

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Adakveo 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 10 mg krizanlizumaba.

Ena 10-mililitrska viala vsebuje 100 mg krizanlizumaba.

Krizanlizumab je monoklonsko protitelo, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Brezbarvna do rahlo rjavkastorumena tekočina pri pH vrednosti 6 z osmolalnostjo 300 mOsm/kg.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Adakveo je indicirano za preprečevanje ponavljajočih se vazookluzivnih kriz pri bolnikih s srpastocelično anemijo, starih 16 let ali več. Zdravilo je mogoče dajati kot dodatno zdravilo k zdravljenju s hidroksisečnino/hidroksikarbamidom (HU/HC) ali kot monoterapijo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje s hidroksisečnino/hidroksikarbamidom ni primerno ali ne zadošča.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem srpastocelične anemije.

#### Odmerjanje

##### Priporočeni odmerki

Priporočeni odmerek krizanlizumaba je 5 mg/kg z odmerjanjem v obliki intravenske infuzije v trajanju 30 minut v tednu 0 in tednu 2, nato pa enkrat na vsake 4 tedne.

Krizanlizumab je mogoče dajati samostojno ali skupaj s hidroksisečnino/hidroksikarbamidom.

##### Odloženi ali izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega odmerka je treba bolniku dati zdravilo čimprej.

- Če bolnik prejme krizanlizumab v roku 2 tednov po izpuščenem odmerku, je treba z odmerjanjem nadaljevati po bolnikovem prvotnem razporedu.
- Če bolnik prejme krizanlizumab več kot 2 tedna po izpuščenem odmerku, je treba nadaljevati z odmerjanjem enkrat na 4 tedne.

### Obvladovanje infuzijskih reakcij

V preglednici 1 so navedena priporočila za obvladovanje infuzijskih reakcij (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8).

#### **Preglednica 1 Priporočila za obvladovanje infuzijskih reakcij**

<b>Izraženost neželenega učinka</b>	<b>Priporočeni ukrepi za obvladovanje</b>
Blage do zmerno infuzijske reakcije (1. do 2. stopnje)	Začasno prekinite odmerjanje ali zmanjšajte hitrost infuzije. Začnite s simptomatskim zdravljenjem.* Za naslednje infuzije razmislite o premedikaciji in/ali manjši hitrosti infundiranja.
Hude infuzijske reakcije ( $\geq 3$ . stopnje)	Prekinite odmerjanje zdravila Adakveo. Začnite s simptomatskim zdravljenjem.*
* Simptomatsko zdravljenje lahko pomeni uporabo antipiretika, analgetika in/ali antihistaminika. Pri bolnikih s srpastocelično anemijo je potrebna previdnost pri uporabi kortikosteroidov, če niso klinično indicirani (npr. za zdravljenje anafilaksije).	

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starostniki*

Uporabe krizanlizumaba pri starejših bolnikih niso proučevali. Odmerjanja ni treba prilagajati, saj pri odraslih starost ne vpliva na farmakokinetične parametre krizanlizumaba.

#### *Okvara ledvic*

Glede na rezultate populacijske farmakokinetike pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni treba prilagajati odmerjanja (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je na voljo premalo podatkov, da bi lahko sprejeli kakršnekoli zaključke glede te skupine bolnikov.

#### *Okvara jeter*

Varnost in učinkovitost uporabe krizanlizumaba pri bolnikih z okvaro jeter nista bili dokazani. Krizanlizumab je monoklonsko protitelo in se odstranjuje s presnovo (z razgradnjo na peptide in aminokislino) in pri bolnikih z okvaro jeter spreminjanje odmerka predvidoma ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost krizanlizumaba pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 mesecev do 16 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Krizanlizumab za indikacijo preprečevanja ponavljajočih se vazookluzivnih kriz ni namenjen za uporabo pri dojenčkih, starih manj kot 6 mesecev.

### Način uporabe

Zdravilo Adakveo je treba pred odmerjanjem razredčiti z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 5-odstotno raztopino glukoze.

Razredčeno raztopino je treba aplicirati skozi sterilni nepirogeni 0,2-mikrometrski linijski filter z intravensko infuzijo v trajanju 30 minut. Zdravila se ne sme aplicirati s hitro intravensko infuzijo ali z bolusno injekcijo.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.  
Preobčutljivost na produkte ovarijskih celic kitajskega hrčka.

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### Infuzijske reakcije

V kliničnih študijah so infuzijsko reakcijo (opredeljeno z nastopom simptomov v času infundiranja ali v prvih 24 urah po prejemu infuzije) opazali pri 3 bolnikih (2,7 %), zdravljenih s krizanlizumabom z odmerjanjem 5 mg/kg (glejte poglavje 4.8).

V okviru uporabe zdravila po njegovem prihodu na trg so poročali o infuzijskih reakcijah, vključno z zapleti z močnimi bolečinami, ki so se po lokaciji, izraženosti in/ali naravi razlikovale od izhodiščnih in zaradi katerih je bilo v več primerih treba bolnika sprejeti v bolnišnico. Navedene infuzijske reakcije so se večinoma razvile med infundiranjem ali v prvih nekaj urah po zaključku prve ali druge infuzije. Poročali pa so tudi o kasnejšem pojavljanju hudih bolečin, do katerih je prišlo po predhodnih infuzijah, ki jih je bolnik prenašal brez zapletov. Poleg tega je pri nekaterih bolnikih, zlasti pri tistih, ki so prejeli steroide, prišlo do naknadnih zapletov, kot sta akutni sindrom bolečine v prsih in maščobna embolija.

Bolnike je treba opazovati in jim svetovati glede znakov in simptomov infuzijskih reakcij, ki lahko vključujejo bolečine na različnih mestih, glavobol, zvišano telesno temperaturo, mrazenje, navzeo, bruhanje, diarejo, utrujenost, omotičnost, srbečico, urtikarijo, potenje, zadihanost ali piskajoče dihanje (glejte poglavje 4.8).

V primeru hude infuzijske reakcije je treba odmerjanje krizanlizumaba prekiniti in začeti z ustreznim zdravljenjem (glejte poglavje 4.2).

Za priporočila za obvladovanje blagih ali zmernih infuzijskih reakcij glejte poglavje 4.2.

Pri bolnikih s srpastocelično anemijo je potrebna previdnost pri uporabi kortikosteroidov, če niso klinično indicirani (npr. za zdravljenje anafilaksije).

### Vpliv na izvide laboratorijskih preiskav: štetje trombocitov z avtomatskim števcem

Pri bolnikih, ki so prejeli krizanlizumab v kliničnih študijah, zlasti pri uporabi epruvet z EDTA (etilendiamintetraocetno kislino), so opazili vpliv na število trombocitov, prešteti z avtomatskim števcem (zaradi združevanja trombocitov v skupke). To lahko pomeni, da rezultata ni mogoče ovrednotiti ali da ta kaže lažno znižano število trombocitov. Nobenih dokazov ni, da bi krizanlizumab povzročal znižanje števila trombocitov v krvnem obtoku ali da bi imelo proagregacijski učinek *in vivo*.

Da bi zmanjšali možnost vpliva na izvid te laboratorijske preiskave, je priporočeno izvesti testiranje čimprej (v prvih 4 urah) po odvzemu krvi ali uporabiti epruvete s citratom. Če je treba, je mogoče oceno števila trombocitov pridobiti iz razmaza periferne krvi.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Interakcij med krizanlizumabom in drugimi zdravili niso proučevali v posebnih študijah.

Monoklonska protitelesa se ne presnavljajo z encimi citokroma P450 (CYP450), zato ni pričakovati, da bi zdravila, ki so substrati, zaviralci ali induktorji CYP450, vplivala na farmakokinetiko krizanlizumaba. V kliničnih študijah hidroksisečnina/hidroksikarbamid nista vplivala na farmakokinetiko krizanlizumaba pri bolnikih.

Presnovni procesi v povezavi z monoklonskimi protitelesi predvidoma ne vplivajo na izpostavljenost drugim sočasno uporabljanim zdravilom.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatki o uporabi zdravila Adakveo pri nosečnicah so omejeni. Po podatkih raziskav na živalih lahko krizanlizumab povzroči smrt ploda, če ga prejema nosečnica (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, uporabi zdravila Adakveo bolje izogibati.

Da bi omogočili ugotavljanje učinkov zdravila pri odmerjanju nosečnicam, so zdravstveni delavci pozvani, da poročajo o vseh primerih nosečnosti in zapletov med nosečnostjo (v času od 105 dni pred zadnjo menstrualno krvavitvijo naprej) na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (glejte navodilo za uporabo), kar bo omogočilo spremljanje teh bolnic v okviru programa intenzivnega spremljanja izidov nosečnosti PRIM (PREgnancy outcomes Intensive Monitoring programme). Poleg tega je treba o katerem koli neželenem dogodku v povezavi z nosečnostjo poročati na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

##### Dojenje

Ni znano, ali se po odmerjanju zdravila Adakveo krizanlizumab izloča v materino mleko. O vplivu krizanlizumaba na dojenega novorojenčka oziroma otroka ali na tvorbo materinega mleka ni nobenih podatkov.

Številna zdravila, med drugim tudi protitelesa, se lahko izločajo v materino mleko, zato tveganja za novorojenčka oziroma otroka ni mogoče izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Adakveo, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

##### Plodnost

O vplivu zdravila Adakveo na plodnost pri ljudeh ni nobenih podatkov. Razpoložljivi podatki iz predkliničnih študij ne kažejo, da zdravljenje s krizanlizumabom vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Adakveo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po odmerjanju krizanlizumaba lahko pride do omotičnosti, utrujenosti in zaspanosti.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali (pri  $\geq 10\%$  bolnikov) v skupini z zdravilom Adakveo z odmerjanjem 5 mg/kg, so bili artralgijska, navzea, bolečine v hrbtu, pireksija in bolečine v trebuhu. Navedeni neželeni učinki so tako kot mialgija, mišično-skeletne bolečine v prsnem košu in diareja lahko znaki in simptomi infuzijske reakcije, če se pojavijo med infundiranjem ali v prvih 24 urah po prejemu infuzije (glejte poglavje 4.4). V okviru pireksije in artralgijske so opazili dogodke, ki so bili močno izraženi (pri vsaki od obeh v 0,9 %). V času po prihodu zdravila na trg so poročali o zapletih s hudimi bolečinami v sklopu infuzijskih reakcij.

### Tabelarni seznam neželenih učinkov

V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki na osnovi združenih podatkov dveh študij: ključne študije SUSTAIN in odprte študije farmakokinetike/farmakodinamike in varnosti zdravila z eno samo študijsko skupino. Pri uporabi krizanlizumaba v kombinaciji s hidroksisečnino/hidroksikarbamidom ni prišlo do pomembnih razlik v varnostnem profilu. V preglednici 2 so navedeni tudi neželeni učinki, o katerih so poročali v času po prihodu zdravila na trg.

V okviru posameznega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši navedeni najprej. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### **Preglednica 2 Neželeni učinki po podatkih iz kliničnih študij in raziskav po prihodu zdravila na trg**

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	orofaringealna bolečina
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea, bolečine v trebuhu*
	pogosti	diareja, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	pogosti	srbenje*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	artralgijska, bolečine v hrbtu
	pogosti	mialgija, mišično-skeletne bolečine v prsnem košu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	pireksija
	pogosti	reakcija na mestu infundiranja*
	pogostnost neznana	bolečina <sup>#</sup>
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	infuzijska reakcija
*Spodnje skupine izrazov vključujejo naslednje prednostne izraze MedDRA: - bolečine v trebuhu: bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, bolečine v spodnjem delu trebuha, neprijeten občutek v trebuhu in povečana občutljivost trebuha; - srbenje: srbenje in vulvovaginalno srbenje; - reakcija na mestu infundiranja: ekztravazacija na mestu infundiranja, bolečina na mestu infundiranja in oteklina na mestu infundiranja.		
<sup>#</sup> Gre za bolečino, ki se pojavlja na različnih mestih v času infundiranja ali v prvih 24 urah po prejemu infuzije (npr. možna reakcija povezana z infuzijo). To so med drugim lahko bolečine v trebuhu, artralgijska, bolečine v hrbtu, bolečine v kosteh, bolečine v prsnem košu, bolečine po celem telesu, glavobol, mišični spazmi, mišično-skeletne bolečine, mialgija, bolečine v okončini. Glejte poglavje 4.4.		

## Opis izbranih neželenih učinkov

### Imunogenost

V kliničnih študijah so zaznali prehodno prisotnost z zdravljenjem induciranih protiteles proti krizanlizumabu pri enem (0,9 %) od 111 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Adakveo z odmerjanjem 5 mg/kg.

Pri tem ni bilo nobenih znakov, da bi razvoj protiteles proti krizanlizumabu povzročil spremembe farmakokinetike ali varnostnega profila.

### Pediatrična populacija

Pri bolnikih, ki so stari 16 ali 17 let, so pogostnost, vrsta in izraženost neželenih učinkov predvidoma enaki kot pri odraslih. Varnost uporabe krizanlizumaba so ocenjevali pri 3 bolnikih, ki so bili stari manj kot 18 let.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih študijah niso poročali o nobenem primeru prevelikega odmerjanja.

V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba uvesti splošne podporne ukrepe in simptomatsko zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: druga hematološka zdravila, oznaka ATC: B06AX01

#### Mehanizem delovanja

Krizanlizumab je selektivno IgG2 kapa humanizirano monoklonsko protitelo, ki se z veliko afiniteto veže na P-selektin in zavre interakcijo z njegovimi ligandi, med drugim s P-selektin glikoprotein ligandom 1. Krizanlizumab lahko povzroči tudi disociacijo že nastalega kompleksa P-selektin/PSGL-1. P-selektin je adhezijska molekula, ki se izraža na aktiviranih endotelijskih celicah in trombocitih. Molekula ima bistveno vlogo pri začetnem zbiranju levkocitov in agregaciji trombocitov na mestu vaskularne poškodbe v času vnetja. Pri kroničnih provnetnih stanjih, ki so povezana s srpastocelično anemijo, je P-selektin prekomerno izražen, hkrati pa so krvne celice v krvnem obtoku in endotelijske celice aktivirane in postanejo hiperadhezivne. S P-selektinom posredovana multicelična adhezija je ključni dejavnik pri patogenezi vazookluzije in vazookluzivnih kriz. Pri bolnikih s srpastocelično anemijo so izmerili zvišane koncentracije P-selektina.

Pokazalo se je, da vezava P-selektina na površino aktiviranih endotelijskih celic in trombocitov učinkovito zavre interakcije med endotelijskimi celicami, trombociti, eritrociti in levkociti, s čimer preprečuje vazookluzijo.

## Farmakodinamični učinki

V poteku kliničnih študij je zdravljenje s krizanlizumabom z odmerjanjem 5 mg/kg povzročilo od odmerka odvisno, takojšnje in ohranjeno zaviranje P-selektina (izmerjeno *ex vivo*) pri bolnikih s srpastocelično anemijo.

## Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost krizanlizumaba skupaj s hidrokisisečnino/hidroksikarbamidom ali brez njih so ovrednotili v ključni študiji SUSTAIN, 52-tedenski randomizirani, s placebom kontrolirani, dvojno slepi multicentrični klinični študiji pri bolnikih s srpastocelično anemijo in anamnezo vazookluzivnih kriz.

V tej študiji so bile vazookluzivne krize opredeljene kot epizode, zaradi katerih je bil potreben obisk zdravnika. To je obsegalo vse akutne bolečinske epizode, z nobenim drugim vzrokom razen vazookluzivnega dogodka, zaradi katerega je bil potreben obisk zdravnika in zdravljenje s peroralnimi ali parenteralnimi opioidi ali s parenteralnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID). Kot vazookluzivno krizo so po definiciji upoštevali tudi akutni sindrom bolečine v prsih, jetrno sekvestracijo, vranično sekvestracijo in priapizem (epizode, zaradi katerih je bil potreben obisk zdravnika).

Skupno 198 bolnikov s srpastocelično anemijo, ki so bili stari od vključno 16 do vključno 63 let (povprečna starost 30,1±10,3 leta), ki so imeli genotip za katerokoli vrsto srpastocelične anemije (vključno z genotipom HbSS [71,2 %], HbSC [16,2 %], talasemijo HbS/beta0 [6,1 %], talasemijo HbS/beta+ [5,1 %] in drugimi oblikami [1,5 %]) ter so imeli v anamnezi od 2 do 10 vazookluzivnih kriz v predhodnih 12 mesecih (62,6 % bolnikov je imelo v tem času od 2 do 4 vazookluzivne krize, 37,4 % bolnikov pa 5 do 10 vazookluzivnih kriz), so randomizirali v razmerju 1:1:1 na prejemanje bodisi zdravila Adakveo z odmerjanjem 5 mg/kg, zdravila Adakveo z odmerjanjem 2,5 mg/kg ali placeba. Večina bolnikov je bila črne rase ali afroameriškega porekla (91,9 %). Bolniki so prejeli zdravilo Adakveo v kombinaciji s hidrokisisečnino/hidroksikarbamidom (62,1 %) ali brez njih (37,9 %). Randomizacija je bila stratificirana glede na dosedanje prejemanje hidrokisisečnine/hidroksikarbamida (da/ne) in glede na število vazookluzivnih kriz v predhodnih 12 mesecih (od 2 do 4 in od 5 do 10). Bolniki so smeli jemati zdravila za lajšanje bolečin (kar pomeni paracetamol, nesteroidna protivnetna zdravila in opioide) in prejemati občasne transfuzije z apliciranjem "po potrebi". V študijo niso vključevali bolnikov, ki so sodelovali v programu kroničnega zdravljenja s transfuzijo (vnaprej načrtovana serija transfuzij v profilaktične namene).

Zdravljenje z zdravilom Adakveo z odmerjanjem 5 mg/kg je omogočilo za 45,3 % nižjo letno pogostnost vazookluzivnih kriz v primerjavi z uporabo placeba (Hodges-Lehmannova ocena, mediana absolutna razlika -1,01 v primerjavi z uporabo placeba, 95-odstotni IZ [-2,00; 0,00]), kar je bilo statistično značilno (p=0,010). V skupini z zdravilom Adakveo z odmerjanjem 5 mg/kg je bila mediana letna pogostnost vazookluzivnih kriz brez zapletov (kar pomeni katerekoli od zgoraj opredeljenih vazookluzivnih kriz razen akutnega sindroma bolečine v prsih, jetrne sekvestracije, vranične sekvestracije in priapizma) za 62,9 % manjša kot v skupini s placebom, število dni hospitalizacije pa je bilo za 41,8 % manjše kot v skupini s placebom. Vazookluzivne krize, do katerih je prišlo med potekom študije, je ocenjeval neodvisni nadzorni odbor.

Najpomembnejši rezultati ključne študije SUSTAIN so prikazani v preglednicah 3 in 4.



**Preglednica 3 Rezultati klinične študije SUSTAIN (študija srpastocelične anemije)**

<b>Dogodek</b>	<b>Zdravilo Adakveo 5 mg/kg (N=67) (standardna mediana)</b>	<b>Placebo (N=65) (standardna mediana)</b>	<b>Razlika v primerjavi z uporabo placeba</b>	<b>Hodges-Lehmannova mediana razlik (95-odstotni IZ)</b>	<b>Vrednost p (Wilcoxonov test vsote rangov)</b>
<b>Primarni cilj opazovanja</b> letna pogostnost vazookluzivnih kriz	1,63	2,98	-45,3 %	-1,01 (-2,00; 0,00)	0,010
<b>Sekundarni cilji opazovanja</b>					
število dni hospitalizacije na leto	4,00	6,87	-41,8 %	0,00 (-4,36; 0,00)	0,450
letna pogostnost vazookluzivnih kriz brez zapletov	1,08	2,91	-62,9 %	-1,00 (-1,98; 0,00)	-
Statistično značilnost so po protokolu formalno testirali samo za primarni cilj opazovanja (letna pogostnost vazookluzivnih kriz, zaradi katerih je potreben obisk zdravnika) in ključni sekundarni cilj opazovanja (število dni hospitalizacije na leto).					

Klinični učinek, ki se je pokazal pri primarni analizi učinkovitosti, so potrdili tudi v več dopolnilnih analizah, vključno z negativno binominalno regresijo na podatkih po oceni raziskovalcev s konzervativno metodo obravnave manjkajočih podatkov zaradi predčasne prekinitve zdravljenja na osnovi izidov v skupini s placebom (relativno tveganje [relative risk, RR] = 0,74, 95-odstotni IZ = 0,52; 1,06).

V skupini z zdravilom Adakveo z odmerjanjem 5 mg/kg so klinično pomembno zmanjšanje letne pogostnosti vazookluzivnih kriz opažali v vseh pomembnih podskupinah (v podskupinah glede na uporabo hidroksisečnine/hidroksikarbamida, v podskupinah z 2-4 oziroma 5-10 vazookluzivnimi krizami v predhodnih 12 mesecih in v podskupinah z genotipom HbSS oziroma ne-HbSS; glejte preglednico 4).

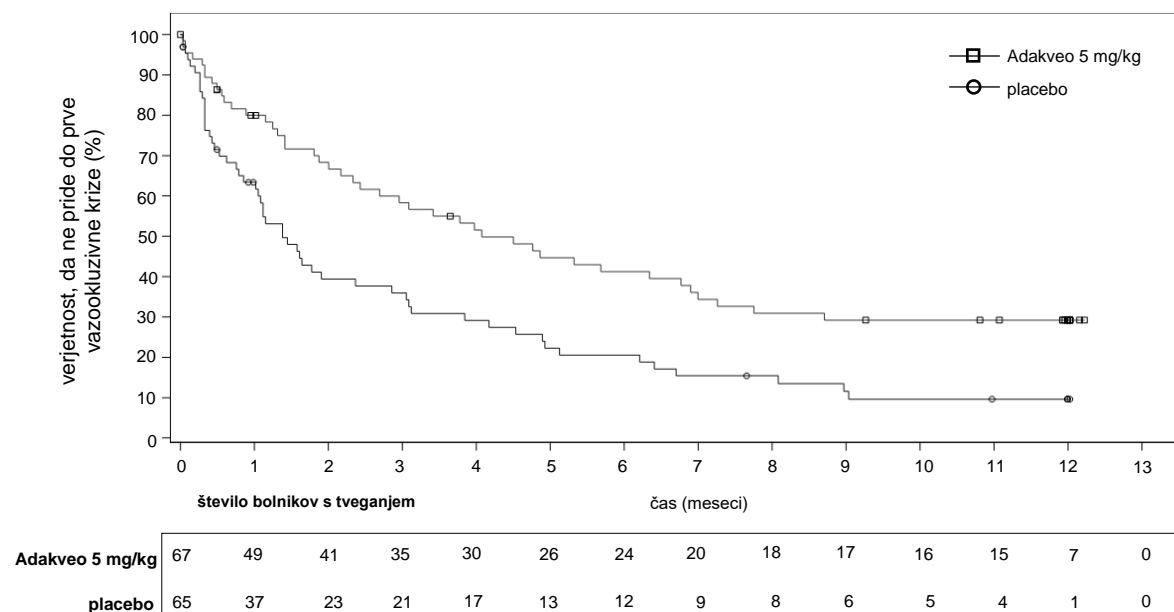
**Preglednica 4 Letna pogostnost vazookluzivnih kriz pri bolnikih - analiza po podskupinah**

Podskupina		Zdravilo Adakveo 5 mg/kg (N=67) (standardna mediana)	Placebo (N=65) (standardna mediana)	Razlika v primerjavi z uporabo placeba	Hodges-Lehmannova mediana razlik (95-odstotni IZ)
uporaba hidroksisečnine/hidroksikarbamida	da	n=42 2,43	n=40 3,58	-32,1 %	-1,01 (-2,44; 0,00)
	ne	n=25 1,00	n=25 2,00	-50,0 %	-1,02 (-2,00; 0,00)
število vazookluzivnih kriz v predhodnih 12 mesecih	2-4 vazookluzivne krize	n=42 1,14	n=41 2,00	-43,0 %	-0,05 (-1,56; 0,01)
	5-10 vazookluzivnih kriz	n=25 1,97	n=24 5,32	-63,0 %	-2,74 (-5,00; -0,83)
genotipi srpastocelične anemije, vključno s 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)

V skupini z zdravilom Adakveo z odmerjanjem 5 mg/kg so pri bolnikih, ki so zaključili študijo, opazili več kot dvakrat tolikšen delež bolnikov brez vazookluzivnih kriz kot v skupini s placebom (22 % v primerjavi z 8 %; razmerje obetov [95-odstotni IZ]: 3,57 [1,20; 10,63]). Podobne razlike so opazili tudi v vseh pomembnih podskupinah (glede na uporabo hidroksisečnine/hidroksikarbamida in glede na genotip).

Zdravljenje z zdravilom Adakveo z odmerjanjem 5 mg/kg je bilo povezano tudi s trikrat daljšim medianim časom do prve vazookluzivne krize (ocenjenim po Kaplan-Meierjevi metodi) v primerjavi z uporabo placeba (4,07 v primerjavi z 1,38 meseca; razmerje ogroženosti [hazard ratio, HR] = 0,495, 95-odstotni IZ: 0,331; 0,741) (slika 1) in z dvakrat tolikšnim medianim časom od randomizacije do druge vazookluzivne krize v primerjavi z uporabo placeba (10,32 v primerjavi s 5,09 meseca; razmerje ogroženosti = 0,534, 95-odstotni IZ: 0,329; 0,866).

**Slika 1 Kaplan-Meierjeva krivulja do prve vazookluzivne krize**



## Pediatrična populacija

Učinkovitost krizanlizumaba je pri bolnikih, ki so stari 16 ali 17 let, predvidoma enaka kot pri odraslih. V kliničnih študijah so s krizanlizumabom z odmerjanjem 5 mg/kg zdravili tri bolnike (2,7 %), ki so bili stari manj kot 18 let.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Adakveo za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju srpastocelične anemije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Pri bolnikih s srpastocelično anemijo je bil po intravenskem odmerjanju 5 mg/kg s trajanjem 30 minut v stanju dinamičnega ravnovesja mediani čas do dosežene najvišje koncentracije krizanlizumaba v serumu ( $T_{max}$ ) 1,92 ure.

### Porazdelitev

Krizanlizumab se porazdeli po žilnem in zunajceličnem prostoru, kot je značilno za endogena humana protitelesa. Pri zdravih prostovoljcih je bil po enkratni intravenski infuziji krizanlizumaba v odmerku 5 mg/kg volumen porazdelitve ( $V_z$ ) 4,26 litra.

### Biotransformacija

Protitelesa se primarno odstranjujejo s proteolizo z lizosomskimi encimi v jetrih, kjer se razgradijo na manjše peptide in aminokislino.

### Izločanje

Pri zdravih prostovoljcih je bil povprečni terminalni razpolovni čas izločanja ( $T_{1/2}$ ) 10,6 dneva, povprečni očistek pa je znašal 11,7 ml/h pri ravni odmerjanja krizanlizumaba 5 mg/kg. Pri bolnikih s srpastocelično anemijo je bil povprečen razpolovni čas izločanja  $T_{1/2}$  v času odmernega intervala 11,2 dneva.

### Linearnost/nelinearnost

Pri zdravih prostovoljcih se je v okviru odmerjanja od 0,2 do 8 mg/kg izpostavljenost krizanlizumabu (povprečna  $C_{max}$ ,  $AUC_{last}$  in  $AUC_{inf}$ ) povečevala nelinearno.

### Posebne skupine bolnikov

#### Okvara ledvic

V populacijski farmakokinetični analizi pri bolnikih z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (eGFR) od 35 do 202 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki krizanlizumaba med bolniki z blago ali zmerno okvaro ledvic in bolniki z normalno ledvično funkcijo. Podatkov o uporabi pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je premalo, da bi lahko sprejeli zaključke glede te skupine bolnikov (glejte poglavje 4.2).

### Okvara jeter

Varnosti in učinkovitosti krizanlizumaba pri bolnikih z okvaro jeter niso ugotavljali. Krizanlizumab je monoklonsko protitelo in se iz telesa odstranjuje s katabolizmom (to je z razgradnjo na peptide in aminokisliline). Spreminjanje odmerka pri bolnikih z okvaro jeter predvidoma ni potrebno.

### Pediatrična populacija

Farmakokinetike pri pediatričnih bolnikih, ki so stari manj kot 16 let, niso raziskovali.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, tkivne navzkrižne reaktivnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih niso pokazali posebnega tveganja za človeka.

V 26-tedenski študiji toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so opice *cynomolgus* večinoma dobro prenašale odmerjanje krizanlizumaba do ravni 50 mg/kg/odmerek enkrat na 4 tedne (kar je najmanj 13,5-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku na osnovi AUC pri bolnikih s srpastocelično anemijo in odmerjanjem 5 mg/kg enkrat na 4 tedne). Med cilji opazovanja, ki so jih vrednotili, ni pri nobenem prišlo do ugotovitev, ki bi bile povezane primarno s krizanlizumabom. Pri odmerjanju 50 mg/kg so pri 2 od 10 živali opazili minimalno do zmerno vnetje žil v več tkivih, kar so pripisali reakciji kompleksa antigen-protitelo (antihumana protitelesa pri primatih). V enem primeru je prišlo do smrti, ki so jo pripisali aspiraciji želodčne vsebine po periinfuzijski reakciji, posredovani s preobčutljivostjo zaradi protiteles proti zdravilu.

Farmakološke učinke krizanlizumaba na hemodinamske in elektrokardiografske parametre pri opicah *cynomolgus* so ovrednotili v 26-tedenski študiji toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih. Merili so tudi frekvenco dihanja in nevrološke parametre. Zaradi odmerjanja krizanlizumaba ni prišlo do učinkov na arterijski krvni tlak ali srčno frekvenco, na intervale PR, RR, QRS, QT ali na interval QT, korigiran na srčno frekvenco (interval QTc) na elektrokardiogramu (EKG). Pri kvalitativni oceni EKG niso opazili nepravilnosti srčnega ritma ali kvalitativnih sprememb. Odmerjanje krizanlizumaba ni vplivalo na frekvenco dihanja in nevrološke parametre, ki so jih vrednotili.

S krizanlizumabom niso izvajali formalnih študij kancerogenosti, genotoksičnosti in juvenilne toksičnosti.

V 26-tedenski študiji toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so opicam *cynomolgus* odmerjali krizanlizumab enkrat na 4 tedne v odmerkih do 50 mg/kg ((kar je najmanj 13,5-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku na osnovi AUC pri bolnikih s srpastocelično anemijo in odmerjanjem 5 mg/kg enkrat na 4 tedne). Krizanlizumab ni povzročal neželenih učinkov na reproduktivne organe samcev in samic.

V izpopolnjeni študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri opicah *cynomolgus* so breje živali v obdobju organogeneze prejemale krizanlizumab intravensko enkrat na dva tedna v odmerkih 10 oziroma 50 mg/kg (kar je približno 2,8-kratnik oziroma 16-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku na osnovi AUC pri bolnikih s srpastocelično anemijo in odmerjanjem 5 mg/kg/odmerek enkrat na štiri tedne). Toksičnosti za mater niso opazili. Pri obeh odmerkih je prišlo do povečane pogostnosti smrti ploda (splav ali mrtvorojenost), pri čemer je bila pogostnost smrti večja v tretjem trimesečju. Vzrok smrti ploda pri opicah ni ugotovljen, lahko pa bi šlo za razvoj protiteles proti krizanlizumabu. Učinkov na rast in razvoj mladičev v obdobju 6 mesecev po rojstvu, ki bi jih lahko pripisali krizanlizumabu, niso opazili.

Pri opičjih mladičih so na 28. dan po rojstvu opazili merljive koncentracije krizanlizumaba v serumu, kar potrjuje, da krizanlizumab prehaja placentarno bariero tako kot druga protitelesa IgG.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

saharoza  
natrijev citrat (E331)  
citronska kislina (E330)  
polisorbat 80 (E433)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprta viala

2 leti

#### Razredčena raztopina

Kemijska in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo, od začetka pripravljanja razredčene raztopine za infundiranje do zaključka infundiranja, je bila dokazana za največ 8 ur pri sobni temperaturi (do 25 °C), pri temperaturi od 2 °C do 8 °C pa skupno za največ 24 ur.

Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za trajanje shranjevanja zdravila med uporabo in za pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo odgovoren uporabnik. Načeloma čas shranjevanja med uporabo ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, kar vključuje 4,5 ure pri sobni temperaturi (do 25 °C) od začetka pripravljanja do zaključka infundiranja, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

10 ml koncentrata za raztopino za infundiranje v viali iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom s klorobutilno prevleko, zatesnjeni z aluminijastim pokrovčkom s plastičnim dviznim diskom in vsebnostjo 100 mg krizanalizumaba.

Pakiranje vsebuje 1 vialo.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Viale z zdravilom Adakveo so samo za enkratno uporabo.

### Priprava infuzije

Razredčeno raztopino za infundiranje mora pripraviti zdravstveno osebje z uporabo aseptičnih tehnik.

Celoten odmerek in potreben volumen zdravila Adakveo sta odvisna od bolnikove telesne mase: na kilogram telesne mase je treba bolniku odmeriti 5 mg krizalizumaba.

Volumen, ki ga je treba uporabiti za pripravo infuzije, je treba izračunati po naslednji enačbi:

$$\text{volumen (ml)} = \frac{\text{bolnikova telesna masa (kg)} \times \text{predpisani odmerek}}{\text{koncentracija zdravila Adakveo}} \quad \frac{[5 \text{ mg/kg}]}{[10 \text{ mg/ml}]}$$

1. Pripravite potrebno število vial za apliciranje predpisanega odmerka in jih ogrejte na sobno temperaturo (za največ 4 ure). Za vsakih 10 ml zdravila Adakveo potrebujete eno vialo (glejte spodnjo preglednico).

Telesna masa (kg)	Odmerek (mg)	Volumen (ml)	Viale (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Viale vizualno preglejte.
  - Raztopina v vialah mora biti bistra do opalescentna. Če so v raztopini prisotni delci, je ne uporabljajte.
  - Raztopina mora biti brezbarvna oziroma je lahko rahlo rjavkastorumeno obarvana.
3. Iz 100-mililitrske infuzijske vreče, v kateri je bodisi 0,9-odstotna (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotna raztopina glukoze, odstranite volumen raztopine, ki je enak volumnu zdravila Adakveo, ki ga je treba odmeriti. Odstranjeni volumen raztopine zavrzite.
  - Med razredčeno raztopino zdravila Adakveo in infuzijskimi vrečami iz polivinilklorida (PVC), polietilena (PE) ali polipropilena (PP) niso opažali inkompatibilnosti.
4. Iz vial aspirirajte potreben volumen zdravila Adakveo in ga počasi vbrizgajte v prej pripravljeno infuzijsko vrečo.
  - Raztopine ne smete mešati ali aplicirati sočasno z drugimi zdravili po isti intravenski liniji.
  - Volumen zdravila Adakveo, ki ga dodate v infuzijsko vrečo, naj ostane v okviru od 10 ml do 96 ml, tako da je končna koncentracija v infuzijski vreči od 1 mg/ml do 9,6 mg/ml.
5. Razredčeno raztopino premešajte z nežnim obračanjem infuzijske vreče. **NE STRESAJTE.**

## Odmerjanje

Razredčeno raztopino zdravila Adakveo je treba aplicirati skozi sterilen nepirogeni 0,2-mikrometrski linijski filter z intravensko infuzijo v trajanju 30 minut. Med zdravilom Adakveo in infuzijskimi kompleti iz polivinilklorida (PVC), polivinilklorida s polietilensko (PE) oblogo ali poliuretana ter membranami linijskih filtrov iz polietersulfona (PES), poliamida (PA) ali polisulfona (PSU) niso opažali inkompatibilnosti.

Po apliciranju zdravila Adakveo je treba infuzijsko linijo sprati z najmanj 25 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotne raztopine glukoze.

## Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/20/1476/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 28. oktober 2020  
Datum zadnjega podaljšanja: 12. avgust 2022

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**



**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

Novartis Pharma AG  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel  
Švica

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Nemčija

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI  
POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Za nadaljnje ugotavljanje učinkovitosti in varnosti krizanlizumaba mora imetnik dovoljenja za promet predložiti rezultate primarne analize iz študije faze III z oznako CSEG101A2301 za oceno uporabe krizanlizumaba skupaj s hidrokisečnino/hidroksikarbamidom ali brez njih pri adolescentnih in odraslih bolnikih s srpastocelično anemijo in vazookluzivnimi krizami.	rezultati primarne analize v okviru poročila klinične študije: do decembra 2025
Za nadaljnje ugotavljanje farmakokinetike, farmakodinamike in varnosti krizanlizumaba mora imetnik dovoljenja za promet predložiti končne rezultate študije faze II z oznako CSEG101A2202 za oceno uporabe krizanlizumaba skupaj s hidrokisečnino/hidroksikarbamidom ali brez njih pri bolnikih s srpastocelično anemijo in vazookluzivnimi krizami.	zaključno poročilo klinične študije: do decembra 2025

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Adakveo 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
krizanlizumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena 10-mililitrska viala vsebuje 100 mg krizanlizumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: saharozo, natrijev citrat (E331), citronsko kislino (E330), polisorbitat 80 (E433), vodo za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala  
100 mg/10 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za intravensko uporabo po razredčenju.  
Za enkratno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/20/1476/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

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

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

100 mg/10 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

### Adakveo 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje krizanlizumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Adakveo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Adakveo
3. Kako boste prejeli zdravilo Adakveo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Adakveo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo Adakveo in za kaj ga uporabljamo**

#### **Kaj je zdravilo Adakveo**

Zdravilo Adakveo vsebuje učinkovino krizanlizumab in sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo monoklonska protitelesa.

#### **Za kaj uporabljamo zdravilo Adakveo**

Zdravilo Adakveo uporabljamo za preprečevanje ponavljajočih se bolečih kriz pri bolnikih s srpastocelično anemijo, ki so stari 16 let ali več. Zdravilo Adakveo lahko dajemo v kombinaciji s hidrosisečnino/hidroksikarbamidom, čeprav je zdravilo mogoče dajati tudi samostojno.

Srpastocelična anemija je dedna krvna bolezen. Pri tej bolezni gre za okvaro rdečih krvnih celic (eritrocitov), ki postanejo srpaste oblike in se težko premikajo po malih krvnih žilah. Poleg tega so pri srpastocelični anemiji zaradi prisotnega kroničnega vnetja krvne žile poškodovane in lepljive. Zato se krvne celice lahko prilepijo na krvne žile, kar povzroči akutne napade bolečin in poškodbo organov.

#### **Kako zdravilo Adakveo deluje**

Bolniki s srpastocelično anemijo imajo zvišane koncentracije beljakovine z imenom P-selektin. Zdravilo Adakveo se veže na P-selektin. To bi moralo krvnim celicam preprečiti, da se prilepijo na žilno steno, in prispevalo k preprečevanju bolečih kriz.

Če imate kakršna koli vprašanja glede tega, kako zdravilo Adakveo deluje ali zakaj so vam ga predpisali, se obrnite na svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

### **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Adakveo**

#### **Zdravila Adakveo ne smete prejemati:**

- če ste alergični na krizanlizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

### **Infuzijske reakcije**

Tovrstna zdravila (imenujemo jih monoklonska protitelesa) je treba dajati v veno (intravensko) v obliki infuzije. Kadar ta zdravila vnašamo v telo z infuzijo, lahko povzročajo neželene reakcije (neželene učinke). Do take reakcije lahko pride med infundiranjem ali v prvih 24 urah po prejemu infuzije.

**Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**, če pride do kateregakoli od naslednjih simptomov med infundiranjem ali v prvih 24 urah po prejemu infuzije, saj so to lahko znaki infuzijske reakcije:

- bolečina na različnih mestih, glavobol, zvišana telesna temperatura, mraženje ali drgetanje, občutek slabosti s siljenjem na bruhanje, bruhanje, driska, utrujenost, omotičnost, srbenje, koprivnica (urtikarija), potenje, zadihanost ali piskajoče dihanje. Glejte tudi poglavje 4, "Možni neželeni učinki".

Vaš zdravnik ali medicinska sestra vas bosta opazovala in bosta pozorna na znake in simptome takih infuzijskih reakcij.

Če pride do infuzijske reakcije, je v nekaterih primerih treba infundiranje zdravila Adakveo ustaviti ali upočasniti. Za zdravljenje simptomov infuzijske reakcije boste morda prejeli še druga zdravila. Naslednje infuzije zdravila Adakveo vam bodo morda dajali bolj počasi in/ali skupaj z zdravili, ki zmanjšujejo tveganje za infuzijske reakcije.

### **Krvne preiskave v času zdravljenja z zdravilom Adakveo**

Če morate opraviti katero od krvnih preiskav, zdravniku ali medicinski sestri povejte, da prejimate zdravilo Adakveo. To je pomembno, ker to zdravilo lahko vpliva na izvide laboratorijskih preiskav za določanje števila trombocitov v krvi.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravila Adakveo se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 16 let.

### **Druga zdravila in zdravilo Adakveo**

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### **Nosečnost in dojenje**

Zdravila Adakveo niso preskušali pri nosečnicah, zato je o varnosti uporabe tega zdravila pri nosečnicah na voljo le malo podatkov.

Če ste noseči ali ženska v rodni dobi, ki ne uporablja kontracepcije, ni priporočeno, da uporabljate zdravilo Adakveo.

Ni znano, ali zdravilo Adakveo ali posamezne sestavine tega zdravila prehajajo v materino mleko.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden boste prejeli to zdravilo. Zdravnik se bo z vami pogovoril o možnih tveganjih uporabe zdravila Adakveo v času nosečnosti ali dojenja.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Adakveo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če pride do utrujenosti, zaspanosti ali omotičnosti, ne vozite in ne uporabljajte strojev, dokler se ne počutite bolje.

### **Zdravilo Adakveo vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni, da je "brez natrija".

### **3. Kako boste prejeli zdravilo Adakveo**

Zdravilo Adakveo vam bosta dajala zdravnik ali medicinska sestra.

Če imate kakršnakoli vprašanja o tem, kako je treba dajati zdravilo Adakveo, se obrnite na zdravnika ali medicinsko sestro, ki vam daje infuzijo.

Zdravnik vam bo povedal, kdaj boste prejeli infuzije in kdaj boste imeli kontrolne preglede.

#### **Koliko zdravila Adakveo boste prejeli**

Priporočeni odmerek je 5 mg na kilogram telesne mase. Prvo infuzijo boste prejeli v tednu 0, drugo infuzijo dva tedna kasneje (v tednu 2), po tem pa boste prejeli infuzije enkrat na vsake 4 tedne.

#### **Kako poteka prejetje infuzije**

Zdravilo Adakveo je treba dajati v veno (intravensko) v obliki infuzije, ki traja 30 minut.

Zdravilo Adakveo je mogoče dajati samostojno ali v kombinaciji s hidroksisečnino/hidroksikarbamidom.

#### **Kako dolgo traja zdravljenje z zdravilom Adakveo**

Z zdravnikom se pogovorite o tem, kako dolgo se boste morali zdraviti. Zdravnik bo redno spremljal vaše stanje in ocenjeval, ali zdravljenje pri vas dosega želeni učinek.

#### **Če ste pozabili priti na infuzijo zdravila Adakveo**

Zelo pomembno je, da prejmete vse predpisane infuzije. Če niste uspeli priti k zdravniku na infuzijo, pokličite zdravnika in se čimprej dogovorite za nov datum.

#### **Če ste prenehali prejemati zdravilo Adakveo**

Ne prekinjajte zdravljenja z zdravilom Adakveo, razen če vam to svetuje zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### **Nekateri neželeni učinki so lahko resni**

**Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, ki vam daje infuzijo,** če se pri vas med infundiranjem ali v prvih 24 urah po prejemu infuzije pojavi kateri od naslednjih simptomov:

- bolečina na različnih mestih, glavobol, zvišana telesna temperatura, mrznenje ali drgetanje, občutek slabosti s siljenjem na bruhanje, bruhanje, driska, utrujenost, omotičnost, srbenje, koprivnica (urtikarija), potenje, zadihanost ali piskajoče dihanje.

Navedeni simptomi so lahko znaki infuzijske reakcije, ki je pogost neželeni učinek (to pomeni, da prizadene največ 1 od 10 bolnikov).

#### **Drugi možni neželeni učinki**

Med drugimi možnimi neželenimi učinki so lahko spodaj navedene težave. Če ti neželeni učinki postanejo zelo izraženi, obvestite svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

#### **Zelo pogosti (prizadenejo lahko več kot 1 od 10 bolnikov)**

- bolečine v sklepih (artralgija)
- občutek slabosti s siljenjem na bruhanje
- bolečine v hrbtu
- zvišana telesna temperatura
- bolečine v spodnjem ali zgornjem delu trebuha, občutljivost trebuha na pritisk in neprijeten občutek v trebuhu

**Pogosti (prizadenejo lahko največ 1 od 10 bolnikov)**

- driska
- srbenje (vključno z vulvovaginalnim srbenjem, kar je srbenje na področju zunanjega ženskega spolovila in nožnice)
- bruhanje
- bolečine v mišicah (mialgija)
- bolečine v mišicah ali kosteh prsnega koša (mišično-skeletne bolečine v prsnem košu)
- vnetje žrela (orofaringealna bolečina)
- rdečina ali oteklina in bolečine na mestu infundiranja

**Pogostnost neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)**

- bolečina različne intenzitete (blage, zmerne ali hude), ki se pojavlja na različnih mestih v času infundiranja ali v prvih 24 urah po prejemu infuzije in je lahko znak infuzijske reakcije

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Adakveo**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanji škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Infuzijsko raztopino je treba uporabiti takoj po redčenju.

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije****Kaj vsebuje zdravilo Adakveo**

- Učinkovina je krizanlizumab. Ena 10-mililitrska viala vsebuje 100 mg krizanlizumaba.
- Druge sestavine zdravila so saharoza, natrijev citrat (E331), citronska kislina (E330), polisorbit 80 (E433) in voda za injekcije.

**Izgled zdravila Adakveo in vsebina pakiranja**

Adakveo koncentrat za raztopino za infundiranje je brezbarvna do rahlo rjavkastorumena tekočina.

Zdravilo Adakveo je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 vialo.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Proizvajalec**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Viale z zdravilom Adakveo so samo za enkratno uporabo.

### Priprava infuzije

Razredčeno raztopino za infundiranje mora pripraviti zdravstveno osebje z uporabo aseptičnih tehnik.

Celoten odmerek in potreben volumen zdravila Adakveo sta odvisna od bolnikove telesne mase: na kilogram telesne mase je treba bolniku odmeriti 5 mg krizanlizumaba.

Volumen, ki ga je treba uporabiti za pripravo infuzije, je treba izračunati po naslednji enačbi:

$$\text{volumen (ml)} = \frac{\text{bolnikova telesna masa (kg)} \times \text{predpisani odmerek} \quad [5 \text{ mg/kg}]}{\text{koncentracija zdravila Adakveo} \quad [10 \text{ mg/ml}]}$$

1. Pripravite potrebno število vial za apliciranje predpisanega odmerka in jih ogrejte na sobno temperaturo (za največ 4 ure). Za vsakih 10 ml zdravila Adakveo potrebujete eno vialo (glejte spodnjo preglednico).

Telesna masa (kg)	Odmerek (mg)	Volumen (ml)	Viale (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Viale vizualno preglejte.
  - Raztopina v vialah mora biti bistra do opalescentna. Če so v raztopini prisotni delci, je ne uporabljajte.
  - Raztopina mora biti brezbarvna oziroma je lahko rahlo rjavkastorumen obarvana.
3. Iz 100-mililitrske infuzijske vreče, v kateri je bodisi 0,9-odstotna (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotna raztopina glukoze, odstranite volumen raztopine, ki je enak volumnu zdravila Adakveo, ki ga je treba odmeriti. Odstranjeni volumen raztopine zavrzite.
  - Med razredčeno raztopino zdravila Adakveo in infuzijskimi vrečami iz polivinilklorida (PVC), polietilena (PE) ali polipropilena (PP) niso opažali inkompatibilnosti.
4. Iz vial aspirirajte potreben volumen zdravila Adakveo in ga počasi vbrizgajte v prej pripravljeno infuzijsko vrečo.
  - Raztopine ne smete mešati ali aplicirati sočasno z drugimi zdravili po isti intravenski liniji.
  - Volumen zdravila Adakveo, ki ga dodate v infuzijsko vrečo, naj ostane v okviru od 10 ml do 96 ml, tako da je končna koncentracija v infuzijski vreči od 1 mg/ml do 9,6 mg/ml.
5. Razredčeno raztopino premešajte z nežnim obračanjem infuzijske vreče. NE STRESAJTE.

### Shranjevanje razredčene raztopine

Kemijska in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo, od začetka pripravljanja razredčene raztopine za infundiranje do zaključka infundiranja, je bila dokazana za največ 8 ur pri sobni temperaturi (do 25 °C), pri temperaturi od 2 °C do 8 °C pa skupno za največ 24 ur.

Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za trajanje shranjevanja zdravila med uporabo in za pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo odgovoren uporabnik. Načeloma čas shranjevanja med uporabo ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, kar vključuje 4,5 ure pri sobni temperaturi (do 25 °C) od začetka pripravljanja do zaključka infundiranja, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

### Odmerjanje

Razredčeno raztopino zdravila Adakveo je treba aplicirati skozi sterilen nepirogeni 0,2-mikrometrski linijski filter z intravensko infuzijo v trajanju 30 minut. Med zdravilom Adakveo in infuzijskimi kompleti iz polivinilklorida (PVC), polivinilklorida s polietilensko (PE) oblogo (PVC s PE oblogo) ali poliuretana ter membranami linijskih filtrov iz polietersulfona (PES), poliamida (PA) ali polisulfona (PSU) niso opažali inkompatibilnosti.

Po apliciranju zdravila Adakveo je treba infuzijsko linijo sprati z najmanj 25 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5-odstotne raztopine glukoze.

### Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.