu.

Ukázalo se, že vazba P-selektinu na povrchu aktivovaného endotelu a krevních destiček účinně blokuje interakce mezi endoteliálními buňkami, krevními destičkami, erytrocyty a leukocyty, a tím předchází vazookluzi.

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích u pacientů se srpkovitou anémií vedla léčba krizanlizumabem 5 mg/kg k okamžité a přetrvávající, na dávce závislé inhibici P-selektinu (měřeno *ex vivo*).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost krizanlizumabu při užívání nebo bez užívání HU/HC byla hodnocena v pilotní studii SUSTAIN, 52týdenní, randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené, multicentrické klinické studii u pacientů se srpkovitou anémií s anamnézou vazookluzivních krizí (VOCs).

V této studii byly vazookluzivní krize definovány jako krize vedoucí k návštěvě lékaře, zahrnující všechny akutní epizody bolesti s vyloučením jiné příčiny, než je vazookluzivní příhoda, které vyžadovaly návštěvu zdravotnického zařízení a léčbu perorálními nebo parenterálními opiáty nebo parenterálními nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID). Za vazookluzivní krize byly podle definice považovány také syndrom akutního hrudníku, sekvestrace v játrech, sekvestrace ve slezině a priapismus (vyžadující návštěvu lékaře).

Celkem 198 pacientů se srpkovitou anémií ve věku od 16 do 63 let (včetně, průměrný věk 30,1±10,3 roků), s jakýmkoli genotypem srpkovité anémie (včetně HbSS [71,2 %], HbSC [16,2 %], HbSbeta0-talasemie [6,1 %], HbSbeta+-talasemie [5,1 %] a ostatních [1,5 %]) a s anamnézou vazookluzivních krizí v počtu mezi 2 a 10 případy v předchozích 12 měsících (62,6 % resp. 37,4 % pacientů mělo 2-4 resp. 5-10 vazookluzivních krizí) bylo randomizováno v poměru 1:1:1 pro Adakveo 5 mg/kg, Adakveo 2,5 mg/kg nebo placebo. Většina pacientů byla černé rasy nebo to byli Afroameričané (91,9 %). Pacienti dostávali přípravek Adakveo s (62,1 %) nebo bez (37,9 %) HU/HC. Randomizace byla stratifikována podle toho, zda pacienti již dostávali HU/HC (ano/ne) a podle počtu vazookluzivních krizí v předchozích 12 měsících (2 až 4, 5 až 10). Pacientům bylo dovoleno užívat léčivé přípravky ke zmírnění bolesti (tj. paracetamol, NSAID a opiáty) a dostat občasně transfuze “podle potřeby”. Pacienti účastníci se dlouhodobého transfuzního programu (předem naplánované série transfuzí za účelem profylaxe) byli ze studie vyloučeni.

Léčba přípravkem Adakveo 5 mg/kg vedla ke snížení mediánu ročního počtu vazookluzivních krizí o 45,3 % v porovnání s placebem (Hodges-Lehmann, medián absolutního rozdílu -1,01 v porovnání s placebem, 95% CI [-2,00; 0,00]), což bylo statisticky významné (p=0,010). Medián ročního počtu nekomplikovaných vazookluzivních krizí (jakákoliv vazookluzivní krize definovaná výše, vyjma syndromu akutního hrudníku, sekvestrace v játrech, sekvestrace ve slezině nebo priapismu) a medián počtu dnů hospitalizace byly ve skupině s přípravkem Adakveo 5 mg/kg v porovnání se skupinou s placebem nižší o 62,9 %, resp. o 41,8 %. Vazookluzivní krize vyskytující se během studie byly hodnoceny nezávislou hodnotící komisí.

Hlavní výsledky účinnosti pivotní studie SUSTAIN jsou shrnuty v Tabulce 3 a 4.

Tabulka 3 Výsledky z klinické studie SUSTAIN u srpkovité anémie

Výsledek	Adakveo 5 mg/kg (n=67) (standardní medián)	Placebo (n=65) (standardní medián)	Změna vs placebo	Hodges-Lehmann průměrný rozdíl (95% CI)	p-hodnota (Wilcoxonova klasifikační suma)
Primární cílový ukazatel Roční počet VOCs	1,63	2,98	-45,3 %	-1,01 (-2,00; 0,00)	0,010
Sekundární cílové ukazatele					
Roční počet dní hospitalizace	4,00	6,87	-41,8%	0,00 (-4,36; 0,00)	0,450
Roční počet nekomplikovaných VOCs	1,08	2,91	-62,9%	-1,00 (-1,98; 0,00)	-
Primární (roční počet VOC, který vedl k návštěvě zdravotnického zařízení) a hlavní sekundární (roční počet dní hospitalizace) cílové ukazatele byly jedinými formálně testovanými parametry pro statistickou významnost podle protokolu.					

Klinický účinek prokázaný v primární analýze účinnosti byl podporován četnými dodatečnými analýzami, včetně negativní binomiální regrese na hodnocení zkoušejícího konzervativní metodou, pro zpracování chybějících dat kvůli časnému ukončení léčby na základě výsledků ve skupině s placebem (RR=0,74; 95% CI=0,52; 1,06).

Ve skupině s přípravkem Adakveo 5 mg/kg bylo klinicky významné snížení ročního počtu vazookluzivních krizí pozorováno napříč důležitými podskupinami (užívání HU/HC, 2-4 nebo 5-10 vazookluzivních krizí v předchozích 12 měsících a HbSS nebo non-HbSS genotypy, viz Tabulka 4).

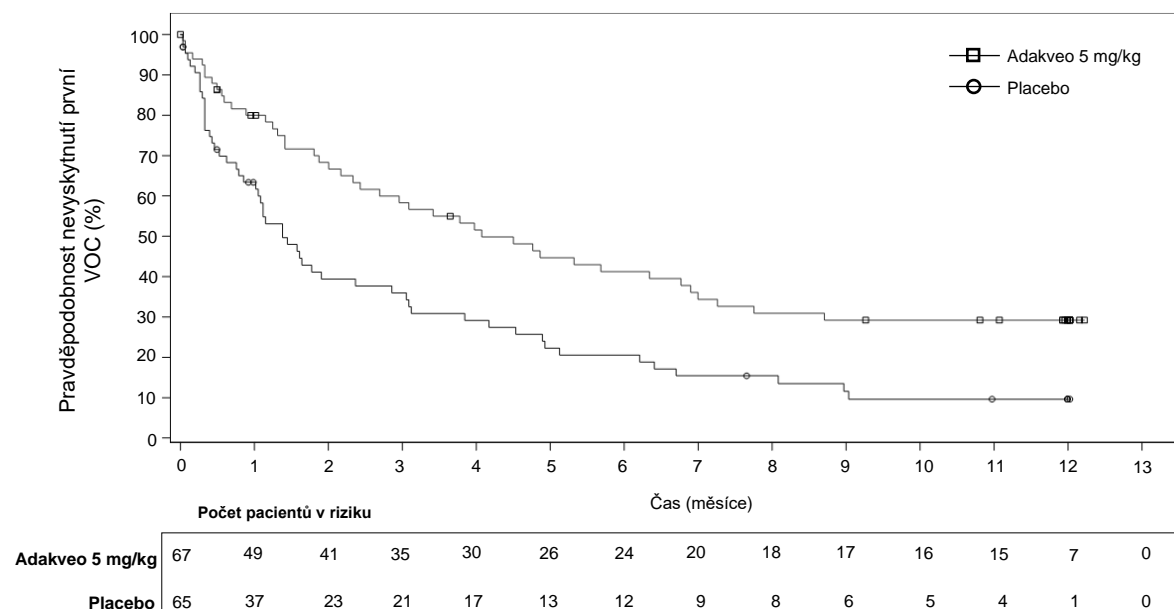
Tabulka 4 Roční počet VOC u pacientů – analýzy podskupin

Podskupina		Adakveo 5 mg/kg (n=67) (standardní medián)	Placebo (n=65) (standardní medián)	Změna vs placebo	Hodges-Lehmann průměrný rozdíl (95% CI)
Užívání HU/HC	Ano	n=42 2,43	n=40 3,58	-32,1 %	-1,01 (-2,44; 0,00)
	Ne	n=25 1,00	n=25 2,00	-50,0 %	-1,02 (-2,00; 0,00)
Počet VOC v předchozích 12 měsících	2-4 VOC	n=42 1,14	n=41 2,00	-43,0 %	-0,05 (-1,56; 0,01)
	5-10 VOC	n=25 1,97	n=24 5,32	-63,0 %	-2,74 (-5,00; -0,83)
Genotypy srpkovité anémie, včetně 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)

Ve skupině s přípravkem Adakveo 5 mg/kg v porovnání s placebem bylo pozorováno větší než dvojnásobné zvýšení podílu pacientů s žádnou VOC a těch, kteří dokončili studii (22 % vs 8 %; poměr šancí (odds ratio) [95% CI]: 3,57 [1,20; 10,63]). Podobný rozdíl byl také pozorován napříč důležitými podskupinami (užívání HU/HC, genotyp).

Léčba přípravkem Adakveo 5 mg/kg byla také spojena s třikrát delším Kaplan-Meierovým odhadovaným mediánem času do první VOC v porovnání s placebem (4,07 vs 1,38 měsíců; HR=0,495; 95% CI: 0,331; 0,741) (Obrázek 1) a dvakrát delším mediánem času od randomizace do druhé VOC v porovnání s placebem (10,32 vs 5,09 měsíců; HR=0,534; 95% CI: 0,329; 0,866).

Obrázek 1 Kaplan-Meierova křivka času do první VOC



Pediatrická populace

Očekává se, že účinnost krizanlizumabu u pacientů ve věku 16 a 17 let je stejná jako u dospělých. Tři pacienti (2,7 %) ve věku do 18 let byli léčeni krizanlizumabem 5 mg/kg v klinických studiích.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Adakveo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě srpkovité anémie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Podmíněné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intravenózním podání 5 mg/kg krizanlizumabu po dobu 30 minut u pacientů se srpkovitou anémií byl medián doby k dosažení maximální sérové koncentrace krizanlizumabu (T_{max}) v ustáleném stavu 1,92 hodin.

Distribuce

Distribuce krizanlizumabu je typická pro endogenní humánní protilátky uvnitř vaskulárních a extracelulárních prostorů. Distribuční objem (V_z) byl 4,26 litru po jednorázové intravenózní infuzi 5 mg/kg krizanlizumabu u zdravých dobrovolníků.

Biotransformace

Protilátky jsou primárně vylučovány prostřednictvím proteolýzy za pomoci lysozomálních enzymů v játrech rozkladem na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminace

U zdravých dobrovolníků byl průměrný terminální eliminační poločas ($T_{1/2}$) 10,6 dnů a průměrná clearance byla 11,7 ml/h při dávce krizanlizumabu 5 mg/kg. U pacientů se srpkovitou anémií byl průměrný eliminační poločas $T_{1/2}$ během dávkovacího intervalu 11,2 dnů.

Linearita/nelinearita

Expozice krizanlizumabu (průměrné C_{max} , AUC_{last} , nebo AUC_{inf}) se u zdravých dobrovolníků zvyšovala nelineárně v rámci dávkovacího rozmezí od 0,2 do 8 mg/kg.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

V populační farmakokinetické analýze u pacientů s eGFR v rozsahu od 35 do 202 ml/min/1,73 m² nebyly nalezeny žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice krizanlizumabu mezi pacienty s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin a pacienty s normální funkcí ledvin. Údaje od pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou příliš omezené na to, aby bylo možné stanovit závěry pro tuto populaci (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost krizanlizumabu u pacientů s poruchou funkce jater nebyly stanoveny. Krizanlizumab je monoklonální protilátka a je vylučována prostřednictvím katabolismu (tj. rozkladem na peptidy a aminokyseliny) a neočekává se, že by bylo u pacientů s poruchou funkce jater potřeba měnit dávku.

Pediatriká populace

Farmakokinetika u pediatrických pacientů ve věku do 16 let nebyla hodnocena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, zkřížené reaktivity tkání a toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

V 26týdenní studii toxicity opakovaných dávek bylo podání krizanlizumabu opicím rodu makak obecný v dávkách až do 50 mg/kg/dávku jedenkrát za 4 týdny (alespoň 13,5násobek klinické expozice u člověka na základě AUC u pacientů se srpkovitou anémií v dávce 5 mg/kg jedenkrát každé čtyři týdny) všeobecně dobře tolerováno. V žádném z hodnocených cílových parametrů nebyly objeveny žádné primární nálezy spojené s krizanlizumabem. Při dávce 50 mg/kg byl pozorován minimální až středně těžký zánět cév v mnohočetných tkáních, považovaný za reakci komplexu antigen-protilátka (anti-lidské protilátky primátů) u 2 z 10 zvířat. Vyskytlo se jedno úmrtí, přisuzované aspiraci gastrického obsahu následně jako reakce související s podáním infuze, zprostředkovaná protilátkově závislou protilékovou hypersenzitivitou.

Farmakologické účinky krizanlizumabu na hemodynamické a elektrokardiografické parametry u opic rodu makak obecný byly hodnoceny ve 26týdenní toxikologické studii opakovaných dávek. Respirační rychlost a neurologické parametry byly také zhodnoceny. Nebyly přítomny žádné účinky na arteriální krevní tlak nebo srdeční frekvenci, PR, RR, QRS, QT a srdeční frekvencí korigované QT intervaly (QTc) na elektrokardiogramech (EKG), související s krizanlizumabem. Během kvalitativního EKG vyšetření nebyly pozorovány žádné abnormality v rytmu nebo kvalitativní změny. Nebyly přítomny účinky související s krizanlizumabem na respirační rychlost nebo jakýkoli hodnocený neurologický parametr.

Formální studie karcinogenity, genotoxicity a studie juvenilní toxicity nebyly s krizanlizumabem provedeny.

Ve 26týdenní studii toxicity opakovaných dávek byl opicím rodu makak obecný podáván krizanlizumab jednou za 4 týdny v dávkách až do 50 mg/kg (alespoň 13,5násobek klinické expozice u člověka na základě AUC u pacientů se srpkovitou anémií v dávce 5 mg/kg jedenkrát každé čtyři týdny). Nežádoucí účinky krizanlizumabu na samčí a samičí reprodukční orgány nebyly přítomny.

V rozšířené pre- a postnatální vývojové studii u opic rodu makak obecný dostávaly březí samice intravenózně krizanlizumab jedenkrát každé dva týdny během období organogeneze v dávkách 10 a 50 mg/kg (přibližně 2,8 resp. 16násobek klinické expozice člověku na základě AUC u pacientů se srpkovitou anémií v dávce 5 mg/kg jedenkrát každé čtyři týdny). Nebyla pozorována žádná mateřská toxicita. Bylo pozorováno zvýšení ztrát plodů (potraty nebo narození mrtvých plodů) u obou dávek a toto bylo vyšší ve třetím trimestru. Příčina ztrát plodů u opic není známa, ale může to být v důsledku vývoje protilékových protilátek proti krizanlizumabu. Nebyly přítomny žádné účinky na růst a vývoj mláďat během 6 měsíců po porodu, které by byly spojeny s krizanlizumabem.

Měřitelné sérové koncentrace krizanlizumabu byly pozorovány u mláďat opic rodu makak obecný 28. den postnatálně, což potvrzuje, že krizanlizumab, podobně jako jiné protilátky IgG, prochází placentární bariérou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Dihydrát natrium-citrátu (E 331)
Kyselina citronová (E 330)
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána od začátku přípravy naředěného roztoku pro infuzi až do konce podání infuze až po 8 hodin při pokojové teplotě (až do 25 °C) a při 2 °C až 8 °C až po 24 hodin celkově.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok pro infuzi použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, jsou doba uchovávání a podmínky po otevření před použitím v zodpovědnosti uživatele, a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, včetně 4,5 hodiny při pokojové teplotě (až do 25 °C) od začátku přípravy k dokončení infuze, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml koncentráту pro infuzní roztok v injekční lahvičce typu I s pryžovým uzávěrem pokrytým chlorobutylem, se zataveným hliníkovým víčkem s plastovým odtrhovacím krytem, obsahující 100 mg krizanlizumabu.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Adakveo injekční lahvičky jsou určeny pouze pro jednorázové použití.

Příprava infuze

Naředěný infuzní roztok má být připraven zdravotnickým pracovníkem s použitím aseptické techniky.

Celková dávka a požadovaný objem přípravku Adakveo závisí na tělesné hmotnosti pacienta, podává se 5 mg krizanlizumabu na kg tělesné hmotnosti.

Objem použitý pro přípravu infuze se vypočítá podle následující rovnice:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{Tělesná hmotnost pacienta (kg)} \times \text{předepsaná dávka} \quad [5 \text{ mg/kg}]}{\text{Koncentrace přípravku Adakveo} \quad [10 \text{ mg/ml}]}$$

1. Vezměte požadovaný počet injekčních lahviček určený k podání předepsané dávky a přiveďte je k pokojové teplotě (maximálně na 4 hodiny). Jedna injekční lahvička je potřeba pro podání každých 10 ml přípravku Adakveo (viz tabulka níže).

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (mg)	Objem (ml)	Injekční lahvičky (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Injekční lahvičky vizuálně zkontrolujte.
 - Roztok v injekčních lahvičkách má být průhledný až opalescentní. Roztok nepoužívejte, pokud jsou v něm přítomné částice.
 - Roztok má být bezbarvý nebo může mít mírně žlutohnědý odstín.
3. Ze 100 ml infuzního vaku obsahujícího buď injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo glukosu 5 % odeberte objem odpovídající požadovanému objemu přípravku Adakveo a zlikvidujte ho.
 - Nebyly pozorovány žádné inkompatibility mezi naředěným roztokem Adakveo a infuzními vaky, vyrobenými z polyvinylchloridu (PVC), polyetyleny (PE) a polypropylenu (PP).
4. Natáhněte požadovaný objem přípravku Adakveo z injekčních lahviček a pomalu injikujte do předtím připraveného infuzního vaku.
 - Roztok nesmí být smíchán nebo podáván spolu s jinými léčivými přípravky pomocí stejné intravenózní linky.
 - Ponechte objem přípravku Adakveo přidaný do infuzního vaku v rozmezí od 10 ml do 96 ml, abyste získali finální koncentraci v infuzním vaku v rozmezí 1 mg/ml až 9,6 mg/ml.
5. Smíchejte naředěný roztok jemným převrácením infuzního vaku. **NETŘEPEJTE.**

Podání

Adakveo naředěný roztok musí být podán pomocí sterilního nepyrogenního vloženého filtru o velikosti pórů 0,2 mikrometru intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Nebyly pozorovány žádné inkompatibility mezi přípravkem Adakveo a infuzními sety vyrobenými z PVC, PVC vyztuženého PE, polyuretanu a vloženými membránovými filtry složenými z polyethersulfonu (PES), polyamidu (PA) nebo polysulfonu (PSU).

Po podání přípravku Adakveo vypláchněte infuzní linku s alespoň 25 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo glukosy 5 %.

Likvidace odpadu

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1476/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. října 2020
Datum posledního prodloužení registrace: 12. srpna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK
A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Basilej
Švýcarsko

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ
PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem dalšího zkoumání účinnosti a bezpečnosti krizanlizumabu má držitel předložit výsledky primární analýzy studie fáze III CSEG101A2301 s krizanlizumabem v monoterapii nebo podávaným s hydroxyureou/hydroxykarbamidem u dospívajících a dospělých pacientů se srpkovitou anémií a vazookluzivními krizemi	Zpráva o primární analýze výsledků z klinické studie: prosinec 2025
Za účelem dalšího zkoumání farmakokinetiky, farmakodynamiky a bezpečnosti krizanlizumabu má držitel předložit konečné výsledky studie CSEG101A2202 fáze II s krizanlizumabem v monoterapii nebo v kombinaci s hydroxyureou/hydroxykarbamidem u pacientů se srpkovitou anémií a vazookluzivními krizemi.	Závěrečná zpráva z klinické studie: prosinec 2025

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Adakveo 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
crizanlizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml obsahuje crizanlizumabum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: sacharosu, dihydrát natrium-citrátu (E 331), kyselinu citronovou (E 330), polysorbát 80 (E 433), vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička
100 mg/10 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro intravenózní podání po naředění.
Pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1476/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Adakveo 10 mg/ml sterilní koncentrát
crizanlizumabum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg/10 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Adakveo 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok crizanlizumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Adakveo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Adakveo podán
3. Jak se Adakveo podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Adakveo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Adakveo a k čemu se používá

Co je Adakveo

Adakveo obsahuje léčivou látku krizanlizumab, která patří do skupiny léčivých přípravků zvaných monoklonální protilátky (mAbs).

K čemu se Adakveo používá

Adakveo se používá k předcházení opakujících se bolestivých krizí objevujících se u pacientů se srpkovitou anémií ve věku 16 let a starších. Adakveo může být podáno v kombinaci s hydroxyureou/hydroxykarbamidem, ačkoli může být také použito samostatně.

Srpkovitá anémie je dědičné onemocnění krve. Způsobuje, že se postižené červené krvinky mění na krvinky srpkovitého tvaru a ty pak obtížně procházejí malými krevními cévami. U srpkovité anémie jsou navíc krevní cévy poškozené a přilnavé kvůli probíhajícímu chronickému zánětu. To vede k tomu, že krevní buňky ulpívají v krevních cévách, což způsobuje akutní záchvaty bolesti a poškození orgánů.

Jak Adakveo působí

Pacienti se srpkovitou anémií mají vyšší hladiny bílkoviny zvané P-selektin. Adakveo se váže na P-selektin. To má zamezit krevním buňkám ulpívat na cévních stěnách a pomoci předcházet bolestivým krizím.

Pokud máte dotazy, jak Adakveo působí nebo proč Vám byl tento lék předepsán, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Adakveo podán

Přípravek Adakveo Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergický(á) na krizalizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Reakce související s podáním infuze

Léky tohoto typu (zvané monoklonální protilátky) se podávají do žíly (intravenózně) jako infuze. Mohou způsobit nechtěné reakce (nežádoucí účinky), když se podají infuzí do Vašeho těla. Takové reakce se mohou vyskytnout během infuze nebo do 24 hodin po podání infuze.

Sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře bezodkladně, pokud zjistíte jakékoli z následujících příznaků během infuze nebo do 24 hodin po podání infuze, protože tyto příznaky mohou být známkami reakce související s podáním infuze:

- Bolest na různých místech, bolest hlavy, horečka, zimnice nebo svalový třes, nucení ke zvracení (nauzea), zvracení, průjem, únava, závrať, svědění, kopřivka, pocení, dušnost nebo sípání. Viz také bod 4, "Možné nežádoucí účinky".

Váš lékař nebo zdravotní sestra budou sledovat známky a příznaky těchto reakcí souvisejících s podáním infuze.

Pokud se u Vás objeví reakce související s podáním infuze, může být potřeba přestat podávat infuzi přípravku Adakveo nebo ji zpomalit. Můžete dostat další léky k léčbě příznaků reakce související s podáním infuze. Další infuze přípravku Adakveo mohou být podávány pomaleji a/nebo spolu s léky, které snižují riziko reakce související s podáním infuze.

Krevní testy během léčby přípravkem Adakveo

Pokud podstupujete jakékoli krevní testy, sdělte lékaři nebo zdravotní sestře, že se léčíte přípravkem Adakveo. Je to důležité, protože tato léčba může ovlivňovat laboratorní test, používaný ke změření počtu krevních destiček ve Vaší krvi.

Děti a dospívající

Adakveo se nemá používat u dětí nebo dospívajících do 16 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Adakveo

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Adakveo nebyl testován u těhotných žen, proto o jeho bezpečnosti u těhotných žen jsou omezené informace.

Pokud jste těhotná nebo byste mohla otěhotnět a neužíváte antikoncepci (léky proti početí), nedoporučuje se užívat Adakveo.

Není známo, zda Adakveo nebo jeho jednotlivé složky přecházejí do mateřského mléka.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek dostávat. Váš lékař s Vámi prodiskutuje potenciální riziko(a) při podávání přípravku Adakveo během těhotenství nebo kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Adakveo by mohlo mít malý vliv na Vaši schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Pokud pocítíte únavu, ospalost nebo závrať, neříďte dopravní prostředky nebo neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

Adakveo obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Adakveo podává

Adakveo Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra.

Pokud máte nějaké dotazy ohledně toho, jak se Adakveo podává, zeptejte se lékaře nebo zdravotní sestry, kteří Vám podávají infuzi.

Váš lékař Vám sdělí, kdy budete dostávat infuze a kdy budete mít následné návštěvy.

Jaké množství přípravku Adakveo Vám bude podáno

Doporučená dávka je 5 mg na kilogram tělesné hmotnosti. První infuzi dostanete v týdnu 0 a druhou infuzi o dva týdny později (týden 2). Poté budete dostávat infuzi každé 4 týdny.

Jak se infuze podává

Adakveo se podává do žíly (intravenózně) ve formě infuze trvající 30 minut.

Adakveo se může podat samostatně nebo s hydroxyureou/hydroxykarbamidem.

Jak dlouho trvá léčba přípravkem Adakveo

Zeptejte se svého lékaře, jak dlouho budete léčbu dostávat. Váš lékař bude pravidelně kontrolovat Váš zdravotní stav, aby zjistil, zda má léčba požadovaný účinek.

Jestliže jste zapomněl(a) na infuzi přípravku Adakveo

Je velmi důležité, abyste dostal(a) všechny infuze. Pokud zmeškáte podání infuze, co nejdříve kontaktujte svého lékaře a objednejte se na jiný termín.

Jestliže jste přestal(a) dostávat léčbu přípravkem Adakveo

Nepřestávejte s léčbou přípravkem Adakveo, dokud Vám Váš lékař nesdělí, že to můžete udělat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné

Bezodkladně sdělte lékaři nebo zdravotní sestře, který(á) Vám podává infuzi, pokud se u Vás objeví jakékoli z následujících příznaků během infuze nebo do 24 hodin po infuzi:

- bolest na různých místech, bolest hlavy, horečka, zimnice nebo svalový třes, nucení ke zvracení (nauzea), zvracení, průjem, únava, závrať, svědění, kopřivka, pocení, dušnost nebo sípání.

Tyto příznaky mohou být známkami reakce související s podáním infuze, což je častý nežádoucí účinek (to znamená, že může postihnout až 1 z každých 10 lidí).

Ostatní možné nežádoucí účinky

Ostatní možné nežádoucí účinky zahrnují účinky uvedené níže. Pokud se tyto nežádoucí účinky stanou závažnými, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- bolest kloubů (artralgie)
- nucení ke zvracení (nauzea)
- bolest zad
- horečka
- bolest v podbříšku nebo nadbříšku, pocit citlivosti v oblasti břicha a nepříjemný pocit v oblasti břicha

Časté (mohou postihnout až 1 z každých 10 lidí)

- průjem
- svědění (včetně vulvovaginálního svědění)
- zvracení
- bolest svalů (myalgie)
- bolest ve svalech nebo kostech hrudníku (muskuloskeletární bolest hrudníku)
- bolest v krku (orofaryngeální bolest)
- zarudnutí nebo otok a bolest v místě podání infuze

Není známo (frekvence nemůže být určena z dostupných údajů)

- bolest různé intenzity (mírná, středně silná nebo prudká) objevující se na různých místech během infuze nebo do 24 hodin po infuzi, která může být známkou reakce související s podáním infuze.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Adakveo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte injekční lahvičku v původním obalu, aby byla chráněna před světlem. Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Infuzní roztoky se mají použít okamžitě po naředění.

6. Obsah balení a další informace

Co Adakveo obsahuje

- Léčivou látkou je crizanlizumabum. Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml obsahuje crizanlizumabum 100 mg.
- Dalšími složkami jsou sacharosa, dihydrát natrium-citrátu (E 331), kyselina citronová (E 330), polysorbát 80 (E 433) a voda pro injekci.

Jak Adakveo vypadá a co obsahuje toto balení

Adakveo koncentrát pro infuzní roztok je bezbarvá až lehce hnědo-žlutá tekutina.

Adakveo je dostupný v baleních obsahujících 1 injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Adakveo injekční lahvičky jsou určeny pouze pro jednorázové použití.

Příprava infuze

Naředěný infuzní roztok má být připraven zdravotnickým pracovníkem s použitím aseptické techniky.

Celková dávka a požadovaný objem přípravku Adakveo závisí na tělesné hmotnosti pacienta, podává se 5 mg krizanlizumabu na kg tělesné hmotnosti.

Objem použitý pro přípravu infuze se vypočítá podle následující rovnice:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{Tělesná hmotnost pacienta (kg)} \times \text{předepsaná dávka [5 mg/kg]}}{\text{Koncentrace přípravku Adakveo [10 mg/ml]}}$$

1. Vezměte požadovaný počet injekčních lahviček určený k podání předepsané dávky a přiveďte je k pokojové teplotě (maximálně na 4 hodiny). Jedna injekční lahvička je potřeba pro podání každých 10 ml přípravku Adakveo (viz tabulka níže).

Tělesná hmotnost (kg)	Dávka (mg)	Objem (ml)	Injekční lahvičky (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Injekční lahvičky vizuálně zkontrolujte.
 - Roztok v injekčních lahvičkách má být průhledný až opalescentní. Roztok nepoužívejte, pokud jsou v něm přítomné částice.
 - Roztok má být bezbarvý nebo může mít mírně žlutohnědý odstín.
3. Ze 100 ml infuzního vaku, obsahujícího buď injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo glukosu 5 % odeberte objem odpovídající požadovanému objemu přípravku Adakveo a zlikvidujte ho.
 - Nebyly pozorovány žádné inkompability mezi naředěným roztokem Adakveo a infuzními vaky, vyrobenými z polyvinylchloridu (PVC), polyetyleny (PE) a polypropylenu (PP).
4. Natáhněte požadovaný objem přípravku Adakveo z injekčních lahviček a pomalu injikujte do předtím připraveného infuzního vaku.
 - Roztok nesmí být smíchán nebo podáván spolu s jinými léčivými přípravky pomocí stejné intravenózní linky.
 - Ponechte objem přípravku Adakveo přidaný do infuzního vaku v rozmezí od 10 ml do 96 ml, abyste získali finální koncentraci v infuzním vaku v rozmezí 1 mg/ml až 9,6 mg/ml.
5. Smíchejte naředěný roztok jemným převrácením infuzního vaku. **NETŘEPEJTE.**

Uchovávání naředěného roztoku

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána od začátku přípravy naředěného roztoku pro infuzi až do konce podání infuze až po 8 hodin při pokojové teplotě (až do 25 °C) a při 2 °C až 8 °C až po 24 hodin celkově.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok pro infuzi použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, jsou doba uchovávání a podmínky po otevření před použitím v zodpovědnosti uživatele, a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, včetně 4,5 hodiny při pokojové teplotě (až do 25 °C) od začátku přípravy k dokončení infuze, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Podání

Adakveo naředěný roztok musí být podán pomocí sterilního nepyrogenního vloženého filtru o velikosti pórů 0,2 mikrometru intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Nebyly pozorovány žádné inkompatibility mezi přípravkem Adakveo a infuzními sety vyrobenými z PVC, PVC vyztuženého PE, polyuretanu a vloženými membránovými filtry složenými z polyethersulfonu (PES), polyamidu (PA) nebo polysulfonu (PSU).

Po podání přípravku Adakveo vypláchněte infuzní linku s alespoň 25 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo glukosy 5 %.

Likvidace odpadu

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.