

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Adakveo 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 10 mg krizanlizumabo (*crizanlizumabum*).

Viename 10 ml flakone yra 100 mg krizanlizumabo.

Krizanlizumabas yra monokloninis antikūnas, pagamintas kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelių kultūroje taikant rekombinantinės DNR technologiją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)

Bespalvis ar rusvai gelsvas tirpalas, kurio pH 6, o osmoliariškumas yra 300 mOsm/kg.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Adakveo skirtas pasikartojančių kraujagyslių okliuzijos sukeliamų krizių (KOSK) profilaktikai pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergantiems 16 metų ir vyresniems pacientams. Vaistinio preparato gali būti pridėjama prie gydymo hidroksiurėja / hidroksikarbamidu (HU / HK) arba skiriama monoterapijai tiems pacientams, kuriems gydymas HU / HK netinka ar yra nepakankamas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojai, turintys pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergančių pacientų gydymo patirties.

#### Dozavimas

Rekomenduojama krizanlizumabo dozė yra 5 mg/kg, kuri skiriama 30 minučių trukmės intraveninės infuzijos būdu 0-ąją savaitę, 2-ąją savaitę ir vėliau kas 4 savaites.

Krizanlizumabo galima skirti monoterapijai arba kartu su HU / HK.

Praleidus dozės skyrimą, krizanlizumabo reikia suleisti kaip galima greičiau.

- Jeigu krizanlizumabas skiriamas per 2 savaites laikotarpį nuo pamirštosios dozės vartojimo laiko, toliau dozavimą reikia tęsti laikantis pradinio paciento gydymo plano.
- Jeigu krizanlizumabas skiriamas praėjus daugiau kaip 2 savaitėms nuo pamirštosios dozės vartojimo laiko, vėliau dozavimą reikia tęsti kas 4 savaites.

### Ypatingosios populiacijos

#### *Senyvi asmenys*

Krizanlizumabo poveikis senyviems pacientams netirtas. Dozės koreguoti nereikia, kadangi krizanlizumabo farmakokinetikos savybių suaugusiesiems amžius neįtakoja.

#### *Inkstų veiklos sutrikimas*

Remiantis populiacijų farmakokinetikos (FK) analizės rezultatais, pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie vaistinio preparato skyrimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, yra pernelyg mažai, kad būtų galima daryti išvadas šiai populiacijai.

#### *Kepenų veiklos sutrikimas*

Krizanlizumabo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimas, neištirti. Krizanlizumabas yra monokloninis antikūnas, kuris pašalinamas vykstant jo katabolizmui (t. y., suyrant iki peptidų ir amino rūgščių), todėl nesitikima, jog pacientams, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimas, reikėtų koreguoti dozę (žr. 5.2 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

Krizanlizumabo saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 6 mėnesių iki 16 metų neištirti. Duomenų nėra.

Krizanlizumabas nėra skirtas jaunesniems kaip 6 mėnesių kūdikiams pasikartojančių kraujagyslių okliuzijos sukiamų krizių profilaktikos indikacijai.

### Vartojimo metodas

Prieš vartojant Adakveo reikia praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės tirpalu.

Praskiestą tirpalą būtina suleisti 30 minučių trukmės intraveninės infuzijos būdu naudojant sterilų, nepirogenišką 0,2 mikronų infuzinės sistemos viduje esantį filtrą. Vaistinio preparato negalima leisti tiesiai į veną ar boliusu.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.  
Padidėjęs jautrumas kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelių vaistiniams preparatams.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

#### Su infuzija susijusios reakcijos

Klinikinių tyrimų metu su infuzija susijusių reakcijų (apibrėžiamų kaip pasireiškiančios per 24 valandas nuo infuzijos) buvo nustatyta 2 pacientams (1,8 %), kuriems buvo skirta krizanlizumabo 5 mg/kg dozė. Pacientų būklę reikia stebėti dėl galimų su infuzija susijusių reakcijų požymių ir simptomų atsiradimo, kurie gali pasireikšti kaip karščiavimas, šaltkrėtis, pykinimas, vėmimas, nuovargis, galvos svaigimas, niežulys, dilgėlinė, prakaitavimas, dusulys ar švokščiantis kvėpavimas. Jeigu pasireikštų sunki reakcija, krizanlizumabo vartojimą reikia nutraukti bei paskirti atitinkamą gydymą.

## Laboratorinių tyrimų rezultatų sutrikdymas: automatizuotas trombocitų kiekio nustatymas

Klinikinių tyrimų metu krizanlizumabo vartojusiems pacientams buvo nustatyta automatizuotų trombocitų kiekio nustatymo tyrimų rezultatų sutrikdymo (trombocitų sulipimo) atvejų, ypač tuomet, kai buvo naudojami mėgintuvėliai su EDTA (etilendiamintetraacto rūgštimi). Dėl to trombocitų kiekis gali būti neįvertinamas arba nustatomi klaidingai sumažėję rodmenys. Neturima duomenų, kad krizanlizumabo vartojimas sukelia cirkuliuojančių trombocitų kiekio sumažėjimą arba kad vaistinis preparatas turi trombocitų agregaciją skatinantį poveikį *in vivo*.

Siekiant išvengti nepatikimų laboratorinių tyrimų rezultatų galimybes, tyrimus rekomenduojama atlikti kaip įmanoma greičiau (per 4 valandas nuo kraujo mėginio paėmimo) arba naudoti citratu užpildytus mėgintuvėlius. Prireikus trombocitų kiekį galima nustatyti periferinio kraujo tepinėlio pagalba.

## Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Specifinių krizanlizumabo ir kitų vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimų neatlikta.

Monokloninių antikūnų nemetabolizuoja citochromo P450 (CYP450) fermentai. Todėl nesitikima, kad vaistiniai preparatai, kurie yra CYP450 izofermentų substratai, inhibitoriai ar induktoriai, galėtų įtakoti krizanlizumabo farmakokinetiką. Klinikinių tyrimų duomenimis, pacientams skiriamas HU / HK neturėjo įtakos krizanlizumabo farmakokinetikai.

Atsižvelgiant į monokloninių antikūnų metabolizmo pobūdį, jų įtakos kartu vartojamų vaistinių preparatų ekspozicijai nesitikima.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Duomenų apie Adakveo vartojimą nėštumo metu nepakanka. Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis, nėštumo metu vartojamas krizanlizumabas gali lemti vaisiaus žūtį (žr. 5.3 skyrių). Laikantis atsargumo priemonių, nėštumo metu ir pastoti galinčioms moterims, nenaudojančioms kontraceptinių priemonių, Adakveo geriau nevertoti.

Siekiant padėti nustatyti vaistinio preparato poveikį nėščioms moterims, sveikatos priežiūros specialistai skatinami pranešti visus nėštumų atvejus ir nėštumo metu pasireiškusias komplikacijas (pradedant nuo 105-osios dienos iki paskutinių mėnesinių datos) vietiniam registruotojo atstovui (žr. pakuotės lapelį), kad būtų galima stebėti šių pacienčių būklę pagal Intensyvaus nėštumų baigčių stebėjimo (angl. *PRegnancy outcomes Intensive Monitoring; PRIM*) programą, naudojantis [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

#### Žindymas

Nežinoma, ar po Adakveo vartojimo krizanlizumabas išsiskiria į motinos pieną. Neturima duomenų apie krizanlizumabo poveikį žindomiems naujagimiams ar kūdikiams arba apie jo poveikį pieno gaminimuisi.

Kadangi daugelis vaistinių preparatų, įskaitant antikūnus, gali išsiskirti į motinos pieną, pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams atmesti negalima.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti gydymą Adakveo.

## Vaisingumas

Duomenų apie Adakveo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Turimi ikiklinikinių tyrimų duomenys nerodo galimo gydymo krizanlizumabu poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Adakveo gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Suleidus krizanlizumabo, gali atsirasti svaigulys, nuovargis ir mieguistumas.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (nustatytos  $\geq 10\%$  pacientų) Adakveo 5 mg/kg dozę vartojusiųjų grupėje buvo artralgija, pykinimas, nugaros skausmas, karščiavimas ir pilvo skausmas. Nustatyti sunkūs karščiavimo ir artralgijos atvejai (kiekvieno po 0,9 %).

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos apibendrinus dviejų klinikinių tyrimų duomenis: pagrindinio tyrimo SUSTAIN bei vienos grupės, atvirojo farmakokinetikos / farmakodinamikos ir saugumo nustatymo tyrimo. Krizanlizumabo skiriant kartu su HU / HK, nebuvo nustatyta kokių nors reikšmingų saugumo savybių skirtumų.

Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal jų pasireiškimo dažnį, pirmiausia nurodant dažniausiai pasireiškusias reakcijas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Be to, kiekvienos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo dažnis nurodytas naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ); retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ); labai retas ( $< 1/10\,000$ ).

#### **1 lentelė. Klinikinių tyrimų metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos**

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujama reakcija</b>
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Burnos ir ryklės skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas, pilvo skausmas*
	Dažnas	Viduriavimas, vėmimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Niežulys*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Artralgija, nugaros skausmas
	Dažnas	Mialgija, krūtinės ląstos skeleto raumenų skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Karščiavimas
	Dažnas	Infuzijos vietos reakcija*
Sušalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnas	Su infuzija susijusi reakcija
* Toliau nurodytose grupėse yra tokie pirmaeiliai terminai pagal MedDRA klasifikaciją: - pilvo skausmas: pilvo skausmas, viršutinės pilvo srities skausmas, apatinės pilvo srities skausmas, diskomforto pojūtis pilve ir pilvo srities jautrumas; - niežulys: niežulys bei išorinių lyties organų ir makšties srities niežulys; - infuzijos vietos reakcija: ekstravazacija infuzijos vietoje, infuzijos vietos skausmas ir infuzijos vietos patinimas.		

## Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

### Imunogeniškumas

Klinikinių tyrimų metu tarp tų 111 pacientų, kuriems buvo skirta Adakveo 5 mg/kg dozė, 1 pacientui (0,9 %) laikinai buvo nustatyta vaistinio preparato vartojimo nulemtų antikūnų prieš krizanlizumabą.

Neturima įrodymų, kad antikūnų prieš krizanlizumabą susidarymas galėtų lemti pakitusią farmakokinetiką arba pakitusias saugumo savybes.

### Vaikų populiacija

Tikėtina, kad 16 ir 17 metų pacientams nepageidaujamų reakcijų dažnis, pobūdis ir sunkumas yra tokie patys kaip ir suaugusiesiems. Krizanlizumabo saugumas buvo ištirtas 3 pacientams, kurių amžius buvo < 18 metų.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Klinikinių tyrimų metu perdozavimo atvejų nenustatyta.

Įtarus perdozavimą reikia paskirti įprastas palaikomąsias ir simptominio gydymo priemones.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – kiti hematologiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – B06AX01

#### Veikimo mechanizmas

Krizanlizumabas yra selektyvus IgG2 kapa grandinių humanizuotas monokloninis antikūnas, kuriam būdingas didelis afinitetas jungiantis prie P-selektino; tokiu būdu vaistinis preparatas blokuoja sąveiką su pastarojo ligandais, įskaitant P-selektino glikoproteino ligandą 1. Krizanlizumabas taip pat gali atskirti sudarytą P-selektino/PSGL-1 kompleksą. P-selektinas yra adhezijos molekulė, kuri ekspresuojama ant aktyvintų endotelio ląstelių ir trombocitų. Ji ypatingai svarbi pradinuose leukocitų sutelkimo ir trombocitų agregacijos procesuose, uždegimo metu vykstančiuose kraujagyslių pažaidos srityse. Sergant pjautuvo pavidalo ląstelių liga būna lėtinė uždegimą skatinanti būklė, kai padidėja P-selektino ekspresija, aktyvuojamos cirkuliuojančios kraujo ląstelės ir endotelio ląstelės bei ryškiai padidėja šių ląstelių adhezijos savybės. P-selektino skatinami daugelio ląstelių adhezijos mechanizmai yra svarbiausias veiksnys kraujagyslių okliuzijos ir kraujagyslių okliuzijos sukeltamų krizių (KOSK) patogenezėje. Pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergantiems pacientams nustatomas padidėjęs P-selektino kiekis.

Nustatyta, kad vaistiniam preparatui prisijungus prie ant aktyvintų endotelio ląstelių ir trombocitų paviršiaus esančio P-selektino, veiksmingai slopinama sąveika tarp endotelio ląstelių, trombocitų, eritrocitų ir leukocitų bei tokiu būdu apsaugoma nuo kraujagyslių okliuzijos.

## Farmakodinaminis poveikis

Klinikinių tyrimų duomenimis nustatyta, kad pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergantiems pacientams skiriant krizanlizumabo 5 mg/kg dozę pasireiškė nuo dozės priklausomas, greitas ir ilgalaikis P-selektino slopinimas (išmatuotas *ex vivo*).

## Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Krizanlizumabo veiksmingumas, jo skiriant kartu su HU / HK arba be jų, buvo ištirtas atlikus pagrindžiamąjį klinikinį tyrimą SUSTAIN, t. y., 52 savaitių trukmės, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamą, dvigubai koduotą, daugiacentrį tyrimą su pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergančiais pacientais, kuriems anksčiau buvo pasireiškusių kraujagyslių okliuzijos sukeltamų krizių (KOSK).

Šio tyrimo metu KOSK buvo apibrėžiamos kaip tokios krizės, kai reikėjo kreiptis į asmens sveikatos priežiūros įstaigą, kai buvo užfiksuoti visi ūminio skausmo epizodai (ir nebuvo kitokios juos paaiškinančios priežasties, išskyrus kraujagyslių okliuzijos reiškinius) ir kai reikėjo skirti gydymą geriamaisiais ar parenteriniais būdu vartojamais opioidais arba parenteriniu būdu vartojamais nesteroidiniais vaistinėmis preparatais nuo uždegimo (NVNU). Ūminis krūtinės ląstos skausmo sindromas, kepenų sekvestracija, blužnies sekvestracija ir priapizmas (dėl kurių reikėjo kreiptis į asmens sveikatos priežiūros įstaigą) pagal apibrėžimą taip pat buvo priskiriami KOSK.

Į tyrimą buvo įtraukti iš viso 198 pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergantys pacientai, kurių amžius buvo 16-63 metai (įskaitytinai; vidutinis amžius  $30,1 \pm 10,3$  metų), kuriems buvo nustatytas bet kuris pjautuvo pavidalo ląstelių ligos genotipas (įskaitant HbSS [71,2 %], HbSC [16,2 %], HbSbeta0-talasemija [6,1 %], HbSbeta+-talasemija [5,1 %] ir kitus [1,5 %]) bei kuriems per paskutiniuosius 12 mėnesių pasireiškė nuo 2 iki 10 KOSK (62,6 % ir 37,4 % pacientų atitinkamai pasireiškė 2-4 arba 5-10 KOSK). Pacientai atsitiktine tvarka santykiu 1:1:1 buvo suskirstyti į grupes, ir jiems buvo paskirta Adakveo 5 mg/kg dozė, Adakveo 2,5 mg/kg dozė arba placebo. Dauguma pacientų buvo baltaodžiai ar afrikiečių kilmės amerikiečiai (91,9 %). Pacientams Adakveo buvo skiriamas kartu su HU / HK (62,1 %) arba be jų (37,9 %). Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal tai, ar pacientai jau vartojo HU / HK (Taip / Ne), ir pagal per paskutiniuosius 12 mėnesių pasireiškusių KOSK skaičių (2-4 arba 5-10). Pacientams buvo leidžiama vartoti skausmą malšinančių vaistinių preparatų (t. y., paracetamolio, NVNU ir opioidų) bei retkarčiais jiems buvo skiriama kraujo transfuzijų „pagal poreikį“. Į šį klinikinį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kurie dalyvavo reguliarių kraujo transfuzijų programoje (kai iš anksto buvo suplanuotos skirti kelios transfuzijos profilaktikos tikslais).

Skiriant Adakveo 5 mg/kg dozę buvo nustatyta, kad KOSK pasireiškimo dažnio per metus mediana buvo 45,3 % mažesnė, lyginant su placebo vartojusiųjų grupe (*Hodges-Lehmann* absoliutaus skirtumo medianos rodmuo buvo -1,01, lyginant su placebo grupe, 95 % PI [-2,00; 0,00]), ir tai buvo statistiškai reikšmingas skirtumas ( $p = 0,010$ ). Nekomplikuotų KOSK (bet kokia anksčiau apibrėžta KOSK, išskyrus ūminį krūtinės ląstos skausmo sindromą, kepenų sekvestraciją, blužnies sekvestraciją ir priapizmą) pasireiškimo dažnio per metus mediana bei hospitalizavimo dienų skaičius buvo atitinkamai 62,9 % ir 41,8 % mažesni Adakveo 5 mg/kg dozę vartojusiųjų grupėje nei placebo grupėje. Tyrimo metu pasireiškusių KOSK buvo vertinamos nepriklausomo duomenų peržiūros komiteto.

Svarbiausieji pagrindžiamojo SUSTAIN tyrimo metu gauti veiksmingumo rezultatai apibendrinti 2 ir 3 lentelėse.

**2 lentelė. SUSTAIN klinikinio tyrimo rezultatai pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergantiems pacientams**

Reiškinys	Adakveo 5 mg/kg (N = 67) (standartinė mediana)	Placebas (N = 65) (standartinė mediana)	Pokytis, lyginant su placebu	Hodges-Lehmann skirtumo mediana (95 % PI)	p reikšmė (Wilcoxon rangų suma)
<b>Pagrindinė vertinamoji baigtis</b> KOSK dažnis per metus	1,63	2,98	-45,3 %	-1,01 (-2,00; 0,00)	0,010
<b>Antrinės vertinamosios baigtys</b>					
Hospitalizavimo dienų skaičius per metus	4,00	6,87	-41,8 %	0,00 (-4,36; 0,00)	0,450
Nekomplikuotų KOSK dažnis per metus	1,08	2,91	-62,9 %	-1,00 (-1,98; 0,00)	-

Pagal tyrimo protokolą tik pagrindinė vertinamoji baigtis (KOSK, kai prirėikė kreiptis į asmens sveikatos priežiūros įstaigą, dažnis per metus) ir antrinės vertinamosios baigtys (hospitalizavimo dienų skaičius per metus) buvo formaliai analizuojamos dėl statistiškai patikimų skirtumų.

Klinikinis poveikis įrodytas atliekant pirminę veiksmingumo analizę buvo paremtas keliomis papildomomis analizėmis, įskaitant neigiamą binominės regresijos analizę tyrėjų vertinimuose, naudojant konservatyvų metodą trūkstamų duomenų tvarkymui dėl ankstyvo gydymo nutraukimo, remiantis rezultatais placebo grupėje (RR = 0,74, 95 % PI = 0,52, 1,06).

Adakveo 5 mg/kg dozę vartojusiųjų grupėje buvo nustatytas kliniškai reikšmingas KOSK dažnio per metus sumažėjimas visuose svarbiuose pacientų pogrupiuose (HU / HK vartoję pacientai, 2-4 ar 5-10 KOSK per paskutinius 12 mėnesių patyrę pacientai bei pacientai su HbSS ar ne-HbSS genotipais; žr. 3 lentelę).

**3 lentelė. KOSK pasireiškimo pacientams dažnis per metus – pogrupių analizė**

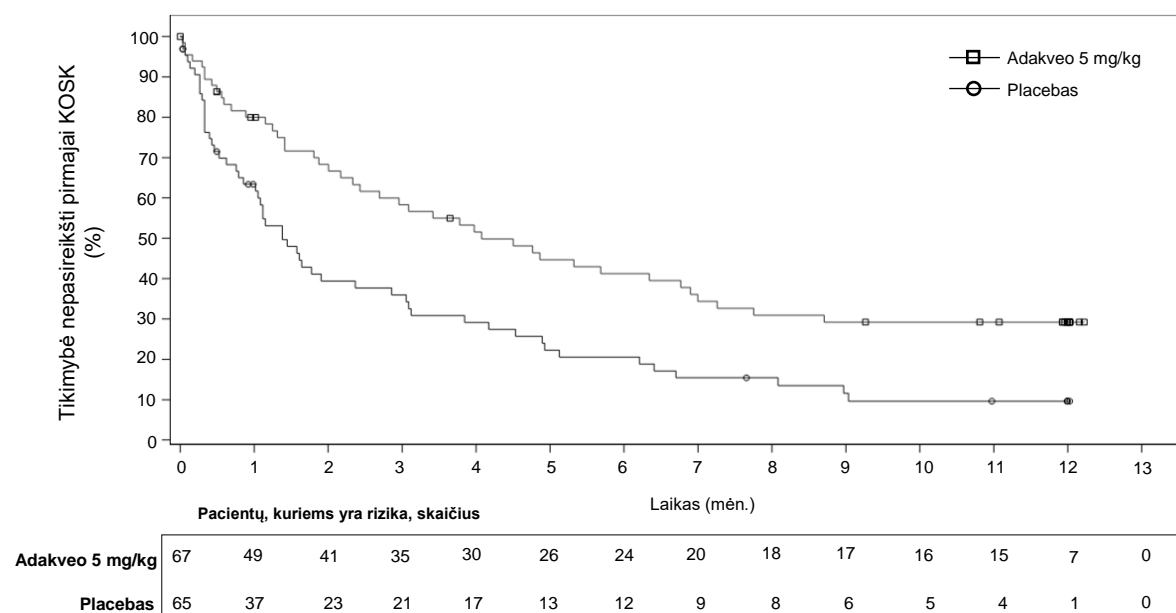
Pogrupis		Adakveo 5 mg/kg (N = 67) (standartinė mediana)	Placebas (N = 65) (standartinė mediana)	Pokytis, lyginant su placebu	Hodges-Lehmann skirtumo mediana (95 % PI)
HU / HK vartoję pacientai	Taip	n = 42 2,43	n = 40 3,58	-32,1 %	-1,01 (-2,44; 0,00)
	Ne	n = 25 1,00	n = 25 2,00	-50,0 %	-1,02 (-2,00; 0,00)
KOSK skaičius per paskutinius 12 mėnesių	2-4 KOSK	n = 42 1,14	n = 41 2,00	-43,0 %	-0,05 (-1,56; 0,01)
	5-10 KOSK	n = 25 1,97	n = 24 5,32	-63,0 %	-2,74 (-5,00; -0,83)
Pjautuvo pavidalo ląstelių ligos genotipai, įskaitant 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)



Pacientų, kurie baigė klinikinį tyrimą ir kuriems nepasireiškė KOSK, dalis Adakveo 5 mg/kg dozė vartojusiųjų grupėje padidėjo daugiau kaip du kartus, lyginant su placebo grupe (22 %, lyginant su 8 %; šansų santykis [95 % PI]: 3,57 [1,20; 10,63]). Panašus skirtumas taip pat nustatytas visuose svarbiuose pacientų pogrupiuose (HU / HK vartoję pacientai, skirtingų genotipų pacientai).

Adakveo 5 mg/kg dozės vartojimas taip pat buvo susijęs su tris kartus didesniu apskaičiuotu laiko iki pirmosios KOSK pasireiškimo trukmės medianos *Kaplan-Meier* rodmeniu, lyginant su placebo poveikiu (4,07 mėnesio, lyginant su 1,38 mėnesio; RS = 0,495; 95 % PI: 0,331; 0,741) (žr. 1 pav.), bei du kartus didesniu laiko nuo randomizacijos iki antrosios KOSK pasireiškimo trukmės medianos rodmeniu, lyginant su placebo poveikiu (10,32 mėnesio, lyginant su 5,09 mėnesio; RS = 0,534; 95 % PI: 0,329; 0,866).

**1 pav. Laiko iki pirmosios KOSK pasireiškimo *Kaplan-Meier* kreivė**



### Vaikų populiacija

Tikėtina, kad 16 ir 17 metų pacientams krizanlizumabo veiksmingumas yra toks pat kaip suaugusiesiems. Klinikinių tyrimų metu trims jaunesniems kaip 18 metų pacientams (2,7 %) buvo skiriama 5 mg/kg krizanlizumabo dozė.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Adakveo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis pjautuvo pavidalo ląstelių ligos gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

### Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergantiems pacientams nustatyta, kad nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai po 5 mg/kg vaistinio preparato dozės suleidimo į veną per 30 minučių laiko iki didžiausios krizanlizumabo koncentracijos serume susidarymo ( $T_{max}$ ) mediana buvo 1,92 valandos.

### Pasiskirstymas

Krizanlizumabo pasiskirstymas kraujotakoje ir ekstraceliuliniame tarpe yra tipiškas, kaip ir kitiems endogeniniams žmogaus antikūnams. Sveikiems savanoriams asmenims į veną suleidus vieną 5 mg/kg krizanlizumabo dozės infuziją nustatyta, kad vaistinio preparato pasiskirstymo tūris ( $V_z$ ) buvo 4,26 litro.

### Biotransformacija

Antikūnai pirmiausia eliminuojami veikiant kepenų lizosomų fermentams ir vykstant jų proteolizei iki mažų peptidų bei amino rūgščių.

### Eliminacija

Sveikiems savanoriams asmenims suleidus 5 mg/kg krizanlizumabo dozę nustatyta, kad vidutinis galutinės vaistinio preparato eliminacijos pusperiodis ( $T_{1/2}$ ) buvo 10,6 dienos, o vidutinis klirensas buvo 11,7 ml/val. Pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergantiems pacientams tarp vaistinio preparato dozių vartojimo nustatytas vidutinis eliminacijos  $T_{1/2}$  buvo 7,5 dienos.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Sveikiems savanoriams asmenims skiriant 0,2-8 mg/kg vaistinio preparato dozes nustatyta, kad ekspozicija krizanlizumabui (vidutiniai  $C_{max}$ ,  $AUC_{las}$ , ar  $AUC_{inf}$  rodmenys) didėjo netiesiniu pobūdžiu.

### Ypatingosios populiacijos

#### *Inkstų veiklos sutrikimas*

Atlikus populiacijos FK analizę pacientams, kurių apskaičiuotojo glomerulų filtracijos greičio (aGFG) rodmuo svyravo nuo 35 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> iki 202 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingų krizanlizumabo farmakokinetikos skirtumų tiems pacientams, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija buvo normali. Duomenų apie vaistinio preparato skyrimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, yra pernelyg mažai, kad būtų galima daryti išvadas šiai populiacijai (žr. 4.2 skyrių).

#### *Kepenų veiklos sutrikimas*

Krizanlizumabo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimas, neištirti. Krizanlizumabas yra monokloninis antikūnas, kuris pašalinamas vykstant jo katabolizmui (t. y., suyrant iki peptidų ir amino rūgščių), todėl nesitikima, jog pacientams, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimas, reikėtų koreguoti dozę.

#### *Vaikų populiacija*

Vaistinio preparato farmakokinetika jaunesniems kaip 16 metų vaikams neištirta.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kryžminio audinių reaktyvumo ir kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui neparodė.

26 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimo duomenimis, *cynomolgus* rūšies beždžionėms skiriant iki 50 mg/kg krizanlizumabo dozes kas 4 savaites (bent 13,5 karto didesnes dozes nei žmonėms susidaranti pagal AUC rodmenį apskaičiuota klinikinė ekspozicija, kai pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergantys pacientai vartoja 5 mg/kg dozę kas keturias savaites) vaistinis preparatas buvo iš esmės gerai toleruojamas. Tiriant visas vertinamąsias baigtis, nebuvo nustatyta jokių pirmiausia su krizanlizumabu siejamų radinių. Skiriant 50 mg/kg dozę, 2 iš 10 gyvūnų buvo nustatytas nestiprus ar vidutinis kraujagyslių uždegimas daugelyje audinių, ir tai buvo įvertinta kaip antigeno-antikūno komplekso sukelta reakcija (dėl primatų organizmuose susidarančių antikūnų prieš žmogaus baltymus). Vienas gyvūnas nugaišo dėl skrandžio turinio aspiracijos po su infuzija susijusios reakcijos pasireiškimo, kurią sukėlė padidėjęs jautrumas dėl antikūnų prieš vaistinį preparatą susidarymo.

Farmakologinis krizanlizumabo poveikis *cynomolgus* rūšies beždžionių hemodinamikai ir elektrokardiografijos rodmenims buvo įvertintas atlikus 26 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimą. Taip pat buvo vertinamas kvėpavimo dažnis ir neurologiniai rodmenys. Nebuvo nustatyta su krizanlizumabu siejamo poveikio arteriniam kraujospūdžiui ar širdies susitraukimų dažniui, taip pat elektrokardiogramos (EKG) PR, RR, QRS, QT ir pagal širdies susitraukimų dažnį koreguoto QT (QTc) intervalų rodmenims. Kokybinio EKG įvertinimo duomenimis, nebuvo nustatyta širdies ritmo sutrikimų ar kitokių kokybinių pokyčių. Nebuvo nustatyta su krizanlizumabu siejamo poveikio kvėpavimo dažniui ar kokiems nors tirtiems neurologiniams rodmenims.

Formalių krizanlizumabo kancerogeniškumo, genotoksiškumo ir toksinio poveikio jaunikliams tyrimų neatlikta.

26 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimo metu *cynomolgus* rūšies beždžionėms buvo skiriamos iki 50 mg/kg krizanlizumabo dozės kas 4 savaites (bent 13,5 karto didesnės dozės nei žmonėms susidaranti pagal AUC rodmenį apskaičiuota klinikinė ekspozicija, kai pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergantys pacientai vartoja 5 mg/kg dozę kas keturias savaites). Šio tyrimo metu nebuvo nustatyta nepageidaujamo krizanlizumabo poveikio patinų ir patelių reprodukcijos organams.

Išplėstinio su *cynomolgus* rūšies beždžionėmis atlikto poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo metu vaikingoms patelėms organogenezės laikotarpiu į veną kas dvi savaites buvo leidžiamos 10 mg/kg ir 50 mg/kg krizanlizumabo dozės (atitinkamai maždaug 2,8 karto ir 16 kartų didesnės dozės nei žmonėms susidaranti pagal AUC rodmenį apskaičiuota klinikinė ekspozicija, kai pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergantys pacientai vartoja 5 mg/kg dozę kas keturias savaites). Nebuvo nustatyta toksinio poveikio patelėms. Skiriant abi dozes buvo nustatytas padidėjęs vaisių žūčių (abortų ar negyvagimių) dažnis, ir tai dažniau pastebėta trečiojo trimestro metu. Beždžionių vaisių žūčių priežastis nežinoma, tačiau jos gali būti susijusios su antikūnų prieš krizanlizumabą susidarymu. Nebuvo nustatyta su krizanlizumabu siejamo poveikio atsivestų jauniklių augimui ir vystymuisi per 6 mėnesius po atsivedimo.

Praėjus 28 dienoms po atsivedimo beždžionių jauniklių serume buvo nustatytos išmatuojamos krizanlizumabo koncentracijos, o tai patvirtina, kad krizanlizumabas, kaip ir kiti IgG antikūnai, prasiskverbia pro placentos barjerą.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Sacharozė  
Natrio citratas (E331)  
Citrinų rūgštis (E330)  
Polisorbatas 80 (E433)  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

#### Neatidarytas flakonas

18 mėnesių

#### Praskiestas tirpalas

Nustatyta, kad praskiesto infuzinio tirpalo cheminės ir fizikinės savybės išlieka stabilios nuo jo ruošimo pradžios iki infuzijos pabaigos, jeigu vaistinis preparatas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) iš viso buvo laikomas iki 8 valandų arba 2 °C – 8 °C temperatūroje buvo laikomas iki 24 valandų.

Mikrobiologiniu požiūriu praskiestas infuzinis tirpalas turi būti vartojamas nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas iš karto nesuvartojamas, už laikymo laikotarpį ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas; esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, paprastai tirpalas neturėtų būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas, įskaitant 4,5 valandų laikotarpį laikant kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) nuo tirpalo paruošimo pradžios iki infuzijos pabaigos, išskyrus atvejus, kai vaistinis preparatas praskiedžiamas kontroliuojamomis ir validuotomis aseptikos sąlygomis.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

10 ml koncentratas infuziniam tirpalui I tipo stiklo flakone su chlorobutilo guma dengtu kamščiu ir aliuminio dangteliu su plastikiniu nuplėšiamu disku; flakone yra 100 mg krizanlizumabo.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Adakveo flakonai skirti tik vienkartiniam vartojimui.

### Infuzijos paruošimas

Praskiestą infuzinį tirpalą turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas, naudodamas aseptikos techniką.

Bendroji Adakveo dozė ir reikiamas tirpalo tūris priklauso nuo paciento kūno svorio; skiriama 5 mg krizanolizumabo dozė kilogramui kūno svorio.

Infuzijos paruošimui reikalingas tirpalo tūris apskaičiuojamas pagal toliau nurodytą lygtį:

$$\text{Tūris (ml)} = \frac{\text{Paciento kūno svoris (kg)} \times \text{paskirta dozė} \quad [5 \text{ mg/kg}]}{\text{Adakveo koncentracija} \quad [10 \text{ mg/ml}]}$$

1. Paimkite paskirtai dozei paruošti reikiamą flakonų skaičių ir padėkite juos kambario temperatūroje (daugiausia 4 valandas). Vieno flakono reikia kiekvienam 10 ml Adakveo tūriui (žr. lentelę toliau).

<b>Kūno svoris (kg)</b>	<b>Dozė (mg)</b>	<b>Tūris (ml)</b>	<b>Flakonai (n)</b>
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Apžiūrėkite flakonus.
  - Flakonuose esantis tirpalas turi būti skaidrus ar opalescuojantis. Nevartokite vaistinio preparato, jeigu tirpale matyti dalelių.
  - Tirpalas turi būti bespalvis arba gali būti kiek rusvai gelsvo atspalvio.
3. Iš 100 ml tūrio infuzinio maišelio, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 5 % gliukozės tirpalo, ištraukite tokį tirpalo tūrį, kuris lygus reikiamam Adakveo tirpalo tūriui; ištrauktą tirpalą išpilkite.
  - Nebuvo nustatyta nesuderinamumo tarp praskiesto Adakveo tirpalo ir infuzinių maišelių, pagamintų iš polivinilchlorido (PVC), polietileno (PE) ir polipropileno (PP).
4. Iš flakonų ištraukite reikiamą Adakveo tirpalo tūrį ir jį lėtai sušvirkškite į anksčiau paruoštą infuzinį maišelį.
  - Tirpalo negalima maišyti ar leisti kartu su kitais vaistiniais preparatais per tą patį intraveninį kateterį.
  - Į infuzinį maišelį sušvirkšto Adakveo tūris turi būti nuo 10 ml iki 96 ml, kad galutinė vaistinio preparato koncentracija infuziniame maišelyje būtų nuo 1 mg/ml iki 9,6 mg/ml.
5. Praskiestą tirpalą sumaišykite švelniai vartydami infuzinį maišelį. **NEGALIMA PURTYTI.**

### Suleidimas

Praskiestą Adakveo tirpalą būtina suleisti 30 minučių trukmės intraveninės infuzijos būdu naudojant sterilių, nepirogenišką 0,2 mikronų infuzinės sistemos viduje esantį filtrą. Nebuvo nustatyta nesuderinamumo tarp Adakveo ir infuzijos sistemų, pagamintų iš PVC, PE padengto PVC, poliuretano, bei infuzinės sistemos viduje esančio filtro membranų, pagamintų iš polietersulfono (PES), poliamido (PA) ar polisulfono (PSU).

Suleidus Adakveo, infuzinę sistemą reikia praplauti bent 25 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės tirpalu.

### Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1476/001

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

**A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Novartis Pharma AG  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel  
Šveicarija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Vokietija

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.



**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS  
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14a straipsnio 4 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas: siekiant geriau iširti krizanlizumabo veiksmingumą ir saugumą, registruotojas turi pateikti III fazės CSEG101A2301 tyrimo, kurio metu krizanlizumabo kartu su hidroksiurėja / hidroksikarbamidu buvo skiriama pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergantiems paaugliams ir suaugusiems pacientams, patiriantiems kraujagyslių okliuzijos sukeltamų krizių, pagrindinės analizės rezultatus.	Klinikinio tyrimo pagrindinės analizės ataskaita: 2025 m. gruodžio mėn.
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas: siekiant geriau iširti krizanlizumabo farmakokinetiką, farmakodinamiką ir saugumą, registruotojas turi pateikti galutinius II fazės CSEG101A2202 tyrimo, kurio metu krizanlizumabo kartu su hidroksiurėja / hidroksikarbamidu buvo skiriama pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergantiems pacientams, patiriantiems kraujagyslių okliuzijos sukeltamų krizių, pagrindinės analizės rezultatus.	Klinikinio tyrimo ataskaita: 2025 m. gruodžio mėn.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Adakveo 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui  
*crizanlizumabum*

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg krizanlizumabo.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: sacharozės, natrio citrato (E331), citrinų rūgšties (E330), polisorbato 80 (E433), injekcinio vandens.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas  
100 mg/10 ml

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną.  
Vienkartiniam vartojimui.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.  
Negalima užšaldyti.  
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1476/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Adakveo 10 mg/ml sterilus koncentratas  
*crizanlizumabum*  
i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

100 mg/10 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Adakveo 10 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui** krizanlizumabas (*crizanlizumabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Adakveo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Adakveo
3. Kaip skiriamas Adakveo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Adakveo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Adakveo ir kam jis vartojamas**

##### **Kas yra Adakveo**

Adakveo sudėtyje yra veikliosios medžiagos krizanlizumabo, kuris priklauso monokloniniais antikūnais vadinamų vaistų grupei.

##### **Kam Adakveo vartojamas**

Adakveo vartojamas siekiant apsaugoti nuo pasikartojančių skausmingų krizių pasireiškimo pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergantiems 16 metų ir vyresniems pacientams. Adakveo gali būti skiriamas derinyje su hidroksiurėja / hidroksikarbamidu, nors šio vaisto gali būti skiriama ir vieno.

Pjautuvo pavidalo ląstelių liga yra paveldimas kraujo sutrikimas. Sergant šia liga pažeistos raudonosios kraujo ląstelės tampa pjautuvo formos, todėl joms sunku prasiskverbti pro smulkias kraujagysles. Sergant pjautuvo pavidalo ląstelių liga dėl besitęsiančio lėtinio uždegimo kraujagyslės taip pat pažeidžiamos ir tampa lipnios. Dėl to kraujo ląstelės prilimpa prie kraujagyslių sienelių ir pasireiškia ūminiai skausmo epizodai bei organų pažeida.

##### **Kaip Adakveo veikia**

Pjautuvo pavidalo ląstelių liga sergančių pacientų organizme padidėja P-selektinu vadinamo baltymo kiekis. Adakveo prisijungia prie P-selektino. Tai sustabdo kraujo ląstelių prilipimą prie kraujagyslių sienelių ir padeda apsaugoti nuo skausmingų krizių pasireiškimo.

Jeigu Jums kiltų kokių nors klausimų apie tai, kaip Adakveo veikia arba kodėl šis vaistas Jums buvo paskirtas, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.



## **2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Adakveo**

### **Adakveo Jums skirti negalima:**

- jeigu yra alergija krizanlizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### **Su infuzija susijusios reakcijos**

Šio tipo vaistai (vadinami monokloniniais antikūnais) leidžiami į veną (intraveninės infuzijos būdu). Suleisti į Jūsų organizmą šie vaistai gali sukelti nepageidaujamų reakcijų (šalutinių reiškinių). Tokių reakcijų gali pasireikšti per 24 valandas nuo infuzijos pabaigos.

**Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui**, jeigu Jums pasireikštų bet kurių iš toliau nurodytų reiškinių, kurie gali būti su infuzija susijusių reakcijų požymiais:

- karščiavimas, šaltkrėtis, drebulys, pykinimas, vėmimas, nuovargis, galvos svaigimas, skausmas infuzinės adatos įdūrimo vietoje, pūslių susidarymas, niežulys, dusulys ar švokščiantis kvėpavimas. Taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Gydytojas arba slaugytojas gali stebėti Jūsų būklę, ar Jums nepasireiškia tokių su infuzija susijusių reakcijų požymių ir simptomų.

#### **Kraujo tyrimų atlikimas gydymo Adakveo metu**

Jeigu Jums reikia atlikti kokius nors kraujo tyrimus, pasakykite gydytojui arba slaugytojui apie tai, kad Jums skiriamas gydymas Adakveo. Tai svarbu, kadangi šis gydymas gali pakeisti laboratorinių tyrimų rodmenis, kurie rodo trombocitų kiekį Jūsų kraujyje.

#### **Vaikams ir paaugliams**

Adakveo negalima skirti vaikams ir jaunesniems kaip 16 metų paaugliams.

#### **Kiti vaistai ir Adakveo**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

#### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Adakveo poveikis nėščioms moterims neištirtas, todėl informacijos apie jo saugumą nėštumo metu yra nedaug.

Jeigu esate nėščia moteris arba pastoti galinti ir kontraceptinių priemonių nenaudojanti moteris, Jums Adakveo vartoti nerekomenduojama.

Nežinoma, ar Adakveo ir atskirų jo sudedamųjų medžiagų išsiskiria į motinos pieną.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums paskiriant šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Gydytojas aptars su Jumis galimą nėštumo metu ar žindymo laikotarpiu vartojamo Adakveo keliamą pavojų.

#### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Adakveo gali turėti nedidelę įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jei jaučiate nuovargį, mieguistumą ar svaigulį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol pasijusite geriau.

#### **Adakveo sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### 3. Kaip skiriamas Adakveo

Adakveo Jums suleis gydytojas arba slaugytojas.

Jeigu Jums kiltų kokių nors klausimų apie tai, kaip skiriamas Adakveo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją, kurie Jums skiria vaisto infuziją.

Gydytojas Jums pasakys, kada Jums bus skiriamos infuzijos ir kada reikės atvykti vizitams.

#### **Kokia Adakveo dozė Jums bus skiriama**

Rekomenduojama dozė yra 5 mg kilogramui Jūsų kūno svorio. Pirmąją infuziją Jums suleis 0-inę savaitę, o antrąją infuziją – po dviejų savaičių (2-ąją savaitę). Vėliau vaisto infuzijos Jums bus skiriamos kas 4 savaites.

#### **Kaip suleidžiama infuzija**

Adakveo leidžiamas į veną 30 minučių trukmės intraveninės infuzijos būdu.

Adakveo gali būti skiriamas vienas arba kartu su hidroksiurėja / hidroksikarbamidu.

#### **Kiek laiko truks gydymas Adakveo**

Turėtumėte aptarti su gydytoju, kiek laiko Jums reikės skirti gydymą. Gydytojas reguliariai tirs Jūsų būklę, kad galėtų nustatyti, ar gydymas Jums sukelia reikiamą poveikį.

#### **Pamiršus Adakveo infuziją**

Labai svarbu, kad Jums būtų suleistos visos paskirtos infuzijos. Jeigu pamiršote atvykti infuzijos suleidimo vizitui, kaip galėdami greičiau kreipkitės į gydytoją ir susitarkite dėl kito vizito.

#### **Nutraukus gydymą Adakveo**

Nenutraukite gydymo Adakveo, kol gydytojas nenurodys, jog galite tai padaryti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

#### **Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs**

**Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, kurie Jums skiria vaisto infuziją**, jeigu Jums atsirastų kuris nors iš toliau nurodytų reiškinų:

- karščiavimas, šaltkrėtis, drebulys, pykinimas, vėmimas, nuovargis, galvos svaigimas, skausmas infuzinės adatos įdūrimo vietoje, pūslių susidarymas, niežulys, dusulys ar švokščiantis kvėpavimas.

Šie simptomai gali būti su infuzija susijusios reakcijos požymiai, ir tai yra dažnas šalutinis poveikis (tai reiškia, kad gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių).

#### **Kiti galimi šalutiniai reiškiniai**

Gali pasireikšti toliau nurodytų kitų galimų šalutinių reiškinų. Jeigu šie šalutiniai reiškiniai tampa sunkiais, pasakykite apie tai gydytojui arba slaugytojui.

#### **Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):**

- sąnarių skausmas (artralgija);
- pykinimas;
- nugaros skausmas;
- karščiavimas;
- apatinės ar viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo jautrumo ar diskomforto pilve pojūtis.

**Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):**

- viduriavimas;
- niežulys (įskaitant išorinių lyties organų ir makšties srities niežulį);
- vėmimas;
- raumenų skausmas (mialgija);
- krūtinės ląstos raumenų ar kaulų skausmas (krūtinės ląstos skeleto raumenų skausmas);
- gerklės skausmas (burnos ir ryklės skausmas);
- infuzijos vietos paraudimas ar patinimas ir skausmas.

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikyti Adakveo**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Flakoną laikykite išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Praskiedus infuzinį tirpalą reikia suleisti nedelsiant.

**6. Pakuotės turinys ir kita informacija****Adakveo sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra krizanlizumabas. Kiekviename 10 ml flakone yra 100 mg krizanlizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, natrio citratas (E331), citrinų rūgštis (E330), polisorbatai 80 (E433) ir injekcinis vanduo.

**Adakveo išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Adakveo koncentratas infuziniam tirpalui yra bespalvis ar rusvai gelsvas tirpalas.

Adakveo tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 1 flakonas.

**Registruotojas**

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

**Gamintojas**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>

## Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Adakveo flakonai skirti tik vienkartiniam vartojimui.

### Infuzijos paruošimas

Praskiestą infuzinį tirpalą turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas, naudodamas aseptikos techniką.

Bendroji Adakveo dozė ir reikiamas tirpalo tūris priklauso nuo paciento kūno svorio; skiriama 5 mg krizanlizumabo dozė kilogramui kūno svorio.

Infuzijos paruošimui reikalingas tirpalo tūris apskaičiuojamas pagal toliau nurodytą lygtį:

$$\text{Tūris (ml)} = \frac{\text{Paciento kūno svoris (kg)} \times \text{paskirta dozė} \quad [5 \text{ mg/kg}]}{\text{Adakveo koncentracija} \quad [10 \text{ mg/ml}]}$$

1. Paimkite paskirtai dozei paruošti reikiamą flakonų skaičių ir padėkite juos kambario temperatūroje (daugiausia 4 valandas). Vieno flakono reikia kiekvienam 10 ml Adakveo tūriui (žr. lentelę toliau).

<b>Kūno svoris (kg)</b>	<b>Dozė (mg)</b>	<b>Tūris (ml)</b>	<b>Flakonai (n)</b>
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Apžiūrėkite flakonus.
  - Flakonuose esantis tirpalas turi būti skaidrus ar opalescuojantis. Nevartokite vaistinio preparato, jeigu tirpale matyti dalelių.
  - Tirpalas turi būti bespalvis arba gali būti kiek rusvai gelsvo atspalvio.
3. Iš 100 ml tūrio infuzinio maišelio, kuriame yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 5 % gliukozės tirpalo, ištraukite tokį tirpalo tūrį, kuris lygus reikiamam Adakveo tirpalo tūriui; ištrauktą tirpalą išpilkite.
  - Nebuvo nustatyta nesuderinamumo tarp praskiesto Adakveo tirpalo ir infuzinių maišelių, pagamintų iš polivinilchlorido (PVC), polietileno (PE) ir polipropileno (PP).
4. Iš flakonų ištraukite reikiamą Adakveo tirpalo tūrį ir jį lėtai sušvirkškite į anksčiau paruoštą infuzinį maišelį.
  - Tirpalo negalima maišyti ar leisti kartu su kitais vaistiniais preparatais per tą patį intraveninį kateterį.
  - Į infuzinį maišelį sušvirkšto Adakveo tūris turi būti nuo 10 ml iki 96 ml, kad galutinė vaistinio preparato koncentracija infuziniame maišelyje būtų nuo 1 mg/ml iki 9,6 mg/ml.
5. Praskiestą tirpalą sumaišykite švelniai vartydami infuzinį maišelį. **NEGALIMA PURTYTI.**

### Praskiesto tirpalo laikymas

Nustatyta, kad praskiesto infuzinio tirpalo cheminės ir fizikinės savybės išlieka stabilios nuo jo ruošimo pradžios iki infuzijos pabaigos, jeigu vaistinis preparatas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) iš viso buvo laikomas iki 8 valandų arba 2 °C – 8 °C temperatūroje buvo laikomas iki 24 valandų.

Mikrobiologiniu požiūriu praskiestas infuzinis tirpalas turi būti vartojamas nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas iš karto nesuvartojamas, už laikymo laikotarpį ir sąlygas prieš vartojant atsako vartotojas; esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, paprastai tirpalas neturėtų būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas, įskaitant 4,5 valandų laikotarpį laikant kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C) nuo tirpalo paruošimo pradžios iki infuzijos pabaigos, išskyrus atvejus, kai vaistinis preparatas praskiedžiamas kontroliuojamomis ir validuotomis aseptikos sąlygomis.

### Suleidimas

Praskiestą Adakveo tirpalą būtina suleisti 30 minučių trukmės intraveninės infuzijos būdu naudojant sterilų, nepirogenišką 0,2 mikronų infuzinės sistemos viduje esantį filtrą. Nebuvo nustatyta nesuderinamumo tarp Adakveo ir infuzijos sistemų, pagamintų iš PVC, PE padengto PVC, poliuretano, bei infuzinės sistemos viduje esančio filtro membranų, pagamintų iš polietersulfono (PES), poliamido (PA) ar polisulfono (PSU).

Suleidus Adakveo, infuzinę sistemą reikia praplauti bent 25 ml tūrio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu arba 5 % gliukozės tirpalu.

### Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**IV PRIEDAS**  
**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS**  
**PRAŠYMO**



## **Europos vaistų agentūros išvados dėl**

- **Sąlyginės registracijos**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti sąlyginę registraciją.