

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Adakveo 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai ml satur 10 mg krizanlizumaba (*crizanlizumabum*).

Viens 10 ml flakons satur 100 mg krizanlizumaba.

Krizanlizumabs ir monoklonāla anti-vielā, kas tiek ražota Ķīnas kāmju olnīcu (ĶKO) šūnās ar rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Bezkrāsains līdz viegli brūngani dzeltens šķidrums ar pH 6 un osmolalitāti 300 Osm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Adakveo ir paredzēts atkārtotu vazo-okluzīvu krīžu (VOK) novēršanai sirpjveida šūnu slimības pacientiem no 16 gadu vecuma. To var lietot kā papildterapiju hidroksiurīnvielai/hidroksikarbamīdam (HU/HK) vai kā monoterapiju pacientiem, kuriem HU/HK ir nepiemērots vai nepietiekams.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk ārstiem, kuriem ir pieredze sirpjveida šūnu slimības ārstēšanā, vadībā un uzraudzībā.

Devas

Ieteicamā deva

Ieteicamā krizanlizumaba deva ir 5 mg/kg, ievadīta 30 minūšu laikā kā intravenoza infūzija 0. nedēļā, 2. nedēļā un pēc tam ik pēc 4 nedēļām.

Krizanlizumabu var lietot vienu pašu vai kopā ar HU/HK.

Nokavētas vai izlaistas devas

Ja tiek izlaista deva, zāles jāievada pēc iespējas ātrāk.

- Ja krizanlizumabu ievada 2 nedēļu laikā pēc izlaistās devas, devu ievadīšana jāturpina saskaņā ar pacienta sākotnējo shēmu.
- Ja krizanlizumabu ievada vairāk nekā 2 nedēļas pēc izlaistās devas, devu ievadīšana jāturpina ik pēc 4 nedēļām.

Ar infūziju saistītu reakciju ārstēšana

1. tabulā apkopoti ieteikumi ar infūziju saistītu reakciju ārstēšanai (skatīt arī 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

1. tabula Ieteikumi ar infūziju saistītu reakciju ārstēšanai

Blakusparādības smaguma pakāpe	Ieteikums ārstēšanai
Vieglas (1. pakāpe) līdz vidēji smagas (2. pakāpe) ar infūziju saistītas reakcijas	Uz laiku pārtraukt infūziju vai samazināt infūzijas ātrumu. Uzsākt simptomātisku ārstēšanu.* Lai veiktu turpmākas infūzijas, apsvērt premedikāciju un/vai lēnāku infūzijas ātrumu.
Smagas (≥ 3 . pakāpe) ar infūziju saistītas reakcijas	Pārtraukt ārstēšanu ar Adakveo. Uzsākt simptomātisku ārstēšanu.*
* Piem., pretbrūža, pretsāpju un/vai antihistamīna līdzekļi. Pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību, lietojot kortikosteroīdus, jāievēro piesardzība, ja vien nav klīnisku indikāciju (piemēram, anafilakses ārstēšana).	

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Krizanlizumabs nav pētīts gados vecākiem pacientiem. Deva nav jāpielāgo, jo krizanlizumaba farmakokinētiku pieaugušajiem neietekmē vecums.

Nieru darbības traucējumi

Balstoties uz populācijas farmakokinētikas (FK) rezultātiem, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo populāciju.

Aknu darbības traucējumi

Krizanlizumaba drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pierādīta. Krizanlizumabs ir monoklonāla antivielas, un tā izdalās katabolisma ceļā (t.i., tiek sašķelta peptīdos un aminoskābēs), un nav paredzams, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem būs nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Krizanlizumaba drošums un efektivitāte, lietojot pediātriskiem pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 16 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Krizanlizumabs nav piemērots lietošanai zīdaiņiem, kas jaunāki par 6 mēnešiem, atkārtotu vazo-okluzīvu krīžu novēršanas indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

Pirms ievadīšanas Adakveo jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5% dekstrozi.

Atšķaidītais šķīdums jāievada caur sterilu, nepirogēnu 0,2 mikronu infūzijas sistēmas filtru intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā. To nedrīkst ievadīt intravenozas injekcijas vai bolus veidā.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Paaugstināta jutība pret Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnu produktiem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Klīniskajos pētījumos 3 pacientiem (2,7%), kas ārstēti ar krizanlizumabu 5 mg/kg, novērotas ar infūziju saistītas reakcijas (definētas kā reakcijas, kas attīstās infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas veikšanas) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pēc reģistrācijas periodā tika ziņots par ar infūziju saistītu reakciju gadījumiem, tostarp par stipru sāpju gadījumiem, kad sāpju lokalizācija, smaguma pakāpe un/vai raksturs atšķiras no pacienta sākotnējā stāvokļa un kuru dēļ vairākos gadījumos bija nepieciešama hospitalizācija. Lielākā daļa no šīm ar infūziju saistītajām reakcijām notika infūzijas laikā vai dažu stundu laikā pēc pirmās vai otrās infūzijas pabeigšanas. Tomēr ir ziņots arī par izteiktu sāpju vēlāku parādīšanos pēc iepriekš ļoti panesamām infūzijām. Dažiem pacientiem ir bijušas arī turpmākas komplikācijas, piemēram, akūts krūškurvja sindroms un tauku embolija, īpaši tiem, kurus ārstē ar steroidiem.

Pacienti jānovēro un jāinformē, vai nerodas ar infūziju saistītas reakciju pazīmes un simptomi, kas var ietvert dažādas lokalizācijas sāpes, galvassāpes, drudzi, drebuļus, sliktu dūšu, vemšanu, caureju, nogurumu, reiboni, niezi, nātreni, svīšanu, elpas trūkumu vai sēkšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Smagas ar infūziju saistītas reakcijas gadījumā krizanlizumaba lietošana jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ieteikumus vieglu vai vidēji smagu ar infūziju saistītu reakciju ārstēšanai skatīt 4.2. apakšpunktā.

Pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību, lietojot kortikosteroīdus, jāievēro piesardzība, ja vien nav klīniskas indikācijas (piemēram, anafilakses ārstēšana).

Ietekme uz laboratorijas analīzēm: automātiski noteikts trombocītu skaits

Pacientiem, kuri ārstēti ar krizanlizumabu, klīniskajos pētījumos novērota ietekme uz automātiski noteiktu trombocītu skaitu (trombocītu salipšana), īpaši, ja izmantotas mēģenes, kas satur EDTA (etilēndiamīntetraetiķskābi). Tas var radīt neizvērtējamu vai kļūdaini samazinātu trombocītu skaitu. Nav pierādījumu, ka krizanlizumabs samazinātu cirkulējošo trombocītu skaitu vai tam būtu pro-agreganta iedarbība *in vivo*.

Lai mazinātu iespējamu ietekmi uz laboratoriskajām analīzēm, ieteicams analīzi veikt pēc iespējas ātrāk (4 stundu laikā pēc asins parauga noņemšanas) vai izmantot citrātu saturošu mēģeni. Ja nepieciešams, trombocītu skaitu var noteikt, izmantojot perifēro asiņu uztriepi.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība starp krizanlizumabu un citām zālēm nav pētīta speciālos pētījumos.

Monoklonālās antivielas netiek metabolizētas ar citohroma P450 (CYP450) enzīmu palīdzību. Tādēļ nav sagaidāms, ka zāles, kas ir CYP450 substrāti, inhibitori vai induktori, ietekmēs krizanlizumaba farmakokinētiku. Pacientiem klīniskajos pētījumos HU/HK neietekmēja krizanlizumaba farmakokinētiku.

Balstoties uz monoklonālo antivielu metabolisma ceļiem, nav gaidāma ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Adakveo lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Balstoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, krizanlizumabs var izraisīt augļa zaudēšanu, ja to lieto grūtniece (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Adakveo lietošanas grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus.

Lai palīdzētu noteikt ietekmi grūtniecēm, veselības aprūpes speciālisti tiek aicināti ziņot par visiem grūtniecības gadījumiem un komplikācijām grūtniecības laikā (sākot no 105 dienām pirms pēdējās menstruācijas) reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējai pārstāvniecībai (skatīt lietošanas instrukciju), lai apkopotu informāciju par grūtniecību pacientēm izmantojot Grūtniecības iznākumu pastiprinātas uzraudzības programmu (*Pregnancy outcomes Intensive Monitoring programme- PRIM*). Papildus, par visiem nevēlamiem grūtniecības notikumiem jāziņo, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai krizanlizumabs izdalās cilvēka pienā pēc Adakveo ievadīšanas. Nav datu par krizanlizumaba ietekmi uz jaundzimušo/zīdaini, kuru baro ar krūti, vai uz piena veidošanos.

Ņemot vērā, ka daudzas zāles, ieskaitot antivielas, var izdalīties mātes pienā, nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdainim.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Adakveo jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav datu par Adakveo ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Pieejamie neklīniskie dati neliecina par krizanlizumaba terapijas ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Adakveo maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc krizanlizumaba lietošanas var rasties reibonis, nogurums un miegainība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās ziņotās zāļu blakusparādības ($\geq 10\%$ pacientu) Adakveo 5 mg/kg grupā bija artralģija, slikta dūša, muguras sāpes, paaugstināta ķermeņa temperatūra un sāpes vēderā. Šīs blakusparādības kopā ar mialģiju, muskuloskeletālām sāpēm krūtīs un caureju var būt ar infūziju saistītas reakcijas pazīmes un simptomi, ja tās novēro infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Smagi gadījumi tika novēroti saistībā ar paaugstinātu ķermeņa temperatūru un artralģiju (katrai 0,9%). Pēc reģistrācijas periodā ziņots par stipru sāpju gadījumiem kā daļu no ar infūziju saistītām reakcijām.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, ņemot vērā apkopotos datus no diviem pētījumiem: pivotālā pētījuma SUSTAIN un vienas grupas atklātā farmakokinētikas/farmakodinamikas un drošuma pētījuma. Krizanlizumaba lietošana kombinācijā ar HU/HK neradīja būtiskas atšķirības drošuma profilā. Blakusparādības, par kurām ziņots pēcreģistrācijas periodā, ir norādītas arī 2. tabulā

Katrā orgānu sistēmas klasē nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc biežuma, vispirms norādot biežākās reakcijas. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to smaguma samazinājuma secībā. Papildus tam, katras blakusparādības atbilstošā biežuma kategorija ir balstīta uz šādu dalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk (no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti (no $\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. Tabula Nevēlamās blakusparādības no klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas periodā

Orgānu sistēmas klase	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Bieži	Orofaringeālas sāpes
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša, sāpes vēderā*
	Bieži	Caureja, vemšana
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Nieze*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Artralģija, muguras sāpes
	Bieži	Mialģija, muskuloskeletālas sāpes krūšu kurvī
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	Pireksija
	Bieži	Reakcijas infūzijas vietā*
	Nav zināmi	Sāpes [#]
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Ar infūziju saistītas reakcijas
<p>*Šīs grupas ietver šādus MedDRA vēlamos terminus:</p> <ul style="list-style-type: none">- Sāpes vēderā: sāpes vēderā, sāpes vēderā augšdaļā, sāpes vēderā apakšējā daļā, diskomforts vēderā un vēdera jutīgums.- Nieze: nieze un vulvovagināla nieze.- Reakcijas infūzijas vietā: ekstravazācija infūzijas vietā, sāpes infūzijas vietā un pietūkums infūzijas vietā. <p>[#] Sāpes dažādās vietās, kas rodas infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas (piemēram, iespējama ar infūziju saistīta reakcija). Tas ietver, bet neaprobežojas ar sāpēm vēderā, artralģiju, muguras sāpēm, sāpēm kaulos, sāpēm krūtīs, vispārējām ķermeņa sāpēm, galvassāpēm, muskuļu spazmām, muskuļu un skeleta sāpēm, mialģiju, sāpēm ekstremitātēs. Skatīt 4.4. apakšpunktu.</p>		

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Imunogenitāte

Klīniskajos pētījumos ārstēšanas izraisītas anti-krizanlizumaba antivielas bija īslaicīgi noteiktas 1 pacientam (0,9%) no 111 pacientiem, kuri saņēma Adakveo 5 mg/kg.

Nav gūti pierādījumi par mainītu farmakokinētiku vai mainītu drošuma profilu saistībā ar antivielu veidošanos pret krizanlizumabu.

Pediatriskā populācija

Paredzams, ka blakusparādību biežums, veids un smagums 16 un 17 gadus veciem pacientiem būs tāds pats kā pieaugušajiem. Krizanlizumaba drošums tika izvērtēts 3 pacientiem vecumā līdz 18 gadiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jāuzsāk vispārēji atbalsta pasākumi un simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi hematoloģiskie līdzekļi, ATĶ kods: B06AX01

Darbības mehānisms

Krizanlizumabs ir selektīva IgG2 kapa humanizēta monoklonāla antivielā (mAv), kas ar augstu afinitāti saistās ar P-selektīnu un bloķē mijiedarbību ar tā ligandiem, ieskaitot P-selektīna glikoproteīna ligandu 1. Krizanlizumabs var arī disociēt iepriekš izveidoto P-selektīna/PSGL-1 kompleksu. P-selektīns ir adhēzijas molekula, kas ir ekspresēta uz aktivizētām endotēlija šūnām un trombocītiem. Tam ir būtiska loma sākotnējā leukocītu iesaistīšanā un trombocītu agregācijā asinsvadu bojājuma vietā iekaisuma laikā. Hroniskā pro-iekaisuma stāvoklī, kas saistīts ar sirpjveida šūnu slimību, P-selektīns ir pārekspresēts un cirkulējošās asins šūnas un endotēlijs tiek aktivizēti un kļūst hiperadhezīvi. P-selektīna mediēta daudzšūnu adhēzija ir galvenais faktors asinsvadu oklūzijas un vazo-okluzīvu krīžu (VOK) patoģenēzē. Pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību ir paaugstināts P-selektīna līmenis.

Ir pierādīts, ka P-selektīna saistīšana uz aktivēta endotēlija un trombocītu virsmas efektīvi bloķē mijiedarbību starp endotēlija šūnām, trombocītiem, eritrocītiem un leukocītiem, tādējādi novēršot asinsvadu oklūziju.

Farmakodinamiskās īpašības

Klīnisko pētījumu laikā ārstēšana ar krizanlizumaba 5 mg/kg izraisīja devas atkarīgu, tūlītēju un ilgstošu P-selektīna inhibīciju (mērot *ex vivo*) pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Krizanlizumaba efektivitāte ar vai bez HU/HK tika novērtēta pivotālā pētījumā SUSTAIN, 52 nedēļu nejaušinātā, placebo kontrolētā, dubultaklā, daudzcentru klīniskajā pētījumā sirpjveida šūnu slimības pacientiem ar vazo-okluzīvām krīzēm (VOK) anamnēzē.

Šajā pētījumā VOK tika definēti kā notikumi, kuru dēļ nepieciešams veselības aprūpes iestādes apmeklējums, kas ietvēra visas akūtas sāpju epizodes bez cita cēloņa, izņemot vazo-okluzīvu notikumu, kura dēļ bija nepieciešams veselības aprūpes iestādes apmeklējums ar ārstēšanu ar perorāliem vai parenterāliem opioīdiem vai parenterāliem nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL). Akūts krūškurvja sindroms, aknu sekvestrācija, liesas sekvestrācija un priapisms (kuru dēļ bija nepieciešams veselības aprūpes iestādes apmeklējums) pēc definīcijas tika arī uzskatīti par VOK.

Kopumā 198 sirpjveida šūnu slimības pacienti vecumā no 16 līdz 63 gadiem (ieskaitot; vidējais vecums 30,1±10,3 gadi) ar jebkuru sirpjveida šūnu slimības genotipu (ieskaitot HbSS [71,2%], HbSC [16,2%], HbSbeta0-talasēmiju [6,1%], HbSbeta+-talasēmiju [5,1%] un citus [1,5%]) un no 2 līdz 10 VOK iepriekšējos 12 mēnešos (62,6% un 37,4% pacientu bija attiecīgi 2-4 vai 5-10 VOK), tika randomizēti 1:1:1 saņemt Adakveo 5 mg/kg, Adakveo 2,5 mg/kg vai placebo. Lielākā daļa pacientu bija melnādainie vai afroamerikāņi (91,9%). Pacienti saņēma Adakveo ar (62,1%) vai bez (37,9%) HU/HK. Randomizācija tika sadalīta pēc tā, vai pacienti jau saņēma HU/HK (J/N), un pēc VOK skaita iepriekšējos 12 mēnešos (no 2 līdz 4, no 5 līdz 10). Pacientiem bija atļauts lietot zāles sāpju mazināšanai (t.i., paracetamolu, NPL un opioīdus) un periodiski saņemt asins pārliešanas pēc vajadzības. No pētījuma izslēdza pacientus, kas piedalījās hroniskas asins pārliešanas programmā (iepriekš plānotās pārliešanas sērijas profilaktiskos nolūkos).

Ārstēšana ar Adakveo 5 mg/kg uzrādīja par 45,3% mazāku VOK gada biežuma mediānu salīdzinājumā ar placebo (Hodža-Lehmana vidējā absolūtā atšķirība -1,01 salīdzinājumā ar placebo, 95% TI [-2,00, 0,00]), kas bija statistiski nozīmīga (p=0,010). Nekomplicētu VOK (jebkura VOK, kā definēts iepriekš, izņemot akūtu krūšu kurvja sindromu, aknu sekvestrāciju, liesas sekvestrāciju vai priapismu) un hospitalizēto dienu gada rādītāja mediāna bija par attiecīgi 62,9% un 41,8% mazāka Adakveo 5 mg/kg grupā salīdzinājumā ar placebo. VOK, kas attīstījās pētījuma laikā, novērtēja neatkarīga pārbaudes komiteja.

Pivotālā SUSTAIN pētījuma galvenie efektivitātes rezultāti ir apkopoti 3. un 4. tabulā.

3. tabula SUSTAIN sirpjveida šūnu slimības klīniskā pētījuma rezultāti

Notikums	Adakveo 5 mg/kg (N=67) (standarta mediāna)	Placebo (N=65) (standarta mediāna)	Izmaiņas vs placebo	Hodža-Lehmana vidējā atšķirība (95% TI)	p-vērtība (Vilkoksona rangu summa)
Primārais mērķa kritērijs VOK biežums gadā	1,63	2,98	-45,3%	-1,01 (-2,00, 0,00)	0,010
Sekundārie mērķa kritēriji					
Hospitalizācijas dienu rādītājs gadā	4,00	6,87	-41,8%	0,00 (-4,36, 0,00)	0,450
Nekomplicētu VOK biežums gadā	1,08	2,91	-62,9%	-1,00 (-1,98, 0,00)	-
Primārais (VOK biežums gadā, kuru dēļ bija nepieciešams veselības aprūpes iestādes apmeklējums) un galvenais sekundārais (hospitalizācijas dienu rādītājs gadā) mērķa kritēriji bija vienīgie, kuriem noteikta statistiskā nozīmība saskaņā ar protokolu.					

Klīniskais efekts, kas pierādīts primārās efektivitātes analizē tika atbalstīts ar vairākām papildu analizēm, tai skaitā negatīvu binomiālo regresiju pēc pētnieku vērtējumiem ar konservatīvu metodi, lai apstrādātu trūkstošos datus agrīnas ārstēšanas pārtraukšanas dēļ, pamatojoties uz rezultātiem placebo grupā (RR=0,74, 95% TI=0,52, 1,06).

Adakveo 5 mg/kg grupā klīniski nozīmīgs VOK gada biežuma samazinājums tika novērots svarīgās apakšgrupās (HU/HK lietošana, 2-4 vai 5-10 VOK iepriekšējos 12 mēnešos, un HbSS vai ne-HbSS genotipi; sk. 4. tabulu).

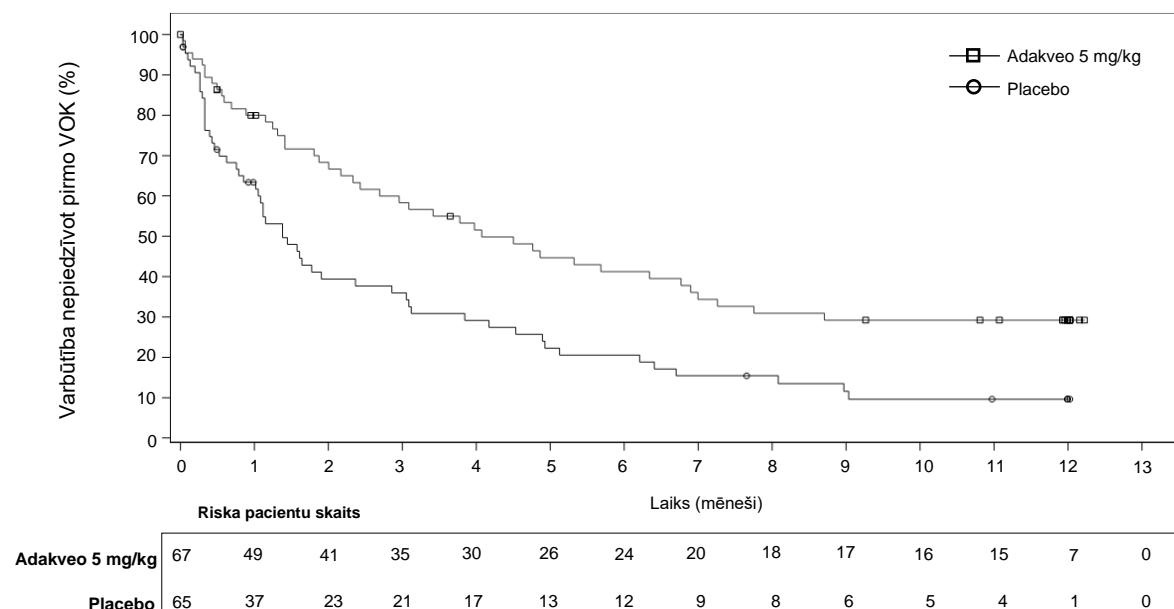
4. tabula. VOK biežums gadā pacientiem - apakšgrupu analīze

Apakšgrupa		Adakveo 5 mg/kg (N=67) (standarta mediāna)	Placebo (N=65) (standarta mediāna)	Izmaiņas vs placebo	Hodža-Lehmana vidējā atšķirība (95% TI)
HU/HK lietošana	Jā	n=42 2,43	n=40 3,58	-32,1%	-1,01 (-2,44, 0,00)
	Nē	n=25 1,00	n=25 2,00	-50,0%	-1,02 (-2,00, 0,00)
VOK skaits pēdējo 12 mēnešu laikā	2-4 VOK	n=42 1,14	n=41 2,00	-43,0%	-0,05 (-1,56, 0,01)
	5-10 VOK	n=25 1,97	n=24 5,32	-63,0%	-2,74 (-5,00, 0,83)
Sirpjveida šūnu slimības genotipi, ieskaitot 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)

Adakveo 5 mg/kg grupā proporcionāli vairāk kā divas reizes palielinājās pacientu skaits bez VOC un kuri pabeidza pētījumu, salīdzinājumā ar placebo (22% pret 8%; izredžu attiecība [95% TI]: 3,57 [1,20; 10,63]). Līdzīga atšķirība tika novērota arī svarīgās apakšgrupās (HU/HK lietošana, genotips).

Ārstēšana ar Adakveo 5 mg/kg bija saistīta arī ar trīs reizes ilgāku Kaplana-Meijera vidējo laiku līdz pirmajai VOK, salīdzinot ar placebo (4,07 pret 1,38 mēnešiem; DA=0,495, 95% TI: 0,331; 0,741) (1. attēls), un divreiz ilgāku vidējo laiku no nejaušināšanas līdz otrajai VOK, salīdzinot ar placebo (10,32 pret 5,09 mēnešiem; DA=0,534, 95% TI: 0,329; 0,866).

1. attēls Kaplana-Meijera līkne laikam līdz pirmajai VOK



Pediātriskā populācija

Paredzams, ka krizanlizumaba efektivitāte 16 un 17 gadus veciem pacientiem būs tāda pati kā pieaugušajiem. Trīs pacienti (2,7%), kas jaunāki par 18 gadiem, klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar 5 mg/kg krizanlizumaba.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar Adakveo vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās sirpjveida šūnu slimības ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Apstiprinājums ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Vidējais laiks, lai sasniegtu maksimālo krizanlizumaba koncentrāciju serumā (T_{max}), bija 1,92 stundas līdzsvara stāvoklī pēc 5 mg/kg intravenozas ievadīšanas 30 minūšu laikā sirpjveida šūnu slimības pacientiem.

Izkliede

Krizanlizumaba sadalījums ir raksturīgs cilvēka endogēnām antivielām asinsvadu un ārpusšūnu telpā. Izkliedes tilpums (V_z) bija 4,26 litri pēc vienreizējas 5 mg/kg krizanlizumaba infūzijas veseliem brīvprātīgajiem.

Biotransformācija

Antivielas galvenokārt tiek eliminētas proteolīzes ceļā ar lizosomu enzīmu palīdzību aknās, sadalot to līdz maziem peptīdiem un aminoskābēm.

Eliminācija

Veseliem brīvprātīgajiem vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ($T_{1/2}$) bija 10,6 dienas un vidējais klīrens bija 11,7 ml/st, lietojot krizanlizumabu 5 mg/kg devā. Pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību vidējais eliminācijas $T_{1/2}$ devu ievadīšanas intervālā bija 11,2 dienas.

Linearitāte/nelinearitāte

Krizanlizumaba iedarbība (vidējā C_{max} , AUC_{last} vai AUC_{inf}) palielinājās nelineāri, lietojot to devu diapazonā no 0,2 līdz 8 mg/kg veseliem brīvprātīgajiem.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Populācijas FK analīzē pacientiem ar aGFĀ diapazonā no 35 līdz 202 ml/min/1,73 m² starp pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību netika konstatētas klīniski nozīmīgas krizanlizumaba farmakokinētikas atšķirības. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par šo populāciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Krizanlizumaba drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pierādīta. Krizanlizumabs ir monoklonāla antivielas, un tā izdalās katabolisma ceļā (t.i., tiek sašķelta peptīdos un aminoskābēs), un nav paredzams, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem būs nepieciešama devas pielāgošana.

Pediātriskā populācija

Nav pētīta farmakokinētika bērniem, kas jaunāki par 16 gadiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, aušu krustenisko reaktivitāti un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

26 nedēļu atkārtotu devu toksicitātes pētījumā krizanlizumaba lietošana *cynomolgus* pērtiķiem devās līdz 50 mg/kg/devā reizi 4 nedēļās (vismaz 13,5 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkam, pamatojoties uz AUC pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību, kas saņēma 5 mg/kg reizi 4 nedēļās) bija labi panesama. Nevienā no novērtētajiem mērķa kritērijiem nebija primāru ar krizanlizumabu saistītu atklājumu. Lietojot devu 50 mg/kg, 2 no 10 dzīvniekiem tika novērots minimāls vai mērens asinsvadu iekaisums vairākos audos, kas tika uzskatīts par antigēna-antivielas kompleksu reakciju (ar primātu pretcilvēka antivielām). Viena nāve bija saistīta ar kuņģa satura aspirāciju pēc peri-infūzijas reakcijas, ko noteica ar pretzāļu antivielām saistīta paaugstināta jutība.

Krizanlizumaba farmakoloģiskā ietekme uz hemodinamiskajiem un elektrokardiogrāfiskajiem parametriem *cynomolgus* pērtiķiem tika novērtēta 26 nedēļu atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumā. Tika novērtēta arī elpošanas frekvence un neiroloģiskie parametri. Nebija novērota ar krizanlizumabu saistīta ietekme uz arteriālo asinsspiedienu vai sirdsdarbības ātrumu, PR, RR, QRS, QT un pēc sirdsdarbības ātrumā koriģēto QT (QTc) intervālu elektrokardiogrammās (EKG). EKG kvalitatīvā novērtējuma laikā netika novēroti patoloģiski ritmi vai kvalitatīvas izmaiņas. Nebija novērota ar krizanlizumabu saistīta ietekme uz elpošanas frekvenci vai jebkuru novērtēto neiroloģisko parametru.

Nav veikti formāli krizanlizumaba kancerogenitātes, genotoksicitātes un juvenīlas toksicitātes pētījumi.

26 nedēļu atkārtotu devu toksicitātes pētījumā *cynomolgus* pērtiķiem tika ievadīts krizanlizumabs reizi 4 nedēļās devās līdz 50 mg/kg (vismaz 13,5 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkam, pamatojoties uz AUC pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību, kas saņēma 5 mg/kg reizi 4 nedēļās). Krizanlizumabs neietekmēja vīriešu un sieviešu reproduktīvos orgānus.

Padziļinātā prenatalas un pēcdzemdību attīstības pētījumā ar *cynomolgus* pērtiķiem grūšni dzīvnieki saņēma krizanlizumabu ik pēc 2 nedēļām organoģenēzes periodā devās 10 un 50 mg/kg (attiecīgi aptuveni 2,8 un 16 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkam, pamatojoties uz AUC pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību, kas saņēma devu 5 mg/kg reizi 4 nedēļās). Netika novērota toksicitāte mātēm. Pie abām devām palielinājās augļu zudums (aborti vai nedzīvi dzimušie), ko vairāk novēroja trešajā trimestrī. Augļu zuduma cēlonis pērtiķiem nav zināms, bet var būt saistīts ar pretzāļu antivielu veidošanos pret krizanlizumabu. Sešu mēnešu laikā pēc dzemdībām nebija ar krizanlizumabu saistītas ietekmes uz zīdaiņu augšanu un attīstību.

Pērtiķu zīdaiņiem 28. dienā pēc dzemdībām bija izmērāma krizanlizumaba koncentrācija serumā, apstiprinot, ka krizanlizumabs, tāpat kā citas IgG antivielas, šķērso placentas barjeru.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Nātrija citrāts (E331)
Citronskābe (E330)
Polisorbāts 80 (E433)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

2 gadi

Atšķaidīts šķīdums

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā, no atšķaidīta infūziju šķīduma sagatavošanas sākuma līdz infūzijas beigām, ir pierādīta līdz 8 stundām istabas temperatūrā (līdz 25°C) un temperatūrā no 2°C līdz 8°C līdz 24 stundām kopumā.

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja to nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un parasti tas nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām no 2°C līdz 8°C temperatūrā, ieskaitot 4,5 stundas istabas temperatūrā (līdz 25°C) no sagatavošanas sākuma līdz infūzijas beigām, ja vien atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā kastē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai I tipa stikla flakonā ar pārklātu hlorbutila gumijas aizbāzni, kas noslēgts ar alumīnija vāciņu ar noņemamu plastmasas disku, kas satur 100 mg krizanlizumaba.

Iepakojums ar 1 flakonu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Adakveo flakoni ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.

Infūzijas sagatavošana

Atšķaidīts infūziju šķīdums jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, ievērojot aseptikas metodes.

Adakveo kopējā deva un nepieciešamais tilpums ir atkarīgs no pacienta ķermeņa masas; uz vienu ķermeņa masas kilogramu ievada 5 mg krizanlizumaba.

Infūzijas pagatavošanai izmantoto tilpumu aprēķina pēc šāda vienādojuma:

$$\text{Tilpums (ml)} = \frac{\text{Pacienta ķermeņa masa (kg)} \times \text{nozīmētā deva [5 mg/kg]}}{\text{Adakveo koncentrācija [10 mg/ml]}}$$

1. Paņemiet nozīmētajai devai nepieciešamo flakonu skaitu un sasildiet tos līdz istabas temperatūrai (ne ilgāk kā 4 stundas). Katriem 10 ml Adakveo nepieciešams viens flakons (skatīt tabulu zemāk).

Ķermeņa masa (kg)	Devā (mg)	Tilpums (ml)	Flakoni (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Apskatiet flakonus.
 - Šķīdumam flakonos jābūt dzidram vai opalescējošam. Nelietojiet, ja šķīdumā ir redzamas daļiņas.
 - Šķīdumam jābūt bezkrāsainam vai tam var būt viegli brūngani dzeltena nokrāsa.
3. No 100 ml infūzijas maisa, kas satur 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% dekstrozi, atvelciet tilpumu, kas atbilst nepieciešamajam Adakveo tilpumam, un izmetiet to.
 - Nav novērota nesaderība starp atšķaidīto Adakveo šķīdumu un infūzijas maisiem, kas sastāv no polivinilhlorīda (PVH), polietilēna (PE) un polipropilēna (PP).
4. Atvelciet no flakoniem nepieciešamo Adakveo tilpumu un lēnām ievadiet iepriekš sagatavotajā infūzijas maisā.
 - Šķīdumu nedrīkst sajaukt vai ievadīt vienlaikus ar citām zālēm pa to pašu intravenozo sistēmu.
 - Infūzijas maisam pievienotajam Adakveo tilpumam jābūt diapazonā no 10 ml līdz 96 ml, lai infūzijas maisā iegūtu gala koncentrāciju no 1 mg/ml līdz 9,6 mg/ml.
5. Samaisiet atšķaidīto šķīdumu, viegli apvēršot infūzijas maisu. NEKRATIET.

Ievadīšana

Adakveo atšķaidītais šķīdums jāievada caur sterilu, nepirogēnu 0,2 mikronu infūzijas sistēmas filtru intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā. Nav novērota nesaderība starp Adakveo un infūzijas komplektiem, kas sastāv no PVH, PVH ar PE pārklājumu, poliuretāna, un sistēmu filtru membrānām, kas sastāv no poliētersulfona (PES), poliamīda (PA) vai polisulfona (PSU).

Pēc Adakveo ievadīšanas izskalojiet katetru ar vismaz 25 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5% dekstrozes.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1476/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 28. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 12. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS
PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR
NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
Šveice

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laikā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai sīkāk izpētītu krizanlizumaba efektivitāti un drošumu, RAĪ jāiesniedz primārās analīzes rezultāti no CSEG101A2301 III fāzes pētījuma ar krizanlizumabu ar vai bez hidroksiurīnvielas/hidroksikarbamīda pusaudžiem un pieaugušajiem pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību un vazo-okluzīvām krīzēm.	Klīniskā pētījuma ziņojuma primārā analīze: 2025. gada decembris.
Lai sīkāk izpētītu krizanlizumaba farmakokinētiku, farmakodinamiku un drošumu, RAĪ jāiesniedz gala rezultāti no CSEG101A2202 II fāzes pētījuma ar krizanlizumabu ar vai bez hidroksiurīnvielas/hidroksikarbamīda pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību un vazo-okluzīvām krīzēm.	Klīniskā pētījuma ziņojums: 2025. gada decembris.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Adakveo 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
crizanlizumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 10 ml flakons satur 100 mg krizanlizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: saharozi, nātrija citrātu (E331), citronskābi (E330), polisorbātu 80 (E433), ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons
100 mg/10 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt flakonu ārējā kastē, lai pasargātu no gaismas,

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1476/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Adakveo 10 mg/ml sterils koncentrāts
crizanlizumabum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg/10 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Adakveo 10 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *crizanlizumabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Adakveo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas jums jāzina pirms Adakveo ievadīšanas
3. Kā ievada Adakveo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Adakveo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Adakveo un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Adakveo

Adakveo satur aktīvo vielu krizanlizumabu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par monoklonālām antivielām (mAv).

Kādam nolūkam lieto Adakveo

Adakveo lieto, lai novērstu atkārtotas sāpes pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību no 16 gadu vecuma. Adakveo var ievadīt kombinācijā ar hidroksiurīnvielu/hidroksikarbamīdu, bet to var lietot arī atsevišķi.

Sirpjveida šūnu slimība ir iedzimta asins slimība. Tas ietekmē skartās sarkanās asins šūnas kļūst sirpjveida formas un tām ir grūti virzīties cauri sīkajiem asinsvadiem. Papildus tam, sirpjveida šūnu slimības gadījumā asinsvadi ir bojāti un "lipīgi" hroniska iekaisuma dēļ. Tas noved pie tā, ka asins šūnas pielīp pie asinsvadiem, izraisot akūtas sāpju epizodes un orgānu bojājumu.

Kā Adakveo darbojas

Pacientiem ar sirpjveida šūnu slimību ir augstāks olbaltumvielas, ko sauc par P-selektīnu, līmenis. Adakveo saista P-selektīnu. Tādā veidā tas aptur asins šūnu pielipšanu pie asinsvadu sienām un palīdz novērst sāpju krīzes.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Adakveo darbību vai kāpēc šīs zāles ir parakstītas tieši Jums, jautājiet savam ārstam vai medmāsai.

2. Kas jums jāzina pirms Adakveo ievadīšanas

Jums nedrīkst ievadīt Adakveo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret krizanlizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar infūziju saistītas reakcijas

Šāda veida zāles (ko sauc par monoklonālām antivielām) ievada vēnā (intravenozi) infūzijas veidā. Pēc ievadīšanas Jūsu ķermenī tās var izraisīt nevēlamas reakcijas (blakusparādības). Šādas reakcijas var rasties infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas Jums rodas kāds no šiem simptomiem, jo tās var būt ar infūziju saistītas reakcijas pazīmes:

- dažādas lokalizācijas sāpes, galvassāpes, drudzis vai drebuļi, trīce, slikta dūša, vemšana, caureja, nogurums, reibonis, nieze, nātrene, svīšana, elpas trūkums vai sēkšana. Skatīt arī 4. punktu "Iespējamās blakusparādības".

Ārsts vai medmāsa var novērot, vai Jums neparādās šādu ar infūziju saistītu reakciju pazīmes un simptomi.

Ja Jums rodas ar infūziju saistīta reakcija, Adakveo infūziju var būt nepieciešams pārtraukt vai palēnināt. Jums var ievadīt papildu zāles, lai ārstētu ar infūziju saistītās reakcijas simptomus. Nākamās Adakveo infūzijas var turpināt lietot lēnāk un/vai kopā ar zālēm, lai samazinātu ar infūziju saistītas reakcijas risku.

Asins analīzes Adakveo terapijas laikā

Ja Jums jāveic asins analīzes, pastāstiet ārstam vai medmāsai, ka saņemat ārstēšanu ar Adakveo. Tas ir svarīgi, jo šī ārstēšana var ietekmēt laboratorijas analīzi trombocītu skaita noteikšanai asinīs.

Bērni un pusaudži

Adakveo nedrīkst lietot bērniem vai pusaudžiem, kas jaunāki par 16 gadiem.

Citas zāles un Adakveo

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Adakveo nav pārbaudīts grūtniecēm, tādēļ dati par tā drošumu grūtniecēm ir ierobežoti.

Ja esat grūtniece vai esat sievietē, kam varētu iestāties grūtniecība un nelietojat kontracepcijas līdzekļus, Adakveo nav ieteicams lietot.

Nav zināms, vai Adakveo vai tā atsevišķās sastāvdaļas nonāk mātes pienā.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts ar Jums pārrunās iespējamo ar Adakveo saistīto risku(-us) grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Adakveo var nedaudz ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jums rodas nogurums, miegainība vai reibonis, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus līdz brīdim, kad jūtaties labāk.

Adakveo satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā ievada Adakveo

Adakveo Jums ievadīs ārsts vai medmāsa.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā ievada Adakveo, jautājiet ārstam vai medmāsai, kas Jums veic infūziju.

Ārsts Jums pateiks, kad Jums ievadīs infūziju un kad būs turpmākās novērošanas vizītes.

Cik daudz Adakveo Jums ievadīs

Ieteicamā deva ir 5 mg uz katru ķermeņa masas kilogramu. Jums ievadīs pirmo infūziju 0. nedēļā un otro infūziju pēc divām nedēļām (2. nedēļā). Pēc tam Jums ievadīs infūziju ik pēc 4 nedēļām.

Kā tiek veikta infūzija

Adakveo ievada vēnā (intravenozi) infūzijas veidā, kas ilgst 30 minūtes.

Adakveo var lietot vienu pašu vai kopā ar hidroksiurīnvielu/hidroksikarbamīdu.

Cik ilgi turpinās ārstēšana ar Adakveo

Pārrunājiet ar ārstu, cik ilgi Jums būs nepieciešama ārstēšana. Ārsts regulāri uzraudzīs Jūsu stāvokli, lai pārbaudītu, vai ārstēšanai ir vēlamais efekts.

Ja esat aizmirsis Adakveo infūziju

Ir ļoti svarīgi, lai Jūs saņemtu visas infūzijas. Ja izlaižat infūzijas ievadīšanas vizīti, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu, lai nozīmētu citu laiku infūzijas saņemšanai.

Ja pārtraucat ārstēšanu ar Adakveo

Nepārtrauciet ārstēšanu ar Adakveo, ja ārsts nav teicis, ka varat to darīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Noteiktas blakusparādības var būt nopietnas

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, kas ievada Jums infūziju, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas:

- dažādas lokalizācijas sāpes, galvassāpes, drudzis vai drebuļi, trīce, slikta dūša, vemšana, caureja, nogurums, reibonis, nieze, nātrene, svīšana, elpas trūkums vai sēkšana.

Šie simptomi var būt ar infūziju saistītas reakcijas pazīmes, kas ir bieža blakusparādība (tas nozīmē, ka tā var rasties līdz 1 no katriem 10 cilvēkiem).

Citas iespējamās blakusparādības

Citas iespējamās blakusparādības ir norādītas zemāk. Ja šīs blakusparādības kļūst smagas, pastāstiet par to savam ārstam vai medmāsai.

Ļoti bieži (var skart vairāk par 1 no 10 cilvēkiem)

- locītavu sāpes (artralģija),
- slikta dūša,
- muguras sāpes,
- drudzis,
- sāpes vēdera lejasdaļā vai augšdaļā, smaguma sajūta vēderā un diskomforts vēderā.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- caureja,
- nieze (tajā skaitā vulvovagināla nieze),
- vemšana,
- muskuļu sāpes (mialģija),
- sāpes krūšu muskuļos vai kaulos (muskuloskeletālas sāpes krūšu kurvī),
- iekaisis kakls (orofaringeālas sāpes),
- apsārtums vai pietūkums un sāpes infūzijas vietā.

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- jebkuras intensitātes (vieglas, vidēji smagas vai smagas) sāpes, kas rodas dažādās vietās infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas, kas var liecināt par ar infūziju saistītu reakciju.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Adakveo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējās kastes un etiķetes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt flakonu ārējā kastē, lai pasargātu no gaismas. Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Infūzijas šķīdumi jāizlieto tūlīt pēc atšķaidīšanas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Adakveo satur

- Aktīvā viela ir krizanlizumabs. Katrs 10 ml flakons satur 100 mg krizanlizumaba.
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, nātrijs citrāts (E331), citronskābe (E330), polisorbāts 80 (E433) un ūdens injekcijām.

Adakveo ārējais izskats un iepakojums

Adakveo koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir bezkrāsains līdz viegli brūngani dzeltens šķidrums.

Adakveo ir pieejams iepakojumā, kas satur 1 flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Adakveo flakoni ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.

Infūzijas sagatavošana

Atšķaidīts infūziju šķīdums jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, ievērojot aseptikas metodes.

Adakveo kopējā deva un nepieciešamais tilpums ir atkarīgs no pacienta ķermeņa masas; uz vienu ķermeņa masas kilogramu ievada 5 mg krizanlizumaba.

Infūzijas pagatavošanai izmantoto tilpumu aprēķina pēc šāda vienādojuma:

$$\text{Tilpums (ml)} = \frac{\text{Pacienta ķermeņa masa (kg)} \times \text{nozīmētā deva} \quad [5 \text{ mg/kg}]}{\text{Adakveo koncentrācija} \quad [10 \text{ mg/ml}]}$$

1. Paņemiet nozīmētajai devai nepieciešamo flakonu skaitu un sasildiet tos līdz istabas temperatūrai (ne ilgāk kā 4 stundas). Katriem 10 ml Adakveo nepieciešams viens flakons (skatīt tabulu zemāk).

Ķermeņa masa (kg)	Deva (mg)	Tilpums (ml)	Flakoni (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Apskatiet flakonus.
 - Šķīdumam flakonos jābūt dzidram vai opalescējošam. Nelietojiet, ja šķīdumā ir redzamas daļiņas.
 - Šķīdumam jābūt bezkrāsainam vai tam var būt viegli brūngani dzeltena nokrāsa.
3. No 100 ml infūzijas maisa, kas satur 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 5% dekstrozi, atvelciet tilpumu, kas atbilst nepieciešamajam Adakveo tilpumam, un izmetiet to.
 - Nav novērota nesaderība starp atšķaidīto Adakveo šķīdumu un infūzijas maisiem, kas sastāv no polivinilhlorīda (PVH), polietilēna (PE) un polipropilēna (PP).
4. Atvelciet no flakoniem nepieciešamo Adakveo tilpumu un lēnām ievadiet iepriekš sagatavotajā infūzijas maisā.
 - Šķīdumu nedrīkst sajaukt vai ievadīt vienlaikus ar citām zālēm pa to pašu intravenozo sistēmu.
 - Infūzijas maisam pievienotajam Adakveo tilpumam jābūt diapazonā no 10 ml līdz 96 ml, lai infūzijas maisā iegūtu gala koncentrāciju no 1 mg/ml līdz 9,6 mg/ml.
5. Samaisiet atšķaidīto šķīdumu, viegli apvēršot infūzijas maisu. NEKRATIET.

Atšķaidīta šķīduma uzglabāšana

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā, no atšķaidīta infūziju šķīduma sagatavošanas sākuma līdz infūzijas beigām, ir pierādīta līdz 8 stundām istabas temperatūrā (līdz 25°C) un temperatūrā no 2°C līdz 8°C līdz 24 stundām kopumā.

No mikrobioloģiskā viedokļa atšķaidītais infūziju šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja to nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un parasti tas nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām no 2°C līdz 8°C temperatūrā, ieskaitot 4,5 stundas istabas temperatūrā (līdz 25°C) no sagatavošanas sākuma līdz infūzijas beigām, ja vien atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Ievadīšana

Adakveo atšķaidītais šķīdums jāievada caur sterilu, nepirogēnu 0,2 mikronu infūzijas sistēmas filtru intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā. Nav novērota nesaderība starp Adakveo un infūzijas komplektiem, kas sastāv no PVH, PVH ar PE pārklājumu, poliuretāna, un sistēmu filtru membrānām, kas sastāv no poliētersulfona (PES), poliamīda (PA) vai polisulfona (PSU).

Pēc Adakveo ievadīšanas izskalojiet katetru ar vismaz 25 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām vai 5% dekstrozes.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.