

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Adakveo 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 10 mg krizanlizumaba.

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg krizanlizumaba.

Krizanlizumab je monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)

Bezbojna do blago smečkastožuta tekućina koja ima pH 6 i osmolalnost 300 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Adakveo je indiciran za prevenciju rekurentnih vazo-okluzivnih kriza (VOK-ova) u bolesnika s bolešću srpastih stanica u dobi od 16 i više godina. Može se primjenjivati kao dodatna terapija uz hidroksiureu/hidroksikarbamid (HU/HK) ili kao monoterapija u bolesnika u kojih terapija HU/HK-om nije prikladna ili je neodgovarajuća.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti liječnici s iskustvom u zbrinjavanju bolesti srpastih stanica.

Doziranje

Preporučena doza

Preporučena doza krizanlizumaba iznosi 5 mg/kg primijenjenih tijekom razdoblja od 30 minuta intravenskom infuzijom u 0. tjednu, 2. tjednu i zatim svaka 4 tjedna.

Krizanlizumab se može primjenjivati samostalno ili s HU/HK-om.

Zakašnjela ili propuštena doza

Ako se propusti doza, liječenje se mora primijeniti što prije.

- Ako se krizanlizumab primijeni unutar 2 tjedna od propuštene doze, doziranje je potrebno nastaviti prema bolesnikovu prvobitnom rasporedu.
- Ako se krizanlizumab primijeni više od 2 tjedna nakon propuštene doze, doziranje je potrebno nastaviti svaka 4 tjedna nakon toga.

Zbrinjavanje reakcija povezanih s infuzijom

U Tablici 1 navedene su sažete preporuke za zbrinjavanje reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.8).

Tablica 1 Preporuke za zbrinjavanje reakcija povezanih s infuzijom

Težina nuspojave	Preporuka za zbrinjavanje
Blage (stupanj 1) do umjerene (stupanj 2) reakcije povezane s infuzijom	Privremeno prekinuti ili smanjiti brzinu infuzije. Započeti simptomatsko liječenje.* Za sljedeće infuzije, razmotriti premedikaciju i/ili sporiju brzinu infuzije.
Teške (\geq stupanj 3) reakcije povezane s infuzijom	Trajno prekinuti liječenje lijekom Adakveo. Započeti simptomatsko liječenje.*

* Npr. antipiretik, analgetik i/ili antihistaminik. Potreban je oprez s primjenom kortikosteroida u bolesnika s bolešću srpastih stanica osim ako je klinički indicirana (npr. liječenje anafilaksije).

Posebne populacije

Starije osobe

Krizanlizumab nije bio ispitivan u starijih bolesnika. Nije potrebna prilagodba doze, jer dob ne utječe na farmakokinetiku krizanlizumaba u odraslih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju rezultata populacijske farmakokinetičke (PK) analize, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Podaci o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega preograničeni su da bi se mogli donijeti zaključci o primjeni u toj populaciji.

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost krizanlizumaba u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nisu još ustanovljene. Krizanlizumab je monoklonsko protutijelo koje se eliminira katabolizmom (tj. razgrađuje se na peptide i aminokiseline), te se ne očekuje da će biti potrebna promjena doze za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost krizanlizumaba u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 16 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Nema relevantne primjene krizanlizumaba u dojenčadi u dobi mlađoj od 6 mjeseci za indicaciju prevencije rekurentnih vazo-okluzivnih kriza.

Način primjene

Adakveo se mora razrijediti 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju ili 5%-tnom otopinom dekstroze prije primjene.

Razrijeđena otopina mora se primijeniti intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od 30 minuta, kroz sterilni, nepirogeni ugrađeni (in-line) filter s porama od 0,2 mikrometra. Ne smije se primijeniti intravenskom brzom ili bolusnom injekcijom.

Za upute o razrijeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Preosjetljivost na produkte stanica jajnika kineskog hrčka (CHO).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije povezane s infuzijom

U kliničkim ispitivanjima, reakcije povezane s infuzijom (definirane kao one koje se jave tijekom infuzije ili unutar 24 sata od infuzije) opažene su u 3 bolesnika (2,7%) liječena krizanlizumabom u dozi od 5 mg/kg (vidjeti dio 4.8).

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi reakcija povezanih s infuzijom, uključujući događaje jake boli, koji su se u odnosu na bolesnikovo početno stanje javljali na drugim mjestima, bili različite težine i/ili prirode, a koji su u nekoliko slučajeva zahtijevali hospitalizaciju. Većina tih reakcija povezanih s infuzijom dogodila se tijekom infuzije ili unutar nekoliko sati od završetka prve ili druge infuzije. Međutim, prijavljeni su i slučajevi jake boli koji su se kasnije pojavljivali, nakon prethodnih infuzija koje su se dobro podnijele. Neki bolesnici su također doživjeli naknadne komplikacije poput akutnog sindroma prsišta (engl. *acute chest syndrome*) i masne embolije, posebno oni liječeni steroidima.

Bolesnike je potrebno pratiti i savjetovati vezano uz znakove i simptome reakcija povezanih s infuzijom koji mogu uključivati bol na različitim mjestima, glavobolju, vrućicu, zimicu, mučninu, povraćanje, proljev, umor, omaglicu, pruritus, urtikariju, znojenje, nedostatak zraka ili piskanje (vidjeti dio 4.8).

U slučaju teške reakcije povezane s infuzijom, primjenu krizanlizumaba potrebno je obustaviti i uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.2).

Za preporuke o zbrinjavanju blagih ili umjerenih reakcija povezanih s infuzijom vidjeti dio 4.2.

Potreban je oprez s primjenom kortikosteroida u bolesnika s bolešću srpastih stanica osim ako je klinički indicirana (npr. liječenje anafilaksije).

Utjecaj na nalaze laboratorijskih pretraga: broj trombocita određen automatskim brojačem

Utjecaj na broj trombocita određen automatskim brojačem (agregacija trombocita) opažen je u bolesnika liječenih krizanlizumabom u kliničkim ispitivanjima, osobito prilikom korištenja epruveta koje sadrže EDTA-u (etilendiamintetraacetatnu kiselinu). To može dovesti do nemogućnosti procjene ili lažno sniženog broja trombocita. Nema dokaza da krizanlizumab uzrokuje smanjenje cirkulirajućih trombocita ili da ima proagregacijski učinak *in vivo*.

Da bi se umanjio potencijal za utjecaj na nalaze laboratorijskih pretraga, preporučuje se da se pretraga obavi što prije (u roku od 4 sata od prikupljanja krvi) ili da se upotrijebe epruvete s citratom. Prema potrebi, broj trombocita može se procijeniti pretragom razmaza periferne krvi.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije između krizanalizumaba i drugih lijekova nisu ispitivane u posebnim ispitivanjima.

Monoklonska protutijela ne metaboliziraju se putem enzima citokroma P450 (CYP450). Stoga se ne očekuje da će lijekovi koji su supstrati, inhibitori ili induktori CYP450 utjecati na farmakokinetiku krizanalizumaba. U kliničkim ispitivanjima, HU/HK nije utjecao na farmakokinetiku krizanalizumaba u bolesnika.

Ne očekuje se utjecaj na izloženost istodobno primijenjenim lijekovima na temelju metaboličkih puteva monoklonskih protutijela.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni lijeka Adakveo u trudnica su ograničeni. Na temelju podataka iz ispitivanja na životinjama, krizanalizumab bi mogao uzrokovati gubitak ploda kad se primjenjuje kod trudnice (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Adakveo tijekom trudnoće i u žene reproduktivnog potencijala koja ne koristi kontracepciju.

Da bi se utvrdili učinci lijeka u trudnica, od zdravstvenih radnika se traži da prijave sve slučajeve trudnoće i komplikacija tijekom trudnoće (od 105 dana prije zadnje menstruacije nadalje) lokalnom predstavniku nositelja odobrenja (vidjeti uputu o lijeku) kako bi se omogućilo praćenje tih bolesnica u programu Intenzivnog praćenja ishoda trudnoće (engl. *PRregnancy outcomes Intensive Monitoring programme*, PRIM). Osim toga, svi slučajevi trudnoće trebaju se prijaviti putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se krizanalizumab u majčino mlijeko nakon primjene lijeka Adakveo. Nema podataka o učincima krizanalizumaba na dojenje novorođenčad/dojenčad ili na laktaciju.

Budući da se mnogi lijekovi, uključujući protutijela, mogu izlučivati u majčino mlijeko, ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Adakveo, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učinku lijeka Adakveo na plodnost u ljudi. Dostupni neklinički podaci ne ukazuju na postojanje učinka na plodnost tijekom liječenja krizanalizumabom (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Moguće je da Adakveo malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene krizanalizumaba mogu se javiti omaglica, umor i somnolencija.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave ($\geq 10\%$ bolesnika) u skupini koja je primala Adakveo 5 mg/kg bile su artralgiya, mučnina, bol u leđima, pireksija i bol u abdomenu. Ove nuspojave, uz mialgiju, mišićno-koštanu bol u prsištu i proljev, mogu biti znakovi i simptomi reakcije povezane s infuzijom ako su uočene tijekom infuzije ili unutar 24 sata od infuzije (vidjeti dio 4.4). Događaji teškog oblika opaženi su za pireksiju i artralgiyu (0,9% u svake). Događaji jake boli kao dio reakcija povezanih s infuzijom prijavljeni su nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablični popis nuspojava

Tablica 2 prikazuje nuspojave na temelju objedinjenih podataka iz dva ispitivanja: pivotalnog ispitivanja SUSTAIN te otvorenog ispitivanja farmakokinetike/farmakodinamike i sigurnosti primjene s jednom ispitivanom skupinom. Primjena krizanlizumaba u kombinaciji s HU/HK-om nije dovela do nikakvih značajnih razlika u sigurnosnom profilu. Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet također su prikazane u Tablici 2.

Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu temelji se na sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2 Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Bol u usnoj šupljini i ždrijelu
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina, bol u abdomenu*
	Često	Proljev, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Pruritus*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Artralgiya, bol u leđima
	Često	Mialgija, mišićno-koštanu bol u prsištu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Pireksija
	Često	Reakcija na mjestu primjene infuzije*
	Nepoznato	Bol [#]
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	Često	Reakcija povezana s infuzijom

*Skupine nuspojava navedene u nastavku obuhvaćaju sljedeće preporučene pojmove prema MedDRA-i:
- Bol u abdomenu: bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, bol u donjem dijelu abdomena, nelagoda u abdomenu i osjetljivost abdomena na dodir
- Pruritus: pruritus i vulvovaginalni pruritus
- Reakcija na mjestu primjene infuzije: ekstravazacija, bol i oticanje na mjestu primjene infuzije
[#] Bol na različitim mjestima koja se javlja tijekom infuzije ili unutar 24 sata od infuzije (npr. potencijalna reakcija povezana s infuzijom). To uključuje, između ostalog, bol u abdomenu, artralgiyu, bol u leđima, bol u kostima, bol u prsištu, bol u cijelom tijelu, glavobolju, grčeve u mišićima, mišićno-koštanu bol, mialgiju, bol u udovima. Vidjeti dio 4.4.

Opis odabranih nuspojava

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima, protutijela protiv krizanlizumaba izazvana liječenjem bila su prolazno opažena u 1 bolesnika (0,9%) od 111 bolesnika koji su primali Adakveo 5 mg/kg.

Nije bilo dokaza izmijenjene farmakokinetike ili izmijenjenog sigurnosnog profila s razvojem protutijela protiv krizanlizumaba.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u bolesnika u dobi od 16 i 17 godina biti ista kao u odraslih. Sigurnost krizanlizumaba ocijenjena je u 3 bolesnika u dobi <18 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja u kliničkim ispitivanjima.

U slučajevima sumnje na predoziranje potrebno je započeti opće potporne mjere i simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali hematološki lijekovi, ATK oznaka: B06AX01

Mehanizam djelovanja

Krizanlizumab je selektivno IgG2 kapa humanizirano monoklonsko protutijelo (mAb) koje se visokim afinitetom veže za P-selektin i blokira interakciju s njegovim ligandima, uključujući P-selektin glikoproteinski ligand 1 (PSGL-1). Krizanlizumab također može razdvojiti već stvoren kompleks P-selektina i PSGL-1. P-selektin je adhezijska molekula koja se eksprimira na aktiviranim endotelnim stanicama i trombocitima. Ona igra ključnu ulogu u početnoj regrutaciji leukocita i agregaciji trombocita na mjestu vaskularne ozljede tijekom upale. U kroničnom proupalnom stanju povezanom s bolešću srpastih stanica, P-selektin se prekomjerno eksprimira, a cirkulirajuće krvne stanice i endotel se aktiviraju i postaju hiperadhezivni. Višestanična adhezija posredovana P-selektinom ključan je čimbenik u patogenezi vazookluzije i vazookluzivnih kriza (VOK). U bolesnika s bolešću srpastih stanica nađene su povišene razine P-selektina.

Pokazalo se da vezanje P-selektina na površini aktiviranog endotela i trombocita učinkovito blokira interakcije između endotelnih stanica, trombocita, eritrocita i leukocita, sprječavajući time vazookluziju.

Farmakodinamički učinci

Tijekom kliničkih ispitivanja, liječenje krizanlizumabom 5 mg/kg dovelo je do trenutačne i održane inhibicije P-selektina ovisne o dozi (mjerene *ex vivo*) u bolesnika s bolešću srpastih stanica.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost krizanlizumaba, s ili bez HU/HK-a, ocijenjena je u pivotalnom ispitivanju SUSTAIN, 52-tjednom, randomiziranom, placebo kontroliranim dvostruko slijepom, multicentričnom kliničkom ispitivanju u bolesnika s bolešću srpastih stanica koji u anamnezi imaju vazookluzivne krize (VOK-ove).

U ovom su ispitivanju VOK-ovi bili definirani kao oni koji dovode do odlaska u zdravstvenu ustanovu, što obuhvaća sve akutne epizode boli bez drugog uzroka osim vazookluzivnog događaja koji je zahtijevao odlazak u zdravstvenu ustanovu i liječenje oralnim ili parenteralnim opioidima ili parenteralnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL-ovima). Akutni prsni sindrom, sekvestracija jetre, sekvestracija slezene i prijapizam (koji zahtijeva odlazak u zdravstvenu ustanovu), po definiciji su se također smatrali VOK-ovima.

Ukupno je 198 bolesnika s bolešću srpastih stanica u dobi od 16 do 63 godine (uključivo; srednja dob 30,1±10,3 godine), s bilo kojim genotipom bolesti srpastih stanica (uključujući HbSS [71,2%], HbSC [16,2%], HbSbeta0-talasemija [6,1%], HbSbeta+-talasemija [5,1%] i drugim [1,5%]) te s 2 do 10 VOK-ova u anamnezi u proteklih 12 mjeseci (62,6% imalo je 2 do 4, odnosno 37,4%, bolesnika imalo je 5 do 10 VOK-ova) bilo randomizirano u omjeru 1:1:1 na Adakveo 5 mg/kg, Adakveo 2,5 mg/kg ili placebo. Većina bolesnika bili su crnci ili Afroamerikanci (91,9%). Bolesnici su primali Adakveo s HU/HK-om (62,1%) ili bez HU/HK-a (37,9%). Randomizacija je bila stratificirana prema bolesnicima koji su već primali HU/HK (D/N) i prema broju VOK-ova u proteklih 12 mjeseci (2 do 4, 5 do 10). Bolesnici su smjeli uzimati lijekove za ublažavanje boli (tj. paracetamol, NSAIL-ove i opioide) te primati povremene transfuzije „prema potrebi“. Bolesnici koji sudjeluju u programu kronične transfuzije (unaprijed planirani niz transfuzija za profilaktičke svrhe) bili su isključeni iz ispitivanja.

Liječenje lijekom Adakveo 5 mg/kg rezultiralo je medijanom godišnje stope VOK-ova nižim za 45,3% u usporedbi s placebo (Hodges-Lehmann, medijan apsolutne razlike od -1,01 u usporedbi s placebo, 95% CI [-2,00; 0,00]), što je bilo statistički značajno (p=0,010). Medijan godišnjih stopa nekomplikiranih VOK-ova (bilo koji VOK-ovi, kako su definirani u prethodnom tekstu, isključujući akutni prsni sindrom, sekvestraciju jetre, sekvestraciju slezene ili prijapizam) bio je 62,9% niži, a dani bolničkog liječenja 41,8% niži u skupini koja je primala Adakveo 5 mg/kg nego u skupini koja je primala placebo. VOK-ove koji su se javili tijekom ispitivanja ocijenilo je neovisno povjerenstvo za procjenu.

Glavni ishodi djelotvornosti pivotalnog ispitivanja SUSTAIN sažeti su u Tablicama 3 i 4.

Tablica 3 Rezultati kliničkog ispitivanja SUSTAIN kod bolesti srpastih stanica

Događaj	Adakveo 5 mg/kg (N=67) (standardni medijan)	Placebo (N=65) (standardni medijan)	Promjena u odnosu na placebo	Hodges- Lehmannova razlika medijana (95% CI)	p-vrijednost (Wilcoxonova suma rangova)
Mjera primarnog ishoda Godišnja stopa VOK-ova	1,63	2,98	-45,3%	-1,01 (-2,00; 0,00)	0,010
Mjere sekundarnih ishoda					
Godišnja stopa dana bolničkog liječenja	4,00	6,87	-41,8%	0,00 (-4,36; 0,00)	0,450
Godišnja stopa nekomplikiranih VOK-ova	1,08	2,91	-62,9%	-1,00 (-1,98; 0,00)	-

Mjera primarnog ishoda (godišnja stopa VOK-ova koji su doveli do posjeta zdravstvenoj ustanovi) i ključna mjera sekundarnog ishoda (godišnja stopa dana bolničkog liječenja) bile su jedine koje su formalno testirane za statistički značaj prema planu ispitivanja.

Klinički učinak pokazan primarnom analizom djelotvornosti potkrijepljen je višestrukim dopunskim analizama, uključujući negativnu binomnu regresiju na procjene ispitivača konzervativnom metodom za postupanje s nedostatkom podataka zbog prijevremenog prekida liječenja na temelju rezultata u placebo skupini (RR = 0,74, 95% CI=0,52, 1,06).

U skupini koja je primala Adakveo 5 mg/kg, klinički značajna smanjenja godišnje stope VOK-ova opažena su u važnim podskupinama (uporaba HU/HK-a, 2-4 ili 5-10 VOK-ova u prethodnih 12 mjeseci i HbSS ili ne-HbSS genotip; vidjeti Tablicu 4).

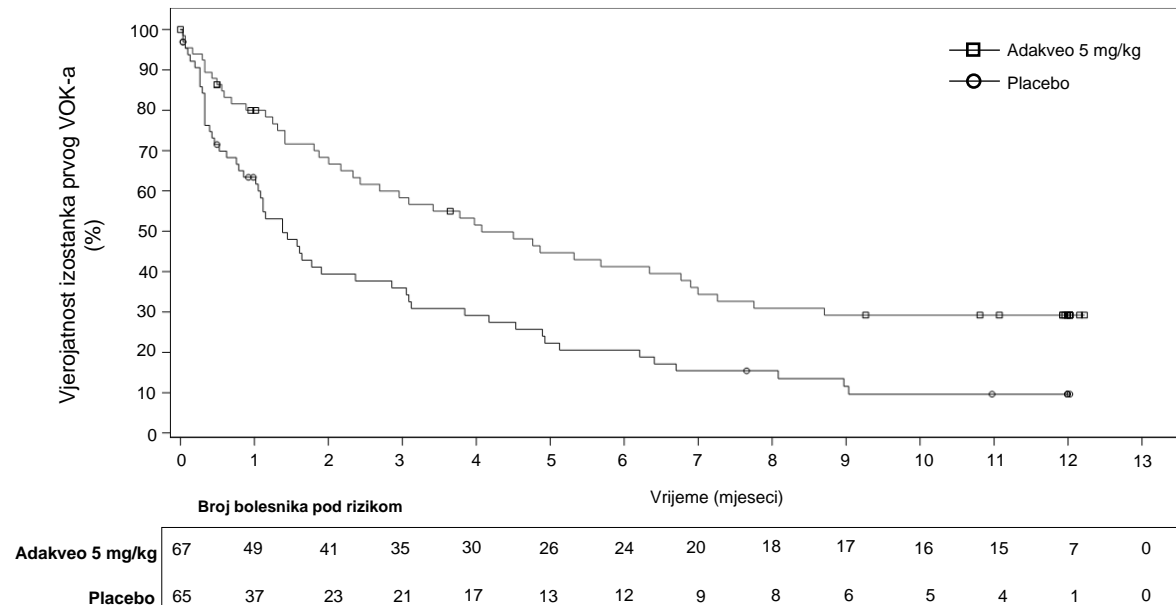
Tablica 4 Godišnja stopa VOK-ova u bolesnika – analize podskupina

Podskupina		Adakveo 5 mg/kg (N=67) (standardni medijan)	Placebo (N=65) (standardni medijan)	Promjena u odnosu na placebo	Hodges- Lehmannova razlika medijana (95% CI)
Uporaba HU/HK-a	Da	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)
Broj VOK-ova u proteklih 12 mjeseci	2-4 VOK-a	n=42 1,14	n=41 2,00	-43,0%	-0,05 (-1,56; 0,01)
	5-10 VOK- ova	n=25 1,97	n=24 5,32	-63,0%	-2,74 (-5,00; -0,83)
Genotipovi bolesti srpastih stanica, uključujući HbSC	HbSS	n=47 1,97	n=47 3,01	-34,6%	-1,01 (-2,18; 0,00)
	Ne-HbSS	n=20 0,99	n=18 2,00	-50,5%	-1,01 (-2,01; 0,00)

Opazeno je više od dvostrukog povećanja udjela bolesnika bez VOK-a i koji su završili ispitivanje u skupini koja je primala Adakveo 5 mg/kg u usporedbi s placebom (22% u odnosu na 8%; omjer izgleda [95% CI]: 3,57 [1,20; 10,63]). Slična je razlika također opažena u važnim podskupinama (uporaba HU/HK-a, genotip).

Liječenje lijekom Adakveo 5 mg/kg također je bilo povezano s trostruko duljim Kaplan-Meierovim procijenjenim medijanom vremena do prvog VOK-a u usporedbi s placebom (4,07 u odnosu na 1,38 mjeseci; HR=0,495, 95% CI: 0,331; 0,741) (Slika 1) i dvostruko duljim medijanom vremena od randomizacije do drugog VOK-a u usporedbi s placebom (10,32 u odnosu na 5,09 mjeseci; HR=0,534; 95% CI: 0,329; 0,866).

Slika 1 Kaplan-Meierova krivulja vremena do prvog VOK-a



Pedijatrijska populacija

Očekuje se da je djelotvornost krizanlizumaba u bolesnika u dobi od 16 i 17 godina ista kao u odraslih. Tri bolesnika (2,7%) u dobi mlađoj od 18 godina bila su liječena krizanlizumabom 5 mg/kg u kliničkim ispitivanjima.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Adakveo u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju bolesti srpastih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Medijan vremena do postizanja najviše koncentracije krizanlizumaba u serumu (T_{max}) bio je 1,92 sata u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene 5 mg/kg tijekom razdoblja od 30 minuta u bolesnika s bolešću srpastih stanica.

Distribucija

Distribucija krizanlizumaba tipična je za endogena humana protutijela unutar vaskularnih i izvanstaničnih prostora. Volumen distribucije (V_z) bio je 4,26 litara nakon jednokratne 5 mg/kg intravenske infuzije krizanlizumaba u zdravih dobrovoljaca.

Biotransformacija

Protutijela se prvenstveno eliminiraju putem proteolize lizosomnim enzimima u jetri na manje peptide i aminokiseline.

Eliminacija

U zdravih dobrovoljaca srednji terminalni poluvijek eliminacije ($T_{1/2}$) iznosio je 10,6 dana, a srednja vrijednost klirensa bila je 11,7 ml/h pri razini doze krizanlizumaba od 5 mg/kg. U bolesnika s bolešću srpastih stanica, srednja vrijednost $T_{1/2}$ eliminacije tijekom intervala doziranja bila je 11,2 dana.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost krizanlizumabu (srednji C_{max} , AUC_{last} , ili AUC_{inf}) povećao se nelinearno u rasponu doze od 0,2 do 8 mg/kg u zdravih dobrovoljaca.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U populacijskoj PK analizi u bolesnika s eGFR-om u rasponu od 35 do 202 ml/min/1,73 m², nisu pronađene klinički značajne razlike u farmakokinetici krizanlizumaba između bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Podaci o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega preograničeni su da bi se mogli donijeti zaključci o primjeni u toj populaciji (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost krizanlizumaba u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nisu još ustanovljene. Krizanlizumab je monoklonsko protutijelo i eliminira se putem katabolizma (tj. razgradnje na peptide i aminokiseline), te se ne očekuje da će biti potrebna promjena doze za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika u dobi mlađoj od 16 godina nije ispitivana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci nisu ukazali na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, križne reaktivnosti tkiva i toksičnosti ponovljenih doza.

U 26-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza, primjena krizanlizumaba u makaki majmuna pri razinama doze do 50 mg/kg jedanput svaka 4 tjedna (najmanje 13,5 puta više od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a u bolesnika s bolešću srpastih stanica pri dozi od 5 mg/kg jedanput svaka četiri tjedna) uglavnom se dobro podnosila. Nije bilo primarnih otkrića povezanih s krizanlizumabom u pogledu bilo koje ocijenjene mjere ishoda. Pri dozi od 50 mg/kg, minimalna do umjerena upala žila u više tkiva za koju se smatralo da je reakcija uzrokovana kompleksom antigen-protutijelo (protuhumano protutijelo primata), bila je opažena u 2 od 10 životinja. Jedan smrtni slučaj bio je pripisan aspiraciji želučanog sadržaja nakon periinfuzijske reakcije posredovane preosjetljivošću ovisnom o protutijelu na lijek.

Farmakološki učinci krizanlizumaba na hemodinamičke i elektrokardiografske parametre u makaki majmuna ocijenjene su u 26-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza. Frekvencija disanja i neurološki parametri također su bili procijenjeni. Nije bilo učinaka povezanih s krizanlizumabom na arterijski krvni tlak ili na srčanu frekvenciju, PR, RR, QRS, QT interval i QT interval korigiran za srčanu frekvenciju (QTc) na elektrokardiogramima (EKG). Nisu opažena odstupanja ritma ili kvalitativne promjene tijekom kvalitativne procjene EKG-a. Nije bilo učinaka povezanih s krizanlizumabom na frekvenciju disanja ili bilo koji od ocijenjenih neuroloških parametara.

Formalna ispitivanja kancerogenosti, genotoksičnosti i juvenilne toksičnosti nisu provedena s krizanlizumabom.

U 26-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza, makaki majmunima bio je primijenjen krizanlizumab jedanput svaka 4 tjedna u dozama do 50 mg/kg (najmanje 13,5 puta više od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a u bolesnika s bolešću srpastih stanica pri dozi od 5 mg/kg jedanput svaka četiri tjedna). Nije bilo štetnih učinaka krizanlizumaba na muške i ženske reproduktivne organe.

U unaprijedenom ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u makaki majmuna, skotne životinje primale su intravenski krizanlizumab jedanput svaka dva tjedna tijekom razdoblja organogeneze, u dozama od 10 i 50 mg/kg (približno 2,8 puta, odnosno 16 puta, više od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a u bolesnika s bolešću srpastih stanica pri dozi od 5 mg/kg jedanput svaka četiri tjedna). Nije opažena toksičnost za majku. Došlo je do povećanja gubitka fetusa (pobačaji ili mrtvorodenčad) pri obje doze i ta je pojava bila veća u trećem tromjesečju. Uzrok gubitaka fetusa u majmuna nije poznat, ali mogao bi biti posljedica razvoja protutijela na lijek krizanlizumab. Nije bilo učinaka na rast i razvoj mladunčadi tijekom 6 mjeseci nakon poroda koji bi se mogli pripisati krizanlizumabu.

Mjerljive koncentracije krizanlizumaba u serumu opažene su u mladunaca majmuna 28. dana nakon poroda, što potvrđuje da krizanlizumab, poput drugih IgG protutijela, prelazi posteljicu barijeru.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
natrijev citrat (E331)
citratna kiselina (E330)
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

2 godine

Razrijeđena otopina

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni, od početka pripreme razrijeđene otopine za infuziju do kraja infuzije, dokazana je za razdoblje do 8 sati na sobnoj temperaturi (do 25°C), a na temperaturi od 2°C do 8°C tijekom ukupno najviše 24 sata.

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđenu otopinu za infuziju potrebno je odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i u pravilu ne smiju biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, uključujući 4,5 sati na sobnoj temperaturi (do 25°C) od početka pripreme do dovršetka infuzije, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 ml koncentrata za otopinu za infuziju u staklenoj bočici (staklo tipa I) s obloženim klorobutilnim gumenim čepom, zatvorenim aluminijskim prstenom s plastičnim *flip-off* diskom, koja sadrži 100 mg krizanlizumaba.

Pakiranje od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Adakveo bočice namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.

Priprema infuzije

Razrijeđenu otopinu za infuziju treba pripremiti zdravstveni radnik koristeći aseptičke tehnike.

Ukupna doza i potreban volumen lijeka Adakveo ovise o bolesnikovoj tjelesnoj težini; primjenjuje se 5 mg krizalizumaba po kg tjelesne težine.

Volumen koji je potrebno upotrijebiti za pripremu infuzije izračunava se prema sljedećoj jednadžbi:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Bolesnikova tjelesna težina (kg)} \times \text{propisana doza} \quad [5 \text{ mg/kg}]}{\text{Koncentracija lijeka Adakveo} \quad [10 \text{ mg/ml}]}$$

1. Nabavite broj bočica potrebnih za dobivanje propisane doze i pustite da dosegnu sobnu temperaturu (tijekom najviše 4 sata). Jedna bočica potrebna je za svakih 10 ml lijeka Adakveo (vidjeti tablicu u nastavku).

Tjelesna težina (kg)	Doza (mg)	Volumen (ml)	Bočice (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Vizualno pregledajte bočice.
 - Otopina u bočicama treba biti bistra do opalescentna. Nemojte je koristiti ako su u otopini prisutne vidljive čestice.
 - Otopina treba biti bezbojna ili može imati blago smečkastožutu nijansu.
3. Iz vrećice za infuziju od 100 ml koja sadrži ili 0,9%-tnu otopinu natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml) ili 5%-tnu otopinu dekstroze izvucite volumen koji odgovara potrebnom volumenu lijeka Adakveo i bacite ga.
 - Nisu opažene nikakve inkompatibilnosti između razrijeđene Adakveo otopine i vrećica za infuziju napravljenih od polivinilklorida (PVC), polietilena (PE) i polipropilena (PP).
4. Izvucite potreban volumen lijeka Adakveo iz bočica i polako injicirajte u prethodno pripremljenu vrećicu za infuziju.
 - Otopina se ne smije miješati ili istodobno primjenjivati s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju.
 - Volumen lijeka Adakveo koji se dodaje u vrećicu za infuziju treba biti u rasponu od 10 ml do 96 ml da biste dobili konačnu koncentraciju u vrećici za infuziju unutar raspona od 1 mg/ml do 9,6 mg/ml.
5. Promiješajte razrijeđenu otopinu nježnim preokretanjem vrećice za infuziju. **NE TRESITE.**

Primjena

Razrijeđena otopina lijeka Adakveo mora se primijeniti intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od 30 minuta, kroz sterilni, nepirogeni ugrađeni (in-line) filter s porama od 0,2 mikrometra. Nisu opažene nikakve inkompatibilnosti između lijeka Adakveo i kompleta za infuziju napravljenih od PVC-a, PVC-a obloženog PE-om, poliuretana i membrana in-line filtera napravljenih od polietersulfona (PES), poliamida (PA) ili polisulfona (PSU).

Nakon primjene lijeka Adakveo, isperite liniju s barem 25 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml) ili 5%-tnom otopinom dekstroze.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1476/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. listopada 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja: 12. kolovoza 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
Švicarska

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se dodatno istražila djelotvornost i sigurnost krizanalizumaba, nositelj odobrenja treba dostaviti rezultate primarne analize ispitivanja faze III CSEG101A2301 u kojem se ispituje krizanalizumab s ili bez hidroksiuree/hidroksikarbamida u adolescenata i odraslih bolesnika s bolešću srpastih stanica s vazookluzivnim krizama	Primarna analiza izvješća o kliničkom ispitivanju: prosinac 2025.
Radi dodatnog ispitivanja farmakokinetike, farmakodinamike i sigurnosti primjene krizanalizumaba, nositelj odobrenja treba dostaviti završne rezultate ispitivanja faze II CSEG101A2202 u kojem se ispituje krizanalizumab s ili bez hidroksiuree/hidroksikarbamida u bolesnika s bolešću srpastih stanica s vazookluzivnim krizama	Izvješće o kliničkom ispitivanju: prosinac 2025.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Adakveo 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
krizanlizumab

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg krizanlizumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: saharozu, natrijev citrat (E331), citratnu kiselinu (E330), polisorbit 80 (E433), vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica
100 mg/10 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku uporabu nakon razrjeđivanja.
Jednokratna uporaba.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1476/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Adakveo 10 mg/ml sterilni koncentrat
krizanlizumab
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg/10 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Adakveo 10 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju krizanlizumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete dobivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Adakveo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete dobivati Adakveo
3. Kako se daje Adakveo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Adakveo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Adakveo i za što se koristi

Što je Adakveo

Adakveo sadrži djelatnu tvar krizanlizumab, koja pripada skupini lijekova pod nazivom monoklonska protutijela (mAb-ovi).

Za što se Adakveo koristi

Adakveo se koristi za sprječavanje ponavljajućih bolnih kriza koje se javljaju u bolesnika u dobi od 16 i više godina s bolešću srpastih stanica. Adakveo se može davati u kombinaciji s hidroksiureom/hidroksikarbamidom, iako se također može koristiti sam.

Bolest srpastih stanica je nasljedni poremećaj krvi. On uzrokuje da zahvaćene crvene krvne stanice poprima srpasti oblik i otežano prolaze kroz manje krvne žile. Osim toga, kod bolesti srpastih stanica krvne su žile oštećene i ljepljive zbog stalne kronične upale. To dovodi do lijepljenja krvnih stanica za krvne žile, što uzrokuje akutne epizode boli i oštećenja organa.

Kako Adakveo djeluje

Bolesnici s bolešću srpastih stanica imaju povišene razine bjelančevine zvane P-selektin. Adakveo se veže za P-selektin. To bi trebalo spriječiti lijepljenje krvnih stanica za stijenke žila i pomoći u sprječavanju bolnih kriza.

Ako imate bilo kakva pitanja o tome kako Adakveo djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, upitajte svog liječnika ili medicinsku sestru.

2. Što morate znati prije nego počnete dobivati Adakveo

Ne smijete dobivati Adakveo:

- ako ste alergični na krizanlizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Reakcije povezane s infuzijom

Ova vrsta lijekova (zvana monoklonska protutijela) primjenjuju se u venu (intravenski) u obliku infuzije. Oni mogu izazvati neželjene reakcije (nuspojave) kada se infundiraju u Vaše tijelo. Takve reakcije mogu se dogoditi tijekom infuzije ili u roku od 24 sata od primanja infuzije.

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo što od navedenih simptoma tijekom infuzije ili u roku od 24 sata od infuzije, jer to mogu biti znakovi reakcije povezane s infuzijom:

- bol na različitim mjestima, glavobolja, vrućica, zimica ili drhtanje, mučnina, povraćanje, proljev, umor, omaglica, svrbež, koprivnjača, znojenje, nedostatak zraka ili piskanje pri disanju. Vidjeti također dio 4, „Moguće nuspojave“.

Liječnik ili medicinska sestra mogu Vas nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma takvih reakcija povezanih s infuzijom.

Ako primijetite bilo koju reakciju povezanu s infuzijom, možda će biti potrebno prekinuti infuziju lijeka Adakveo ili ju usporiti. Možda ćete dobiti dodatne lijekove za liječenje simptoma reakcije povezane s infuzijom. Vaše sljedeće infuzije lijeka Adakveo će se možda primjenjivati sporije i/ili s lijekovima radi smanjenja rizika od reakcije povezane s infuzijom.

Krvne pretrage tijekom liječenja lijekom Adakveo

Ako trebate obaviti bilo kakve krvne pretrage, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru o tome da se liječite lijekom Adakveo. To je važno jer ovo liječenje može utjecati na laboratorijsku pretragu koja se koristi za mjerenje broja krvnih pločica u Vašoj krvi.

Djeca i adolescenti

Adakveo se ne smije koristiti u djece ili adolescenata mlađih od 16 godina.

Drugi lijekovi i Adakveo

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Adakveo nije bio ispitivan u trudnica, stoga su podaci o njegovoj sigurnosti u trudnica nedostatni.

Ako ste trudni ili ako ste žena koja može zatrudnjati i ne koristite kontracepciju, primjena lijeka Adakveo se ne preporučuje.

Nije poznato prelazi li Adakveo ili njegovi pojedinačni sastojci u majčino mlijeko.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije primanja ovog lijeka. Liječnik će razgovarati s Vama o mogućem(im) riziku(rizicima) lijeka Adakveo tijekom trudnoće ili dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Adakveo može imati mali utjecaj na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako osjećate umor, izrazitu pospanost ili imate omaglicu, nemojte voziti niti raditi sa strojevima dok se ne budete osjećali bolje.

Adakveo sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se daje Adakveo

Adakveo će Vam dati liječnik ili medicinska sestra.

Ako imate bilo kakva pitanja o tome kako se daje Adakveo, upitajte liječnika ili medicinsku sestru koji Vam daju infuziju.

Liječnik će Vam reći kada ćete primiti infuzije i dolaziti na kontrolne preglede.

Koliko ćete lijeka Adakveo primiti

Preporučena doza je 5 mg po kilogramu tjelesne težine. Dobit ćete prvu infuziju u 0. tjednu, a drugu infuziju dva tjedna kasnije (2. tjedan). Nakon toga ćete dobivati infuziju svaka 4 tjedna.

Kako se daje infuzija

Adakveo se primjenjuje u venu (intravenski) u obliku infuzije koja traje 30 minuta.

Adakveo se može davati sam ili s hidroksiureom/hidroksikarbamidom.

Koliko dugo traje liječenje lijekom Adakveo

Trebate razgovarati sa svojim liječnikom o tome koliko dugo ćete morati primiti liječenje. Vaš će liječnik redovito pratiti Vaše stanje da bi provjerio ima li liječenje željeni učinak.

Ako ste zaboravili infuziju lijeka Adakveo

Vrlo je važno da primite sve infuzije. Ako propustite termin za infuziju, kontaktirajte svog liječnika što prije kako biste zakazali novi termin.

Ako prestanete primiti lijek Adakveo

Nemojte prekidati liječenje lijekom Adakveo osim ako Vam liječnik ne kaže da smijete to učiniti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru koja Vam daje infuziju ako primijetite bilo što od sljedećih simptoma tijekom infuzije ili u roku od 24 sata od infuzije:

- bol na različitim mjestima, glavobolju, vrućicu, zimicu ili drhtanje, mučninu, povraćanje, proljev, umor, omaglicu, svrbež, koprivnjaču, znojenje, nedostatak zraka ili piskanje pri disanju. Ovi simptomi mogu biti znakovi reakcije povezane s infuzijom, što je česta nuspojava (to znači da se može javiti u do 1 na 10 osoba).

Druge moguće nuspojave

Druge moguće nuspojave uključuju one navedene u nastavku. Ako te nuspojave postanu teške, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- bol u zglobovima (artralgija)
- mučnina
- bol u leđima
- vrućica
- bol u donjem ili gornjem dijelu trbuha, osjetljivost trbuha na dodir i nelagoda u truhu

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- proljev
- svrbež (uključujući vulvovaginalni svrbež)
- povraćanje
- bol u mišićima (mialgija)
- bol u mišićima ili kostima prsnog koša (mišićno-koštana bol prsnog koša)
- grlobolja (bol u ustima i grlu)
- crvenilo ili oticanje i bol na mjestu primjene infuzije

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- bol različitog intenziteta (blaga, umjerena ili jaka) koja se javlja na različitim mjestima tijekom infuzije ili u roku od 24 sata od infuzije, što može biti znak reakcije povezane s infuzijom

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Adakveo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na vanjskom pakiranju i naljepnici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Otopina za infuziju treba se upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Adakveo sadrži

- Djelatna tvar je krizanlizumab. Jedna bočica od 10 ml sadrži 100 mg krizanlizumaba.
- Drugi sastojci su saharoza, natrijev citrat (E331), citratna kiselina (E330), polisorbitat 80 (E433) i voda za injekcije.

Kako Adakveo izgleda i sadržaj pakiranja

Adakveo koncentrat za otopinu za infuziju bezbojna je do blago smečkastožuta tekućina.

Adakveo je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje“. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Adakveo bočice namijenjene su samo za jednokratnu uporabu.

Priprema infuzije

Razrijeđenu otopinu za infuziju treba pripremiti zdravstveni radnik koristeći aseptičke tehnike.

Ukupna doza i potreban volumen lijeka Adakveo ovisi o bolesnikovoj tjelesnoj težini; primjenjuje se 5 mg krizanzumaba po kg tjelesne težine.

Volumen koji je potrebno upotrijebiti za pripremu infuzije izračunava se prema sljedećoj jednadžbi:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Bolesnikova tjelesna težina (kg)} \times \text{propisana doza} \quad [5 \text{ mg/kg}]}{\text{Koncentracija lijeka Adakveo} \quad [10 \text{ mg/ml}]}$$

1. Nabavite broj bočica potrebnih za dobivanje propisane doze i pustite da dosegnu sobnu temperaturu (tijekom najviše 4 sata). Jedna bočica potrebna je za svakih 10 ml lijeka Adakveo (vidjeti tablicu u nastavku).

Tjelesna težina (kg)	Doza (mg)	Volumen (ml)	Bočice (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Vizualno pregledajte bočice.
 - Otopina u bočicama treba biti bistra do opalescentna. Nemojte je koristiti ako su u otopini prisutne vidljive čestice.
 - Otopina treba biti bezbojna ili može imati blago smečkastožutu nijansu.
3. Iz vrećice za infuziju od 100 ml koja sadrži ili 0,9%-tnu otopinu natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml) ili 5%-tnu otopinu dekstroze izvucite volumen koji odgovara potrebnom volumenu lijeka Adakveo i bacite ga.
 - Nisu opažene nikakve inkompatibilnosti između razrijeđene Adakveo otopine i vrećica za infuziju napravljenih od polivinilklorida (PVC), polietilena (PE) i polipropilena (PP).
4. Izvucite potreban volumen lijeka Adakveo iz bočica i polako injicirajte u prethodno pripremljenu vrećicu za infuziju.
 - Otopina se ne smije miješati ili istodobno primjenjivati s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju.
 - Volumen lijeka Adakveo koji se dodaje u vrećicu za infuziju treba biti u rasponu od 10 ml do 96 ml da biste dobili konačnu koncentraciju u vrećici za infuziju unutar raspona od 1 mg/ml do 9,6 mg/ml.
5. Promiješajte razrijeđenu otopinu nježnim preokretanjem vrećice za infuziju. **NE TRESITE.**

Čuvanje razrijeđene otopine

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni, od početka pripreme razrijeđene otopine za infuziju do kraja infuzije, dokazana je za razdoblje do 8 sati na sobnoj temperaturi (do 25°C), a na temperaturi od 2°C do 8°C tijekom ukupno najviše 24 sata.

S mikrobiološkog stajališta, razrijeđenu otopinu za infuziju potrebno je odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i u pravilu ne smiju biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, uključujući 4,5 sati na sobnoj temperaturi (do 25°C) od početka pripreme do dovršetka infuzije, osim ako razrijeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Primjena

Razrijeđena otopina lijeka Adakveo mora se primijeniti intravenskom infuzijom kroz sterilni, nepirogeni ugrađeni (in-line) filter s porama od 0,2 mikrometra tijekom razdoblja od 30 minuta. Nisu opažene nikakve inkompatibilnosti između lijeka Adakveo i kompleta za infuziju napravljenih od PVC-a, PVC-a obloženog PE-om, poliuretana i membrana in-line filtera napravljenih od polietersulfona (PES), poliamida (PA) ili polisulfona (PSU).

Nakon primjene lijeka Adakveo, isperite liniju s barem 25 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml) ili 5%-tnom otopinom dekstroze.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.