

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Adakveo 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af innrennslisþykkni, lausn inniheldur 10 mg af crizanlizumabi.

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg af crizanlizumabi.

Crizanlizumab er einstofna mótefni framleitt í frumum úr eggjastökkum kínaverskra hamstra með raðbrigða DNA tækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni)

Litlaus eða lítið eitt brúngulur vökvi við sýrustig 6 og með osmólalstyrk 300 mOsmól/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Adakveo er ætlað til forvarnar gegn endurtekinni æðastíflukreppu hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm 16 ára og eldri. Hægt er að gefa það til viðbótar við hýdroxýúrea/hýdroxýkarbamíð eða sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum þar sem meðferð með hýdroxýúrea/hýdroxýkarbamíði á ekki við eða er ófullnægjandi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu í meðferð sigðkornasjúkdóms eiga að hefja meðferðina.

Skammtar

Ráðlagður skammtur

Ráðlagður skammtur crizanlizumabs er 5 mg/kg gefinn með innrennslu í bláæð á 30 mínútum í viku 0, viku 2 og á 4 vikna fresti eftir það.

Crizanlizumab má gefa eitt og sér eða með hýdroxýúrea/hýdroxýkarbamíði.

Skammtar sem frestast eða er sleppt

Ef skammti er sleppt skal gefa hann um leið og hægt er.

- Ef crizanlizumab er gefið innan 2 vikna eftir að skammti var sleppt, á að halda lyfjagjöf áfram samkvæmt upphaflegri skammtaáætlun sjúklings.
- Ef crizanlizumab er gefið meira en 2 vikum eftir að skammti var sleppt, á að halda áfram lyfjagjöf á 4 vikna fresti eftir það.

Meðferð við innrennslistengdum viðbrögðum

Í töflu 1 eru teknar saman ráðleggingar um meðferð við innrennslistengdum viðbrögðum (sjá einnig kafla 4.4 og 4.8).

Tafla 1 Ráðleggingar um meðferð við innrennslistengdum viðbrögðum

Alvarleiki aukaverkunar	Ráðlögð meðferð
Væg (1. stigs) til miðlungsmikil (2. stigs) innrennslistengd viðbrögð	Stöðvið innrennslið tímabundið eða dragið úr innrennslishraðanum. Hefjið meðferð við einkennum.* Fyrir síðari innrennsli skal íhuga forlyfjameðferð og/eða hægara innrennsli.
Svæsin (≥ 3 . stigs) innrennslistengd viðbrögð	Hættið meðferð með Adakveo. Hefjið meðferð við einkennum.*
* T.d. með hitalækkandi, verkjalyfjum og/eða ofnæmislyfjum. Gæta skal varúðar við notkun barkstera hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm nema samkvæmt klínískum ábendingum (t.d. meðferð við bráðaofnæmi).	

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Crizanlizumab hefur ekki verið rannsakað hjá öldruðum sjúklingum. Ekki er þörf á skammtaáðlögun þar sem aldur hefur ekki áhrif á lyfjahvörf crizanlizumabs.

Skert nýrnastarfsemi

Samkvæmt niðurstöðum úr lyfjahvarfarannsóknnum er ekki þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Upplýsingar um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eru of takmarkaðar til þess að hægt sé að draga einhverjar ályktanir af þeim.

Skert lifrastarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun crizanlizumabs hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Crizanlizumab er einstofna mótefni og úthreinsun þess verður með niðurbroti (í peptíð og amínósýrur) og ekki er búist við því að breyta þurfi skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun crizanlizumabs hjá börnum á aldrinum 6 mánaða til 16 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Notkun crizanlizumabs á ekki við hjá ungbörnum yngri en 6 mánaða við ábendingunni til forvarnar gegn endurtekinni æðastíflukreppu.

Lyfjagjöf

Adakveo á að þynna fyrir gjöf með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða glúkósa 5%.

Þynntu lausnina verður að gefa með innrennsli í bláæð á 30 mínútum í gegnum sæfða 0,2 míkron slöngusíu (in-line filter) án sóttitavalda. Ekki má gefa lyfið með inndælingu í bláæð eða með hleðsluskammti (bolus).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir afurðum úr frumum úr eggjastökkum kínverskra hamstra.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Innrennslistengd viðbrögð

Í klínískum rannsóknum sáust innrennslistengd viðbrögð (skilgreind sem viðbrögð sem koma fram á meðan innrennsli stendur eða/innan 24 klst. frá innrennsli) hjá 3 sjúklingum (2,7%) sem fengu meðferð með crizanlizumabi 5 mg/kg (sjá kafla 4.8).

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilvik innrennslistengdra viðbragða, þ.m.t. tilvik tengd miklum verkjum, sem koma fram á mismunandi stöðum, af mismunandi alvarleika og/eða eðli frá því sem áður var hjá sjúklingi og kröfðust sjúkrahúsinnlagnar í nokkrum tilvikum. Í flestum tilvikum komu þessi innrennslistengdu viðbrögð fram á meðan innrennsli stóð eða innan nokkurra klukkustunda eftir að fyrsta eða öðru innrennslinu var lokið. Hins vegar hefur einnig verið tilkynnt um síðbúin tilvik mikilla verkja eftir að fyrri innrennsli höfðu þolast vel. Sumir sjúklingar hafa einnig fengið aðra kvilla í kjölfarið, svo sem brátt heilkenni í brjósti (acute chest syndrome) og fitublóðrek, sérstaklega þeir sem fá meðferð með sterum.

Fylgjast skal með sjúklingum og veita þeim ráðleggingar um teikn og einkenni innrennslistengdra viðbragða, sem geta verið verkir á mismunandi stöðum, höfuðverkur, hiti, kuldahrollur, ógleði, uppköst, niðurgangur, þreyta, sundl, kláði, ofsakláði, svitamyndun, mæði eða hvæsandi öndun (sjá kafla 4.8).

Ef innrennslistengd viðbrögð verða svæsin skal hætta gjöf crizanlizumabs og veita viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.2).

Sjá ráðleggingar um meðferð við vægum eða miðlungsmiklum innrennslistengdum viðbrögðum í kafla 4.2.

Gæta skal varúðar við notkun barkstera hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm nema samkvæmt klínískum ábendingum (t.d. meðferð við bráðaofnæmi).

Truflanir á rannsóknarstofuprófum: Tölvustýrð blóðflagnatalning

Truflanir á tölvustýrðri blóðflagnatalningu (blóðflögukekkir) hafa sést hjá sjúklingum sem fá meðferð með crizanlizumabi í klínískum rannsóknum, sérstaklega ef notuð voru sýnaglös sem innihalda EDTA (etýlendíamíntetraedíksýru). Þetta getur valdið því að ekki er hægt að meta fjölda blóðflagna eða fjöldinn er ranglega metinn minni en hann er. Ekkert bendir til að crizanlizumab valdi fækkun á blóðflögum í blóðrás eða hafi samloðunarhvetjandi áhrif *in vivo*.

Til að draga úr hugsanlegum truflunum á rannsóknarstofuprófum er mælt með því að gera prófin eins fljótt og hægt er (innan 4 klst. frá því blóðsýni er tekið) eða að nota sýnaglös með sítrati. Ef þörf er á er hægt að meta fjölda blóðflagna með blóðstroki.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á milliverkunum crizanlizumabs og annarra lyfja.

Einstofna mótefni umbrotna ekki fyrir tilstilli cýtókróm P450 (CYP450) ensíma. Þess vegna er ekki búist við áhrifum á lyfjahvörf crizanlizumabs frá lyfjum sem eru CYP450 hvarfefni, hemlar eða virkjar. Í klínískum rannsóknum höfðu hýdroxýúrea/hýdroxýkarbamíð engin áhrif á lyfjahvörf crizanlizumabs hjá sjúklingum.

Ekki er búist við áhrifum á útsetningu lyfja sem gefin eru samhliða á grundvelli umbrotaleiða einstofna mótefna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Adakveo á meðgöngu. Samkvæmt gögnum úr dýrarrannsóknum er hugsanlegt að crizanlizumab geti valdið fósturláti þegar það er gefið á meðgöngu (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Adakveo á meðgöngu og hjá konum sem geta orðið þunguðar sem ekki nota getnaðarvarnir.

Til að hjálpa til við að ákvarða áhrif á meðgöngu eru heilbrigðisstarfsmenn hvattir til að tilkynna öll tilvik um notkun á meðgöngu og fylgikvilla á meðgöngu (frá 105 dögum fyrir síðustu blæðingar og eftir það) til umboðsmanns markaðsleyfishafa (sjá fylgiseðil), til þess að hægt sé að fylgjast með þessum sjúklingum samkvæmt áætlun um náðið eftirlit um útkomu þungana (PRIM, PRenancy outcomes Intensive Monitoring programme). Þar að auki skal tilkynna öll tilvik tengd þungunum samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort crizanlizumab skilst út í brjóstamjólk eftir gjöf Adakveo. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif crizanlizumabs á brjóstmylkinginn eða á mjólkurframleiðslu.

Þar sem mörg lyf þ. á m. mótefni geta skilist út í brjóstamjólk er ekki hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta meðferð með Adakveo.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Adakveo á frjósemi hjá mönnum. Fyrirliggjandi forklínískar upplýsingar benda ekki til áhrifa á frjósemi meðan á meðferð með crizanlizumabi stendur (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Adakveo getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl, þreyta og svefnhöfgi getur komið fram eftir gjöf crizanlizumabs.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um ($\geq 10\%$ sjúklinga) hjá Adakveo 5 mg/kg hópnum voru liðverkir, ógleði, bakverkur, sóttthiti og kviðverkir. Þessar aukaverkanir ásamt vöðvaverkjum, stoðkerfisbrjóstverk og niðurgangi geta verið teikn og einkenni innrennslistengdra viðbragða þegar þær koma fram meðan á innrennsli stendur eða innan 24 klst. frá innrennsli (sjá kafla 4.4). Alvarleg tilvik sóttthita og liðverkja komu fram (hvort um sig 0,9%). Tilkynnt var um tilvik mikilla verkja sem hluta af innrennslistengdum viðbrögðum eftir markaðssetningu.

Tafla með aukaverkunum

Í töflu 2 er upptalning aukaverkana sem byggist á safni upplýsinga úr tveimur rannsóknum: lykilrannsókninni SUSTAIN og stakarma opinni rannsókn á lyfjahvörfum/lyfhrifum og öryggi. Notkun crizanlizumabs samhliða hýdroxýúrea/hýdroxýkarbamíði sýndi engan mikilvægan mun varðandi öryggi. Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu koma einnig fram í töflu 2.

Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar eftir tíðni, þar sem algengustu aukaverkanirnar eru taldar upp fyrst. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Auk þess er tíðniflokkun hverrar aukaverkunar samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2 Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og úr lyfjagát eftir markaðssetningu

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Verkir í munni og koki
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði, kviðverkir*
	Algengar	Niðurgangur, uppköst
Húð og undirhúð	Algengar	Kláði*
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Liðverkir, bakverkir
	Algengar	Vöðvaverkir, stoðkerfisbrjóstverkur
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Sóttthiti
	Algengar	Viðbrögð á innrennslistað*
	Tíðni ekki þekkt	Verkir [#]
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar	Innrennslistengd viðbrögð

*Eftirfarandi flokkun felur í sér eftirtalin MedDRA kjörheiti:

- Kviðverkir: Kviðverkur, verkur ofarlega í kvið, verkur í neðarlega í kvið, óþægindi í kvið, og eymsli í kvið
- Kláði: Kláði og kláði í sköpum og leggöngum
- Viðbrögð á innrennslistað: Innrennsli utan æðar, verkur á innrennslistað og þroti á innrennslistað

[#] Verkir á mismunandi stöðum sem koma fram meðan á innrennsli stendur eða innan 24 klst. frá innrennsli (þ.e. hugsanleg innrennslistengd viðbrögð). Þetta á við um en takmarkast ekki við kviðverki, liðverki, bakverki, beinverki, brjóstverk, almenna verki í líkamanum, höfuðverk, vöðvakrampa, stoðkerfisverki, vöðvaverki, verki í útlím. Sjá kafla 4.4.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Ónæmissvörun

Í klínískum rannsóknum greindust mótefni gegn crizanlizumabi tímabundið við meðferð hjá 1 sjúklingi (0,9%) af 111 sjúklingum sem fengu Adakveo 5 mg/kg.

Ekkert bendir til breytinga á lyfjahvörfum eða öryggi við myndun mótefna gegn crizanlizumabi.

Börn

Gert er ráð fyrir því að tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana sé eins hjá sjúklingum á aldrinum 16 og 17 ára og hjá fullorðnum. Öryggi crizanlizumabs var metið hjá 3 sjúklingum yngri en 18 ára.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið greint frá ofskömmun í klínískum rannsóknum.

Ef grunur er um ofskömmun á að hefja almenna stuðningsmeðferð og meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur blóðlyf, ATC-flokkur: B06AX01

Verkunarháttur

Crizanlizumab er sértækt IgG2-kappa mannaaðlagað einstofna mótefni (mAb) sem binst P-selektíni með mikilli sækni og hamlar víxlverkun við bindla þess, þ. á m. P-selektín glýkóprótein bindil 1 (PSGL-1). Crizanlizumab getur einnig rofið formyndaða P-selektín/PSGL-1 flóka. P-selektín er viðloðunarsameind sem er tjáð á virkjuðum þelfrumum og blóðflögum. Það gegnir mikilvægu hlutverki í upphafi söfnunar hvítkorna og samloðunar blóðflagna við staðsetningu æðaáverka samhliða bólgu. Við langvinnt bólguhvetjandi ástand í tengslum við sigðkornasjúkdóm er P-selektín yfirtjáð og blóðfrumur í blóðrás og þelfrumur eru virkjaðar og mikil viðloðun verður. P-selektín-miðluð fjölfruma viðloðun er lykilþáttur í sjúkdómsmynd æðastíflu og æðastíflukreppu. Sjá má hækkuð gildi P-selektíns hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm.

Sýnt hefur verið fram á að binding P-selektíns við yfirborð virkjaðra þelfruma og blóðflagna hindrar á áhrifaríkan hátt víxlverkun þelfrumna, blóðflagna, rauðra blóðfrumna og hvítfrumna og kemur þar með í veg fyrir æðastíflu.

Lyfhrif

Í klínískum rannsóknum hefur meðferð með crizanlizumab 5 mg/kg leitt til skammtaháðrar, tafarlausrar og viðvarandi P-selektín hömlunar (mælt *ex vivo*) hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm.

Verkun og öryggi

Verkun crizanlizumabs með eða án hýdroxýúrea/hýdroxýkarbamíðs var metin í lykilrannsókninni SUSTAIN, 52 vikna slembaðri, tvíblindri, fjölsetra klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm og sögu um æðastíflukreppu.

Í rannsókninni náði skilgreining á æðastíflukreppu yfir þau tilfelli sem leiddu til heimsóknar á heilbrigðisstofnun, þ.m.t. öll bráðatilvik verkja með enga aðra orsök en æðaprengli sem kröfðust heimsóknar á heilbrigðisstofnun og meðferðar með ópíóíðum til inntöku eða inndælingar eða bólgueyðandi verkjalyfjum (NSAID) til inndælingar. Brátt heilkenni í brjósti (acute chest syndrome), uppsöfnun í lifur, uppsöfnun í milta og sístaða reður (sem krefst heimsóknar á heilsugæslu) var samkvæmt skilgreiningu einnig talið sem æðastíflukreppa.

Alls 198 sjúklingum með sigðkornasjúkdóm á aldrinum 16 til 63 ára (innifalið; meðalaldur 30,1±10,3 ár) með einhverja arfgerð sigðkornasjúkdóms (þ.m.t. HbSS [71,2%], HbSC [16,2%], HbSbeta0-ættgengt dvergekornablóðleysi [6,1%], HbSbeta+-ættgengt dvergekornablóðleysi [5,1%] og aðrar arfgerðir [1,5%]) og með sögu um 2 til 10 tilfelli æðastíflukreppu á undangengnum 12 mánuðum (62,6% sjúklinga hafði fengið 2-4 tilfelli æðastíflukreppu og 37,4% 5-10 tilfelli æðastíflukreppu), var slembiraðað 1:1:1 og fengu Adakveo 5 mg/kg, Adakveo 2,5 mg/kg eða lyfleysu. Meirihluti sjúklinga var af svörtum kynstofni eða af afrísk-amerískum uppruna (91,9%). Sjúklingar fengu Adakveo með hýdroxýúrea/hýdroxýkarbamíði (62,1%) eða án (37,9%). Slembiröðunin var lagskipt eftir sjúklingum sem þegar fengu hýdroxýúrea/hýdroxýkarbamíð (já/nei) og eftir fjölda tilfella æðastíflukreppu á undangengnum 12 mánuðum (2 til 4, 5 til 10). Sjúklingar máttu taka lyf til að lina verki (t.d. parasetamól, bólgueyðandi verkjalyf og ópíóíða) og máttu fá einstaka blóðgjöf eftir þörfum. Sjúklingar sem taka þátt í langtíma blóðgjafaáætlun (röð fyrirfram ákveðinna blóðgjafa sem fyrirbyggjandi meðferð) voru útilokaðir frá rannsókninni.

Meðferð með Adakveo 5 mg/kg leiddi til 45,3% lægra miðgildis tilfella æðastíflukreppu á ársgrundvelli samanborið við lyfleysu (Hodges-Lehmann, miðgildi heildarmunar -1,01 samanborið við lyfleysu, 95% öryggisbil [-2,00; 0,00]), sem var tölfræðilega marktækt ($p=0,010$). Miðgildi tilfella æðastíflukreppu án fylgikvilla á ársgrundvelli (æðastíflukreppa samkvæmt skilgreiningu hér að framan, að undanskildu bráðu heilkenni í brjósti, uppsöfnun í lifur, uppsöfnun í milta eða sístöðu reður) var 62,9% lægra í Adakveo 5 mg/kg hópnum en í lyfleysuhópnum og dagar á sjúkrahúsi voru 41,8% færri í Adakveo 5 mg/kg hópnum en í lyfleysuhópnum. Æðastíflukreppa sem kom fram meðan á rannsókninni stóð var metin af óháðri matsnefnd.

Helstu verkunarniðurstöður úr lykilrannsókninni SUSTAIN eru teknar saman í töflum 3 og 4.

Tafla 3 Niðurstöður úr klínísku rannsókninni SUSTAIN á sigðkornasjúkdómi

Tilvik	Adakveo 5 mg/kg (N=67) (staðlað miðgildi)	Lyfleysa (N=65) (staðlað miðgildi)	Breyting miðað við lyfleysu	Hodges-Lehmann miðgildi mismunar (95% öryggisbil)	p-gildi (Wilcoxon rank sum)
Aðalendapunktur Tilfelli æðastíflukreppu á ársgrundvelli	1,63	2,98	-45,3%	-1,01 (-2,00; 0,00)	0,010
Aukaendapunktur					
Dagar á sjúkrahúsi á ársgrundvelli	4,00	6,87	-41,8%	0,00 (-4,36; 0,00)	0,450
Tilfelli æðastíflukreppu án fylgikvilla á ársgrundvelli	1,08	2,91	-62,9%	-1,00 (-1,98; 0,00)	-

Aðalendapunktur (tilfelli æðastíflukreppu á ársgrundvelli sem leiddu til þess að leitað var til heilbrigðisstofnunar) og lykil aukaendapunktur (dagar á sjúkrahúsi á ársgrundvelli) voru þeir einu sem voru formlega prófaðir m.t.t. tölfræðilegrar marktækni skv. rannsóknaráætlun.

Klíníska verkunin sem sýnt var fram á í frumgreiningunni á verkun var studd með fjölda viðbótargreininga, þ.m.t. neikvæðri tvíkosta aðhvarfsgreiningu (negative binomial regression) á mati rannsakanda með hefðbundinni aðferð til að fást við gögn sem vantar af því að meðferð var hætt snemma á grundvelli niðurstaðna í lyfleysuhópnum (RR=0,74; 95% CI=0,52; 1,06).

Í Adakveo 5 mg/kg hópnum sást klínískt marktæk fækkun tilfella æðastíflukreppu á ársgrundvelli hjá mikilvægum undirhópum (notkun hýdroxýúrea/hýdroxýkarbamíðs, 2-4 eða 5-10 tilfelli æðastíflukreppu á undanförunum 12 mánuðum, og HbSS eða non-HbSS arfgerðir; sjá töflu 4).

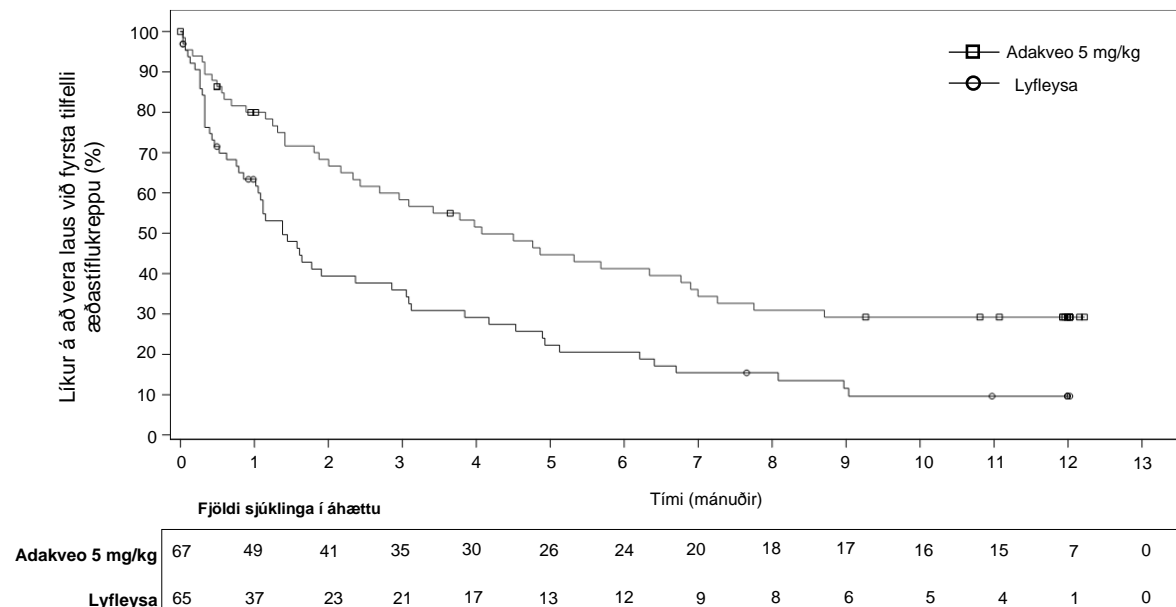
Tafla 4 Tilfelli æðastíflukreppu hjá sjúklingum á ársgrundvelli – greiningar á undirhópum

Undirhópur		Adakveo 5 mg/kg (N=67) (staðlað miðgildi)	Lyfleysa (N=65) (staðlað miðgildi)	Breyting miðað við lyfleysu	Hodges-Lehmann miðgildi mismunar (95% öryggisbil)
Notkun hýdroxýúrea/ hýdroxý- karbamíðs	Já	n=42 2,43	n=40 3,58	-32,1%	-1,01 (-2,44, 0,00)
	Nei	n=25 1,00	n=25 2,00	-50,0%	-1,02 (-2,00, 0,00)
Fjöldi tilfella æðastíflu- kreppu á undangengnum 12 mánuðum	2-4 tilfelli	n=42 1,14	n=41 2,00	-43,0%	-0,05 (-1,56; 0,01)
	5-10 tilfelli	n=25 1,97	n=24 5,32	-63,0%	-2,74 (-5,00; -0,83)
Arfgerðir sigðkorna- sjúkdóms, þ.m.t. 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)

Meira en tvöföld aukning á hlutfalli sjúklinga sem fengu ekki æðastíflukreppu og luku rannsókninni sást hjá Adakveo 5 mg/kg hópnum samanborið við lyfleysuhópinn (22% samanborið við 8%; líkindahlutfall [95% öryggisbil]: 3,57 [1,20; 10,63]). Svipaður munur sást einnig hjá mikilvægum undirhópum (notkun hýdroxýúrea/hýdroxýkarbamíðs, arfgerð).

Samkvæmt Kaplan Meier tengist meðferð með Adakveo 5 mg/kg einnig þrefalt lengri áætluðum miðgildistíma að fyrsta tilfelli æðastíflukreppu samanborið við lyfleysu (4,07 samanborið við 1,38 mánuði; HR=0,495; 95% öryggisbil: 0,331; 0,741) (mynd 1) og tvöfalt lengri miðgildistími frá slembiröðun að öðru tilfelli æðastíflukreppu samanborið við lyfleysu (10,32 samanborið við 5,09 mánuði; HR=0,534, 95% öryggisbil: 0,329; 0,866).

Mynd 1 Kaplan-Meier graf fyrir tíma að fyrsta tilfelli æðastíflukreppu



Börn

Talið er að verkun crizanlizumabs hjá sjúklingum á aldrinum 16 til 17 ára sé sú sama og hjá fullorðnum. Þrír sjúklingar (2,7%) yngri en 18 ára fengu meðferð með crizanlizumabi 5 mg/kg í klínískum rannsóknum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Adakveo hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á sigðkornasjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Miðgildi tíma þar til hámarksþéttni crizanlizumabs í sermi var náð (T_{max}) var 1,92 klst. við jafnvægi eftir gjöf 5 mg/kg í bláæð á 30 mínútum hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm.

Dreifing

Dreifing crizanlizumabs er dæmigerð fyrir innræn mannamótefni innan æða og í utanfrumurými. Dreifingarrúmmálið (V_z) var 4,26 lítrar eftir staka 5 mg/kg gjöf crizanlizumabs með innrennsli í bláæð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Umbrot

Mótefni umbrotna aðallega í lítil peptíð og amínósýrur við próteinsundrun með leysikornaensímum í lifur.

Brotthvarf

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var meðalhelmingunartími brotthvarfs ($T_{1/2}$) 10,6 dagar og meðalúthreinsun var 11,7 ml/klst. við skammta crizanlizumabs sem voru 5 mg/kg. Hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm var meðalhelmingunartími brotthvarfs $T_{1/2}$ á milli skammta 11,2 dagar.

Línulegt/ólínulegt samband

Ólínuleg aukning var á útsetningu fyrir crizanlizumabi (meðalgildi C_{max} , AUC_{last} eða AUC_{inf}) á skammtabilinu 0,2 til 8 mg/kg hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í greiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með áætlaðan gaukulsíunarhraða á bilinu 35 til 202 ml/mín/1,73 m² var enginn klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum crizanlizumabs hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Gögn frá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eru of takmörkuð til að hægt sé að draga ályktanir fyrir þann hóp (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun crizanlizumabs hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Crizanlizumab er einstofna mótefni og brotthvarf þess verður með niðurbroti (í peptíð og amínósýrur) og ekki er búist við því að breyta þurfi skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Börn

Lyfjahvörf hjá börnum yngri en 16 ára hafa ekki verið rannsökuð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, víxlviðbragðshæfni og eiturverkunum eftir endurtekna skammta.

Í 26 vikna rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta þoldist gjöf crizanlizumabs hjá krabbaloðöpum (cynomolgus monkey) við skammta allt að 50 mg/kg/skammt einu sinni á 4 vikna fresti (a.m.k. 13,5 föld klínísk útsetning hjá mönnum samkvæmt AUC hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm sem fengu 5 mg/kg einu sinni á 4 vikna fresti) almennt vel. Engar mikilvægar niðurstöður komu fram sem tengdust crizanlizumabi varðandi þá endapunkta sem metnir voru. Við 50 mg/kg kom fram minniháttar til miðlungsmikil bólga í æðum í fjölda vefja sem talin er vera viðbrögð við mótefnafléttu (primate antihuman antibody) hjá 2 dýrum af 10. Eitt dauðsfall var rakið til ásvelgingar magainnihalds í kringum innrennsli af völdum ofnæmis sem er háð mótefnum gegn lyfinu.

Lyfjafræðileg áhrif crizanlizumabs á breytur tengdar blóðflæði og hjartalínuriti hjá krabbaloðöpunum voru metin í 26 vikna rannsókninni á eiturverkunum eftir endurtekna skammta. Öndunartíðni og breytur tengdar taugakerfi voru einnig metnar. Engin áhrif tengd crizanlizumabi voru á slagæðablóðþrýsting eða á hjartslátt, PR, RR, QRS, QT og leiðrétt QT-bil (QTc) á hjartalínuriti. Engin frávik í takti eða eigindlegar breytingar sáust við mat á hjartalínuriti. Engin áhrif tengd crizanlizumabi sáust á öndunartíðni eða á breytur tengdar taugakerfi sem metnar voru.

Engar formlegar rannsóknir á crizanlizumabi varðandi krabbameinsvaldandi áhrif, eiturverkanir á erfðaeefni eða eiturverkanir á ungvíði hafa verið gerðar.

Í 26 vikna rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta fengu krabbaloðapar crizanlizumab einu sinni á 4 vikna fresti í skömmtum allt að 50 mg/kg (a.m.k. 13,5 föld klínísk útsetning hjá mönnum samkvæmt AUC hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm sem fengu 5 mg/kg einu sinni á 4 vikna fresti). Engin skaðleg áhrif af völdum crizanlizumabs voru á æxlunarfæri hjá karl- og kvendýrum.

Í endurbættri rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá krabbaloðöpum fengu unगाfull dýr crizanlizumab í bláæð einu sinni á 2 vikna fresti meðan á líffæramyndun stóð í 10 og 50 mg/kg skömmtum (u.þ.b. 2,8 og 16 föld klínísk útsetning fyrir menn samkvæmt AUC hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm sem fengu 5 mg/kg/skammt einu sinni á 4 vikna fresti, tilgreint í sömu röð). Engin eiturverkun varð á móður. Aukning varð á fósturmissi (fósturlát eða andvana fæðing) við báða skammta og hlutfallið var hærra á síðasta þriðjungi meðgöngu. Ástæða fósturmissisins hjá öpum er óþekkt en gæti tengst myndun mótefna gegn crizanlizumabi. Engin áhrif sáust á vöxt og þroska afkvæmis á 6 mánaða tímabili eftir fæðingu sem hægt var að tengja við crizanlizumab.

Mælanleg þéttni crizanlizumabs í sermi sást hjá ungum öpum á degi 28 eftir fæðingu sem staðfestir að crizanlizumab fer yfir fylgju eins og önnur IgG mótefni.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi
Natríumsítrat (E331)
Sítrónusýra (E330)
Pólýsorbat 80 (E433)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas

2 ár.

Þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur, frá því byrjað er að útbúa þynntu innrennslislausnina og þar til innrennslis er lokið, í allt að 8 klst. við stofuhita (allt að 25°C) og við 2°C til 8°C í allt að 24 klst. alls.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota þynntu innrennslislausnina strax. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími og aðstæður meðan á notkun stendur á ábyrgð notanda og almennt á geymslutími ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C, þ.m.t. 4,5 klst. við stofuhita (allt að 25°C) frá því byrjað er að útbúa þynntu innrennslislausnina nema þynning hafi verið gerð við stýrðar og gildaðar aðstæður með smitgát.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml innrennslisþykkni, lausn í hettuglasi úr gleri af gerð I með húðuðum klóróbútýl gúmmítappa innsiglað með álhettu með smelluloki úr plasti, sem inniheldur 100 mg af crizanlizumabi.

Pakkning með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Adakveo hettuglös eru einnota.

Undirbúningur innrennslis

Heilbrigðisstarfsmenn eiga að útbúa þynntu innrennslislausnina að viðhafðri smitgát.

Heildarskammtur og magn sem þarf af Adakveo fer eftir líkamsþyngd sjúklings; 5 mg af crizanlizumabi er gefið á hvert kg líkamsþyngdar.

Það magn sem nota á til að útbúa innrennslislausnina er reiknað samkvæmt eftirfarandi jöfnu:

$$\text{Magn (ml)} = \frac{\text{Líkamsþyngd sjúklings (kg)} \times \text{ávísaður skammtur [5 mg/kg]}}{\text{Styrkur Adakveo [10 mg/ml]}}$$

1. Takið saman þann fjölda hettuglása sem þarf til að útbúa ávísaðan skammt og látið þau ná stofuhita (í að hámarki 4 klst.). Eitt hettuglas þarf fyrir hverja 10 ml af Adakveo (sjá töflu hér á eftir).

Líkamsþyngd (kg)	Skammtur (mg)	Magn (ml)	Fjöldi hettuglása (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Skoðið hettuglösina.
 - Lausnin í hettuglösunum á að vera tær til ópallýsandi. Notið ekki ef agnir sjást í lausninni.
 - Lausnin á að vera litlaus eða hugsanlega með örlitlum brúngulum blæ.
3. Dragið upp magn sem jafngildir því magni sem þarf af Adakveo úr 100 ml innrennslispoka sem inniheldur annaðhvort natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn eða glúkósa 5% og fleygið.
 - Ekki hefur orðið vart við ósamrýmanleika milli þynntu Adakveo lausnarinnar og innrennslispoka úr pólývínýlklóríði (PVC), pólýetýleni (PE) og pólýprópýleni (PP).
4. Dragið upp það magn sem þarf af Adakveo úr hettuglösunum og sprautið hægt inn í innrennslispokann sem búið er að undirbúa.
 - Lausninni má ekki blanda við eða gefa samhliða öðrum lyfjum um sömu innrennslislöngu.
 - Hafið það magn af Adakveo sem bætt er í innrennslispokann á bilinu 10 ml til 96 ml til þess að lokastyrkur í innrennslispokanum verði á bilinu 1 mg/ml til 9,6 mg/ml.
5. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfa innrennslispokanum varlega. MÁ EKKI HRISTA.

Lyfjagjöf

Adakveo þynnta lausn á að gefa með innrennsli í bláæð á 30 mínútum í gegnum sæfða 0,2 míkrón slöngusíu (in-line filter) án sótthitavalda. Ekki hefur orðið vart við ósamrýmanleika milli Adakveo og innrennslissetta úr PVC, PE-klæddu PVC, pólýúretani og himna í slöngusíu úr pólýetersúlfoni (PES), næloni (PA) eða pólýsúlfóni (PSU).

Eftir gjöf Adakveo á að skola slönguna með a.m.k. 25 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða glúkósa 5%.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1476/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. október 2020
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. ágúst 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR
ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
Sviss

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að rannsaka frekar verkun og öryggi crizanlizumabs skal markaðsleyfishafinn leggja fram niðurstöður frumgreiningar úr III. stigs rannsókninni CSEG101A2301 á crizanlizumabi með eða án hýdroxýúrea/hýdroxýkarbamíðs hjá unglíngum og fullorðnum sjúklingum með sigðkornasjúkdóm með æðastíflukreppu	Skýrsla úr klínískri rannsókn, frumgreining: Desember 2025
Til að rannsaka frekar lyfjahvörf, lyfhrif og öryggi crizanlizumabs skal markaðsleyfishafinn leggja fram lokaniðurstöður úr III. stigs rannsókninni CSEG101A2202 á crizanlizumabi með eða án hýdroxýúrea/hýdroxýkarbamíðs hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm með æðastíflukreppu	Skýrsla úr klínískri rannsókn: Desember 2025

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Adakveo 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
crizanlizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg crizanlizumab.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: súkrósa, natríumsítrat (E331), sítrónusýru (E330), pólýsorbit 80 (E433), vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas
100 mg/10 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1476/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Adakveo 10 mg/ml sæft þykkni
crizanlizumab
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg/10 ml

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Adakveo 10 mg/ml innrennslisþykkni, lausn crizanlizumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Adakveo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Adakveo
3. Hvernig gefa á Adakveo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Adakveo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Adakveo og við hverju það er notað

Upplýsingar um Adakveo

Adakveo inniheldur virka efnið crizanlizumab, sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast einstofna mótefni.

Við hverju Adakveo er notað

Adakveo er notað til að koma í veg fyrir endurtekin og sársaukafull köst sem koma fram hjá sjúklingum 16 ára og eldri með sigðkornasjúkdóm. Adakveo má gefa samhliða hýdroxyúrea/hýdroxykarbamíði, þó það megi líka nota eitt og sér.

Sigðkornasjúkdómur er arfgengur blóðsjúkdómur. Hann veldur því að sködduð rauð blóðkorn verða sigðlaga og erfitt verður fyrir þau að komast í gegnum smáar æðar. Að auki verða skemmdir á æðum þeirra sem eru með sigðkornasjúkdóm og þær verða límkenndar vegna viðvarandi langvinnrar bólgu. Þetta verður til þess að blóðfrumur festast í æðunum og valda bráðum verkjaköstum og skemmdum á líffærum.

Verkun Adakveo

Sjúklingar með sigðkornasjúkdóm eru með meira magn af próteini sem kallast P-selektín. Adakveo binst P-selektíni. Þetta hindrar blóðfrumur í að festast við æðaveggi og hjálpar til við að koma í veg fyrir sársaukafull köst.

Ef þú hefur spurningar um hvernig Adakveo verkar eða hvers vegna þér hefur verið ávísað þessu lyfi skaltu spyrja lækninn eða hjúkrunarfræðing.

2. Áður en byrjað er að nota Adakveo

Ekki má gefa þér Adakveo:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir crizanlizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Innrennslistengd viðbrögð

Lyf af þessari tegund (sem kallast einstofna mótefni) eru gefin með innrennsli í bláæð. Þau geta valdið óæskilegum viðbrögðum (aukaverkunum) við innrennsli í líkamann. Slík viðbrögð geta komið fram á meðan innrennsli stendur eða innan 24 klukkustunda frá því innrennslið er gefið.

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita ef þú færð eitthvað af eftirfarandi einkennum á meðan innrennsli stendur eða innan 24 klukkustunda frá innrennslinu, þar sem þau sem geta verið einkenni innrennslistengdra viðbragða:

- Verkir á mismunandi stöðum, höfuðverkur, hiti, kuldahrollur eða skjálfti, ógleði, uppköst, niðurgangur, þreyta, sundl, kláði, ofsakláði, svitamyndun, mæði eða hvæsandi öndun. Sjá einnig kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn fylgist með þér m.t.t. einkenna innrennslistengdra viðbragða.

Ef þú færð innrennslistengd viðbrögð getur þurft að stöðva Adakveo innrennslið eða hægja á því. Þér gætu verið gefin viðbótarlyf til meðferðar á einkennum innrennslistengdra viðbragða. Við næsta Adakveo innrennsli getur verið að haldið verði áfram að gefa þér innrennslið hæggar og/eða ásamt lyfjum sem draga úr hættu á innrennslistengdum viðbrögðum.

Blóðrannsóknir meðan á Adakveo meðferð stendur

Ef þú þarft að fara í blóðrannsókn skaltu segja læknum eða hjúkrunarfræðingnum að þú sért á meðferð með Adakveo. Þetta er mikilvægt þar sem meðferðin getur haft áhrif á rannsóknarstofupróf sem notuð eru til að mæla fjölda blóðflagna í blóði.

Börn og unglingar

Adakveo á ekki að nota hjá börnum eða unglungum yngri en 16 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Adakveo

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Adakveo hefur ekki verið prófað á þunguðum konum og þess vegna liggja takmarkaðar upplýsingar fyrir um notkun á meðgöngu.

Ekki mælt með notkun Adakveo ef þú ert þunguð eða getur orðið þunguð og notar ekki getnaðarvarnir.

Ekki er þekkt hvort Adakveo eða einstaka innihaldsefni þess skiljast út í brjóstamjólk.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Læknirinn ræðir við þig um mögulega áhættu við notkun Adakveo á meðgöngu eða við brjóstgjöf.

Akstur og notkun véla

Adakveo gæti haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir þreytu, syfju eða sundli skaltu ekki aka eða nota vélar fyrr en þér líður betur.

Adakveo inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig gefa á Adakveo

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur þér Adakveo.

Ef þú hefur spurningar um hvernig Adakveo er gefið skaltu spyrja lækinn eða hjúkrunarfræðinginn sem gefa þér innrennslið.

Læknirinn segir þér hvenær þú átt að fá innrennslisgjafir og koma í eftirlit.

Hve mikið Adakveo er gefið

Ráðlagður skammtur er 5 mg á hvert kg líkamsþyngdar. Þú færð fyrsta innrennslið í viku 0 og annað innrennslið tveimur vikum seinna (vika 2). Eftir það færðu innrennsli á 4 vikna fresti.

Hvernig innrennslið er gefið

Adakveo er gefið sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum.

Adakveo má gefa eitt og sér eða með hýdroxýúrea/hýdroxýkarbamíði.

Hve lengi meðferð með Adakveo stendur

Þú skalt ræða við lækinn hve lengi þú þarft að fá meðferð. Læknirinn fylgist reglulega með ástandi þínu til að athuga hvort meðferðin skili tilætluðum árangri.

Ef gleymist að fá Adakveo innrennsli

Það er mjög mikilvægt að þú fái allar þær innrennslisgjafir sem þú átt að fá. Ef þú missir af áætluðum tíma í innrennslisgjöf skaltu hafa samband við lækinn eins fljótt og hægt er til að fá annan tíma.

Ef Adakveo meðferð er hætt

Ekki hætta meðferð með Adakveo nema læknirinn segi þér að gera það.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum sem gefa þér innrennslið strax frá því ef þú færð eftirfarandi einkenni meðan á innrennslinu stendur eða innan 24 klst. frá innrennslinu:

- verkir á mismunandi stöðum, höfuðverkur, hiti, kuldahrollur eða skjálfti, ógleði, uppköst, niðurgangur, þreyta, sundl, kláði, ofsakláði, svitamyndun, mæði eða hvæsandi öndun.

Þessi einkenni geta bent til innrennslisgjafra viðbragða, sem eru algeng aukaverkun (þetta þýðir að þau geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru m.a. þær sem taldar eru upp hér á eftir. Ef þessar aukaverkanir verða alvarlegar skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- liðverkir
- ógleði
- bakverkir
- hiti
- verkir í neðri eða efri hluta kviðar, eymsli í kvið og óþægindi í kvið

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur
- kláði (þ.m.t. kláði í sköpum og leggöngum)
- uppköst
- vöðvaverkir
- verkir í vöðvum og beinum í brjósti (stoðkerfisverkur fyrir brjósti)
- særindi í hálsi (verkur í munni og koki)
- roði eða bólga og verkur á innrennslisstað

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- verkir af öllum styrkleikum (vægir, miðlungsmiklir eða miklir) sem koma fram á mismunandi stöðum á meðan innrennsli stendur eða innan 24 klst. frá innrennslinu og geta bent til innrennslisengdra viðbragða

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Adakveo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytri öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið hettuglasið í öskjunni til varnar gegn ljósi. Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Innrennslislausnina á að nota strax eftir þynningu.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**Adakveo inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er crizanlizumab. Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 100 mg af crizanlizumabi.
- Önnur innihaldsefni eru súkrósi, natríumsítrat (E331), sítrónusýra (E330), pólýsorbat 80 (E433) og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Adakveo og pakkningastærðir

Adakveo innrennslisþykkni lausn er litlaus eða örlítið brúngulur vökvi.

Adakveo er fáanlegt í pakkningum með 1 hettuglasi.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Adakveo hettuglös eru einnota.

Undirbúningur innrennslis

Heilbrigðisstarfsmenn eiga að útbúa þynntu innrennslislausnina að viðhafðri smitgát.

Heildarskammtur og magn sem þarf af Adakveo fer eftir líkamsþyngd sjúklings; 5 mg af crizanlizumabi er gefið á hvert kg líkamsþyngdar.

Það magn sem nota á til að útbúa innrennslislausnina er reiknað samkvæmt eftirfarandi jöfnu:

$$\text{Magn (ml)} = \frac{\text{Líkamsþyngd sjúklings (kg)} \times \text{ávísaður skammtur [5 mg/kg]}}{\text{Styrkur Adakveo [10 mg/ml]}}$$

1. Takið saman þann fjölda hettuglasa sem þarf til að útbúa ávísaðan skammt og látið þau ná stofuhita (í að hámarki 4 klst.). Eitt hettuglas þarf fyrir hverja 10 ml af Adakveo (sjá töflu hér á eftir).

Líkamsþyngd (kg)	Skammtur (mg)	Magn (ml)	Fjöldi hettuglasa (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Skoðið hettuglösina.
 - Lausnin í hettuglösunum á að vera tær til ópallýsandi. Notið ekki ef agnir sjást í lausninni.
 - Lausnin á að vera litlaus eða hugsanlega með örlitlum brúngulum blæ.
3. Dragið upp magn sem jafngildir því magni sem þarf af Adakveo úr 100 ml innrennslispoka sem inniheldur annaðhvort natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn eða glúkósa 5% og fleygið.
 - Ekki hefur orðið vart við ósamrýmanleika milli þynntu Adakveo lausnarinnar og innrennslispoka úr pólývínýlklóríði (PVC), pólýetýleni (PE) og pólýprópyleni (PP).
4. Dragið upp það magn sem þarf af Adakveo úr hettuglösunum og sprautið hægt inn í innrennslispokann sem búið er að undirbúa.
 - Lausninni má ekki blanda við eða gefa samhliða öðrum lyfjum um sömu innrennslisslöngu.
 - Hafið það magn af Adakveo sem bætt er í innrennslispokann á bilinu 10 ml til 96 ml til þess að lokastyrkur í innrennslispokanum verði á bilinu 1 mg/ml til 9,6 mg/ml.
5. Blandið þynntu lausnina með því að hvolfa innrennslispokanum varlega. MÁ EKKI HRISTA.

Geymsla þynntu lausnarinnar

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur, frá því byrjað er að útbúa þynntu innrennslislausnina og þar til innrennsli er lokið, í allt að 8 klst. við stofuhita (allt að 25°C) og við 2°C til 8°C í allt að 24 klst. alls.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota þynntu innrennslislausnina strax. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími og aðstæður meðan á notkun stendur á ábyrgð notanda og almennt á geymslutími ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C, þ.m.t. 4,5 klst. við stofuhita (allt að 25°C) frá því byrjað er að útbúa þynntu innrennslislausnina nema þynning hafi verið gerð við stýrðar og gildaðar aðstæður með smitgát.

Lyfjagjöf

Adakveo þynnta lausn á að gefa með innrennsli í bláæð á 30 mínútum í gegnum sæfða 0,2 míkron slöngusú (in-line filter) án sótthitavalda. Ekki hefur orðið vart við ósamrýmanleika milli Adakveo og innrennslissetta úr PVC, PE-klæddu PVC, pólýúretani og himna í slöngusú úr pólýetersúlfoni (PES), næloni (PA) eða pólýsúlfóni (PSU).

Eftir gjöf Adakveo á að skola slönguna með a.m.k. 25 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn eða glúkósa 5%.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.