

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Adakveo 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Infusioonilahuse kontsentraadi 1 ml sisaldab 10 mg krisanlizumabi (*crizanlizumabum*).

Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg krisanlizumabi.

Krisanlizumab on monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) rakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Värvitu kuni kergelt pruunikaskollane vedelik, mille pH on 6 ja osmolaalsus on 300 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Adakveo on näidustatud sirprakulise aneemiaga 16-aastastele ja vanematele patsientidele korduvate vaso-oklusiivsete kriiside ennetuseks. Seda võib manustada täiendava ravina lisaks hüdroksüureale/hüdroksükarbamiidile (HU/HC) või monoteraapiana patsientidele, kellele HU/HC on sobimatu või ei ole piisav.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohib alustada sirprakulise aneemia ravikogemusega arst.

Annustamine

Soovitatav annus

Krisanlizumabi soovitatav annus on 5 mg/kg, manustatuna 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina 0-nädalal, 2. nädalal ning pärast seda iga 4 nädala järel.

Krisanlizumabi võib manustada üksinda või koos HU/HC-ga.

Hilinenud või unustatud annused

Kui krisanlizumabi annus jääb manustamata, tuleb see manustada niipea kui võimalik.

- Kui krisanlizumabi manustatakse 2 nädala jooksul pärast vahelejäädud annust, tuleb annustamist jätkata vastavalt patsiendi algsele raviskeemile.
- Kui krisanlizumabi manustatakse rohkem kui 2 nädalat pärast vahelejäädud annust, tuleb seejärel ravimi manustamist jätkata iga 4 nädala järel.

Infusiooniga seotud reaktsioonide ravi

Tabelis 1 on toodud soovitused infusiooniga seotud reaktsioonide raviks (vaata ka lõigud 4.4 ja 4.8).

Tabel 1 Soovitused infusiooniga seotud reaktsioonide raviks

Kõrvaltoime raskusaste	Ravisoovitused
Kerged (1. astme) kuni mõõdukad (2. astme) infusiooniga seotud reaktsioonid	Ajutiselt katkestada või langetada infusiooni kiirust. Alustada sümptomaatilist ravi.* Edaspidiste infusioonide puhul tuleb kaaluda premedikatsiooni ja/või langetada infusiooni kiirust.
Tõsised (3. aste ja kõrgemad) infusiooniga seotud reaktsioonid	Katkestada ravi Adakveoga. Alustada sümptomaatilist ravi.*
* Nt. Antipüreetiline, analgeetiline ja/või antihistamiinne ravi. Ettevaatlik tuleb olla kortikosteroidide manustamisel sirprakulise aneemia patsientidele, v.a. kui see on kliiniliselt näidustatud (nt. anafülaksia raviks).	

Patsientide erirühmad

Eakad

Krisanlizumabi ei ole eakatel patsientidel uuritud. Annust ei ole vaja muuta, kuna vanus ei mõjuta krisanlizumabi farmakokineetikat täiskasvanutel.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetiliste (*pharmacokinetic*, PK) tulemuste põhjal ei ole kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel vaja annust muuta (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidelt saadud andmeid on liiga vähe, et teha järeldusi antud populatsiooni kohta.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole krisanlizumabi ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. Krisanlizumab on monoklonaalne antikeha, mis eritub katabolismi (st peptiidideks ja aminohapeteks lagunemise) teel, ning maksakahjustusega patsientidel ei ole eeldatavasti vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

Lapsed

Krisanlizumabi ohutus ja efektiivsus lastel alates 6 kuu vanusest kuni 16 aasta vanuseni ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Puudub krisanlizumabi asjakohane kasutus alla 6 kuu vanustel imikutel korduvate vaso-oklusiivsete kriiside ennetuse näidustusel.

Manustamisviis

Adakveod tuleb enne manustamist lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosilahusega.

Lahjendatud lahus tuleb manustada intravenoosse infusioonina läbi steriilse mittepürogeense 0,2-mikronilise süsteemisese filtri 30 minuti jooksul. Seda ei tohi manustada intravenoosse süste või boolusena.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Ülitundlikkus hiina hamstri munasarja rakkudes toodetud ainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes on infusiooniga seotud reaktsioone (mida määratletakse kui infusiooni ajal või 24 tunni jooksul infusiooni järgselt tekkivaid reaktsioone) täheldatud 3 patsiendil (2,7%), kes said ravi krisanlizumabiga 5 mg/kg (vt lõik 4.8).

Turuletuleku järgselt on teatatud infusiooniga seotud reaktsioonidest, sealhulgas tugevast valu, mis võib olla erineva paikme, raskusastme ja/või iseloomuga sõltuvalt patsiendi seisundist ja mõnel juhul nõuda hospitaliseerimist. Enamus infusiooniga seotud reaktsioonidest leidis aset infusiooni ajal või lähemate tundide jooksul pärast esimest või teist infusiooni. Siiski on teatatud ka hilistest tugeva valu episoodidest, mis on tekkinud pärast algselt hästi talutud infusioone. Mõned patsiendid on kogenud ka järgnevaid tüsistusi, nagu ägedat rindkere sündroomi ja rasvembolismi, eriti steroidravi saanud patsientidel.

Patsiente tuleb jälgida ja nõustada infusiooniga seotud reaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes, milleks võivad olla erineva paikmega valu, peavalu, palavik, külmavärinad, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, väsimus, pearinglus, sügelus, urtikaaria, higistamine, hingeldus või vilistav hingamine (vt lõik 4.8).

Raske infusiooniga seotud reaktsiooni esinemise korral tuleb ravi krisanlizumabiga katkestada ja alustada asjakohase raviga (vt lõik 4.2).

Kerge või keskmise raskusastmega infusiooniga seotud reaktsioonide ravisoovitused vt lõik 4.2.

Ettevaatlik tuleb olla kortikosteroidide manustamisel sirprakulise aneemia patsientidele, v.a. kui see on kliiniliselt näidustatud (nt. anafülaksia raviks).

Kõrvalekalded laborianalüüsides: trombotsüütide loendamine automaatanalüsaatoril

Kliinilistes uuringutes krisanlizumabiga ravitud patsientidel on täheldatud kõrvalekaldeid trombotsüütide loendamisel automaatanalüsaatoril (trombotsüütide agregatsioon), eriti kui on kasutatud EDTA (etüleendiamiintetraäädikhape) lisandiga katsuteid. See võib viia mittehinnatava tulemuseni või ekslikult vähenenud trombotsüütide arvu saamiseni. Puuduvad tõendid selle kohta, et krisanlizumab põhjustaks ringlevate trombotsüütide arvu vähenemist või avaldaks proagregatiivset toimet *in vivo*.

Vähendamaks kõrvalekallete tekkevõimalust laborianalüüsides, on soovitatav teha analüüs niipea kui võimalik (4 tunni jooksul pärast vere võtmist) või kasutada tsitraadiga katsuteid. Vajadusel võib trombotsüütide arvu määrata perifeerse vere äigepreparaadis.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Krisanlizumabi ja teiste ravimite koostoimete hindamiseks ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud.

Monoklonaalsed antikehad ei metaboliseeru tsütokroom P450 (CYP450) ensüümide kaudu. Seetõttu ei ole oodata CYP450 substraatideks, inhibiitoriteks või indutseerijateks olevate ravimite mõju krisanlizumabi farmakokineetikale. Kliinilistes uuringutes ei avaldanud HU/HC mõju krisanlizumabi farmakokineetikale patsientidel.

Monoklonaalsete antikehade metaboolsete radade alusel ei ole oodata toimet samaaegselt manustatavate ravimite ekspositsioonile.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Adakveo kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Tuginedes loomkatsetest saadud andmetele on võimalik, et rasedale naisele manustades võib krisanlizumab põhjustada loote kaotust (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida Adakveo kasutamist raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta kontratseptsiooni.

Toime kindlakstegemiseks rasedatel naistel palutakse tervishoiutöötajatel teatada kõigist rasedustest ja tüsistustest raseduse ajal (alates 105. päevast enne viimast menstruaalperioodi) müügiloo hoidja kohalikule esindajale (vt pakendi infolehte), selleks et võimaldada nende patsientide jälgimist *PRenancy outcomes Intensive Monitoring* (PRIM) programmis. Lisaks tuleb kõigist rasedusega seotud kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

Imetamine

Ei ole teada, kas krisanlizumab eritub Adakveo manustamise järgselt rinnapiima. Puuduvad andmed krisanlizumabi toime kohta rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele või rinnapiima tekkele.

Kuna paljud ravimid (kaasa arvatud antikehad) võivad erituda rinnapiima, ei saa riski vastsündinutele/imikutele välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine Adakveoga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed Adakveo toime kohta inimeste fertiilsusele. Olemasolevad mittekliinilised andmed ei näita krisanlizumabi toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Adakveo võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast krisanlizumabi manustamist võib tekkida pearinglus, väsimus ja unisus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Adakveo 5 mg/kg rühmas kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ($\geq 10\%$ -l patsientidest) olid artralgia, iiveldus, seljavalu, pürekia ja kõhuvalu. Need kõrvaltoimed koos lihasvalu, lihaste ja luustikuga seotud rindkerevalu ja kõhulahtisusega võivad olla infusiooniga seotud reaktsiooni nähtudeks ja sümptomiteks, kui ilmnevad infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni (vt lõik 4.4). Raskeid juhtumeid täheldati pürekia ja artralgia puhul (kumbki 0,9%). Turuletulekujärgselt teatati tõsisest valuepisoodidest, mis olid osa infusiooniga seotud reaktsioonidest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 on loetletud kõrvaltoimed kahe uuringu koondandmetest: keskne uuring SUSTAIN ning ühe uuringurühmaga avatud farmakokineetika/farmakodünaamika ja ohutuse uuring. Krisanlizumabi kasutamisel kombinatsioonis HU/HC-ga ohutusprofiil märkimisväärselt ei erine. Tabelis 2 on esitatud ka turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed.

Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed toodud esinemissageduse vähenemise järjekorras, kõige sagedasemad kõrvaltoimed esimesena. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks põhineb iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2 Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Orofarüngeaalne valu
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus, kõhuvalu*
	Sage	Kõhulahtisus, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Sügelus*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia, seljavalu
	Sage	Müalgia, rindkere lihaste ja luustiku valu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Pürekia
	Sage	Infusioonikoha reaktsioon*
	Tadmata	Valu [#]
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Infusiooniga seotud reaktsioon
*Järgmised grupid sisaldavad järgmisi MedDRA eelistatud termineid:		
- Kõhuvalu: kõhuvalu, ülakõhuvalu, alakõhuvalu, ebamugavustunne kõhupiirkonnas ja kõhupiirkonna hellus		
- Sügelus: sügelus ja vulvovaginaalne sügelus		
- Infusioonikoha reaktsioon: infusioonikoha ekstravasatsioon, infusioonikoha valu ja infusioonikoha turse		
[#] Erineva paikmega valu, mis tekib infusiooni ajal või 24 tundi pärast infusiooni (nt. võimalik infusiooniga seotud reaktsioon). See sisaldab järgmisi kõrvaltoimeid (nimekiri ei ole ammendav): kõhuvalu, liigesvalu, seljavalu, luuvalu, valu rinnus, valu kehas, peavalu, lihaskrambid, lihasskeleti valu, lihasvalu, valu jäsemetes. Vt lõik 4.4.		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes tuvastati ravist tingitud krisanlizumabi vastased antikehad lühiajaliselt 1 patsiendil (0,9%) 111 patsiendi seast, kes said 5 mg/kg Adakveod.

Krisanlizumabi vastaste antikehade tekkega ei kaasnenud tõendeid farmakokineetika või ohutusprofiili muutuste kohta.

Lapsed

16- ja 17-aastastel patsientidel on oodata samasugust kõrvaltoimete esinemissagedust, tüüpi ja raskust, kui täiskasvanutel. Krisanlizumabi ohutust on hinnatud kolmel alla 18-aastaselt patsiendil.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ei ole üleannustamise juhtudest teatatud.

Üleannustamise kahtluse korral tuleb rakendada üldtoetavaid meetmeid ja sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused.

Farmakoterapeutiline rühm: teised hematoloogilised preparaadid, ATC-kood: B06AX01

Toimemehhanism

Krisanlizumab on selektiivne IgG2 kapa humaniseeritud monoklonaalne antikeha (mAb), mis seondub suure afiinsusega P-selektiiniga ja blokeerib interaktsiooni selle ligandidega, sealhulgas P-selektiini glükoproteiini ligand 1-ga. Krisanlizumab võib põhjustada ka juba tekkinud P-selektiini/PSGL-1 kompleksi dissotsiatsiooni. P-selektiin on adhesioonimolekul, mis on ekspresseeritud aktiveeritud endoteelirakkudel ja trombotsüütidel. Sellel on tähtis roll leukotsüütide esialgsel migratsioonil ja trombotsüütide agregatsioonis veresoone vigastuse kohas põletiku puhul. Sirprakulise aneemiaga kaasneva kroonilise põlõhmatõõse seisundi korral esineb P-selektiini üleekspressioon ning ringlevad vererakud ja endoteel on aktiveeritud ning muutuvad hüperadhesiivseteks. P-selektiini vahendatud multitsellulaarne adhesioon on põhiline tegur vaso-oklusiooni ja vaso-oklusiivsete kriiside patogeneesis. Sirprakulise aneemiaga patsientidel on P-selektiini sisaldus suurenenud.

On näidatud, et P-selektiini seondumine aktiveeritud endoteeli ja trombotsüütide pinnale blokeerib efektiivselt interaktsioonid endoteelirakkude, trombotsüütide, erütrotsüütide ja leukotsüütide vahel, vältides seeläbi vaso-oklusiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Sirprakulise aneemiaga patsientide kliinilistes uuringutes viis ravi 5 mg/kg krisanlizumabiga P-selektiini annusest sõltuva, kiire ja püsiva inhibeerimiseni (mõõdetuna *ex vivo*).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Krisanlizumabi efektiivsust koos HU/HC-ga või ilma on hinnatud olulises uuringus SUSTAIN, mis oli 52-nädalane randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpime mitmekeskuseline kliiniline uuring sirprakulise aneemiaga patsientidel, kellel olid anamneesis vaso-oklusiivsed kriisid.

Selles uuringus määratleti vaso-oklusiivseid kriise kui arstiabi vajanud kriise, mis hõlmas kõiki ägedaid valuepisooode, millel ei olnud muud põhjust kui vaso-oklusiivne episood ning mis vajasisid arstiabi ja ravi suukaudsete või parenteraalsete opioidide või parenteraalsete mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVAd). Vaso-oklusiivseks kriisiks loeti definitsiooni järgi ka äge rindkeresündroom, maksa sekvestratsioon, põrna sekvestratsioon ja priapism (mis vajab arstiabi).

Kokku 198 sirprakulise aneemiaga patsienti vanuses 16...63 aastat (kaasa arvatud; keskmine vanus 30,1±10,3 aastat), kellel oli ükskõik milline sirprakulise aneemia genotüüp (sealhulgas HbSS [71,2%], HbSC [16,2%], HbSbeta0-talasseemia [6,1%], HbSbeta+-talasseemia [5,1%] ja muu [1,5%]) ning eelneva 12 kuu jooksul olnud 2...10 vaso-oklusiivset kriisi (62,6%-l patsientidest oli olnud 2...4 kriisi ja 37,4%-l 5...10 kriisi), randomiseeriti vahekorras 1:1:1 saama Adakveod annuses 5 mg/kg, Adakveod annuses 2,5 mg/kg või platseebot. Enamik patsiente olid mustanahalised või afroameeriklased (91,9%). Patsiendid said Adakveod koos HU/HC-ga (62,1%) või ilma (37,9%). Randomiseerimine stratifitseeriti juba HU/HC-d saavate patsientide (jah/ei) ning eelneva 12 kuu jooksul esinenud vaso-oklusiivsete kriiside arvu (2...4, 5...10) järgi. Patsientidel oli lubatud võtta valuvaigisteid (paratsetamool, MSPVAd ja opioididid) ja saada vereülekandeid vastavalt vajadusele. Pideva vereülekande programmis (profülaktiline vereülekannete etteplaneeritud sari) osalevad patsiendid välistati uuringust.

Ravi Adakveoga annuses 5 mg/kg viis vaso-oklusiivsete kriiside aastase esinemissageduse mediaantaseme vähenemiseni 45,3% võrra võrreldes platseeboga (Hodges-Lehmann, absoluutse erinevuse mediaan -1,01 võrreldes platseeboga, 95% CI [-2,00...0,00]), mis oli statistiliselt oluline ($p=0,010$). Tüsistumata vaso-oklusiivsete kriiside (ükskõik millised eespool määratletud vaso-oklusiivsed kriisid, välja arvatud äge rindkeresündroom, maksa sekvestratsioon, põrna sekvestratsioon või priapism) aastase esinemissageduse mediaan ja haiglaravi päevade arv oli vastavalt 62,9% ja 41,8% väiksem Adakveo 5 mg/kg puhul kui platseeborühmas. Uuringu jooksul esinenud vaso-oklusiivseid kriise hindas sõltumatu hindamiskogu.

Olulise uuringu SUSTAIN põhilised efektiivsustulemused on kokku võetud tabelites 3 ja 4.

Tabel 3 Sirprakulise aneemia kliinilise uuringu SUSTAIN tulemused

Näitaja	Adakveo 5 mg/kg (N=67) (standardmediaan)	Platseebo (N=65) (standard- mediaan)	Muutus vs platseebo	Hodges-Lehmanni erinevuse mediaan (95% CI)	p-väärtus (Wilcoxon astaksumma)
Esmane tulemusnäitaja Vaso- oklusiivsete kriiside aastane esinemissagedus	1,63	2,98	-45,3%	-1,01 (-2,00...0,00)	0,010
Teised tulemusnäitajad					
Haiglaravi päevade aastanäitaja	4,00	6,87	-41,8%	0,00 (-4,36...0,00)	0,450
Tüsistumata vaso- oklusiivsete kriiside aastane esinemissagedus	1,08	2,91	-62,9%	-1,00 (-1,98...0,00)	-
Esmane (arstiabi vajanud vaso-oklusiivsete kriiside aastane esinemissagedus) ja põhiline teisene (haiglaravi päevade aastanäitaja) tulemusnäitaja olid ainsad, mida testiti nõuetekohaselt statistilise olulisuse suhtes vastavalt uuringuplaanile.					

Esmases efektiivusanalüüsis esitletud kliinilist tulemust toetasid mitmed täiendavad analüüsid, sealhulgas negatiivne binomiaalne regressioon uuri ja hinnangul konservatiivse meetodiga, mis käsitles ravi varase katkestamise tõttu puuduvaid andmeid vastavalt tulemustele platseeborühmas (RR=0,74, 95% CI=0,52...1,06).

Adakveo 5 mg/kg rühmas täheldati vaso-oklusiivsete kriiside aastase esinemissageduse kliinilist olulist vähenemist kõigi oluliste alarühmade loikes (HU/HC kasutus, uuringueelsete vaso-oklusiivsete kriiside arv 2...4 või 5...10 eelneva 12 kuu jooksul ning HbSS või mitte-HbSS genotüüp; vt tabel 4).

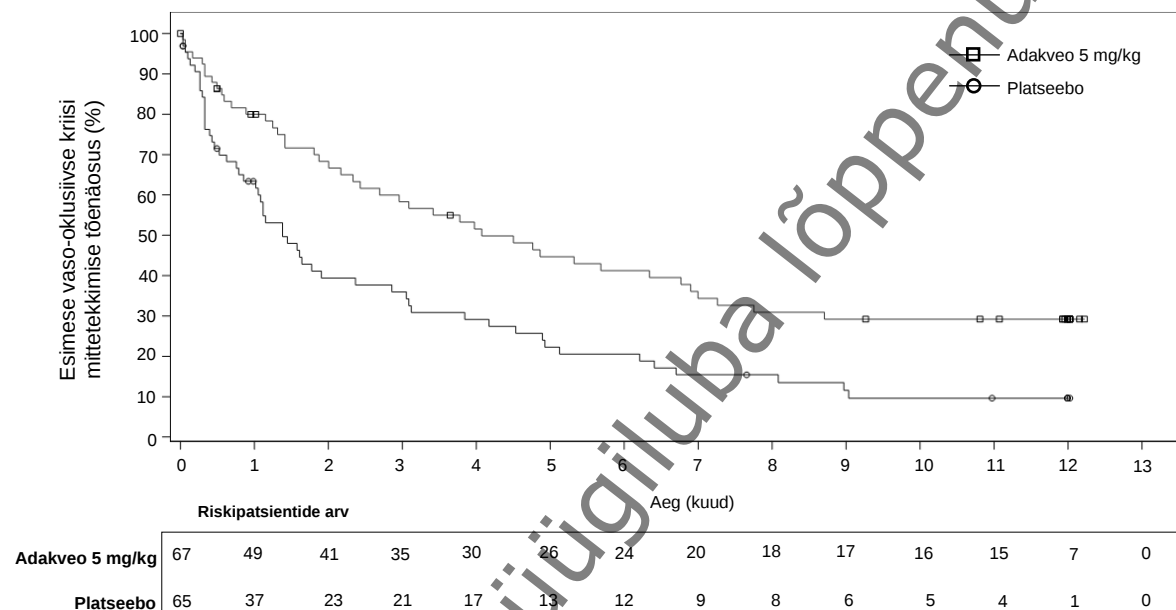
Tabel 4 Vaso-oklusiivsete kriiside aastane esinemissagedus patsientidel – alarühma analüüsid

Alarühm		Adakveo 5 mg/kg (N=67) (standard- mediaan)	Platseebo (N=65) (standard- mediaan)	Muutus vs platseebo	Hodges-Lehmanni erinevuse mediaan (95% CI)
HU/HC kasutus	Jah	n=42 2,43	n=40 3,58	-32,1%	-1,01 (-2,44...0,00)
	Ei	n=25 1,00	n=25 2,00	-50,0%	-1,02 (-2,00...0,00)
Vaso-oklusiivsete kriiside arv eelneva 12 kuu jooksul	2...4 kriisi	n=42 1,14	n=41 2,00	-43,0%	-0,05 (-1,56...0,01)
	5...10 kriisi	n=25 1,97	n=24 5,32	-63,0%	-2,74 (-5,00...-0,83)
Sirprakulise aneemia genotüübid, sh HbSC	HbSS	n=47 1,97	n=47 3,01	-34,6%	-1,01 (-2,18; 0,00)
	mitte-HbSS	n=20 0,99	n=18 2,00	-50,5%	-1,01 (-2,01...0,00)

Adakveo 5 mg/kg rühmas täheldati ilma vaso-oklusiivse kriisita ja uuringu läbinud patsientide osakaalu enam kui kahekordset suurenemist võrreldes platseeboga (22% vs 8%; šansside suhe [95% CI]: 3,57 [1,20...10,63]). Samast erinevust täheldati ka oluliste alarühmade lõikes (HU/HC kasutus, genotüüp).

Ravi 5 mg/kg Adakveoga seostati ka Kaplan-Meieri hinnangul põhineva esimese vaso-oklusiivse kriisi tekkeni kulunud kolm korda pikema mediaanajaga võrreldes platseeboga (4,07 vs 1,38 kuud; HR=0,495, 95% CI: 0,331...0,741) (joonis 1) ning randomiseerimisest kuni teise vaso-oklusiivse kriisi tekkeni kulunud kaks korda pikema aja mediaaniga võrreldes platseeboga (10,32 vs 5,09 kuud; HR=0,534, 95% CI: 0,329...0,866).

Joonis 1 Esimese vaso-oklusiivse kriisi tekkeni kulunud aja Kaplan-Meieri kõver



Lapsed

16...17-aastastel patsientidel on oodata samasugust kisanlizumabi efektiivsust nagu täiskasvanutel. Kliinilistes uuringutes on 5 mg/kg kisanlizumabiga ravitud kolme (2,7%) alla 18-aastast patsienti.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Adakveoga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta sirprakulise aneemia ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Tingimuslik heakskiit

Ravimipreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimipreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimipreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Krisanlizumabi maksimaalse seerumikontsentratsiooni saabumiseni kulunud aja ($T_{\max}$) mediaan oli 1,92 tundi tasakaaluseisundis pärast 5 mg/kg intravenooset manustamist 30 minuti jooksul sirprakulise aneemiaga patsientidele.

Jaotumine

Krisanlizumabi jaotumine vaskulaar- ja ekstratsellulaarruumis on iseloomulik endogeensetele inimese antikehadele. Pärast 5 mg/kg krisanlizumabi ühekordset intravenooset infusiooni tervetele vabatahtlikele oli jaotusruumala (V_z) 4,26 liitrit.

Biotransformatsioon

Antikehad lagundatakse lüsoosomaalsete ensüümide poolt väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks läbi peamiselt maksas toimuva proteolüüsi.

Eritumine

Tervetel vabatahtlikel oli krisanlizumabi annusetaseme 5 mg/kg manustamisel keskmine terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ($T_{1/2}$) 10,6 päeva ja keskmine kliirens 11,7 ml/h. Sirprakulise aneemiaga patsientidel oli keskmine eliminatsiooni $T_{1/2}$ manustamisintervalli jooksul 11,2 päeva.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Tervetel vabatahtlikel suurenes krisanlizumabi ekspositsioon (keskmine $C_{\max}$, AUC_{viimane} või $AUC_{\min}$) mittelineaarselt annusevahemikus 0,2...8 mg/kg.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs patsientidel hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (eGFR) väärtustega vahemikus 35...202 ml/min/1,73 m² ei näidanud krisanlizumabi farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientide ja normaalse neerufunktsiooniga patsientide vahel. Raske maksakahjustusega patsientidelt saadud andmeid on liiga vähesel hulgal, et teha järeldusi antud populatsiooni kohta (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole krisanlizumabi ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. Krisanlizumab on monoklonaalne antikeha, mis eritub katabolismi (st peptiidideks ja aminohapeteks lagunemise) teel ning maksakahjustusega patsientidel ei ole eeldatavasti vaja annust muuta.

Lapsed

Alla 16-aastastel lastel ei ole ravimi farmakokineetikat uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kudede ristreaktiivsuse ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei näidanud kahjulikku toimet inimesele.

26-nädalases korduvtoksilisuse uuringus makaakidel, kellele manustati krisanlizumabi annustes kuni 50 mg/kg üks kord iga 4 nädala järel (see on vähemalt 13,5 korda suurem sirprakulise aneemiaga patsientidele iga nelja nädala järel manustatava 5 mg/kg puhul saavutatavatest kliinilise ekspositsiooni väärtustest AUC põhjal), oli ravim üldiselt hästi talutav. Ühegi hinnatud näitaja puhul ei tuvastatud esmaseid krisanlizumabiga seotud leide. 50 mg/kg manustamisel ilmnes kahel loomal 10-st minimaalne kuni mõõdukas veresoonte põletik erinevates kudedes, mis loeti antigeen-antikeha kompleksi reaktsiooniks (primaadi inimesevastane antikeha). Ühte surmajuhtu täheldati seoses maosisu aspiratsiooniga pärast ravimivastasest antikehast sõltuva ülitundlikkuse vahendatud infusiooniahelduse reaktsiooni.

26-nädalases korduvtoksilisuse uuringus makaakidel hinnati krisanlizumabi farmakoloogilist toimet hemodünaamilistele ja elektrokardiograafilistele näitajatele. Hinnati ka hingamissagedust ja neuroloogilisi näitajaid. Puudus krisanlizumabiga seotud toime arteriaalsele vererõhule või südame löögisagedusele, PR-, RR-, QRS-, QT- ja südame löögisageduse järgi korrigeeritud QT (QTc) intervallile elektrokardiogrammil (EKG). Kvalitatiivse EKG hindamise käigus ei täheldatud südame rütmihäireid ega kvalitatiivseid muutusi. Puudusid krisanlizumabiga seotud toimed hingamissagedusele või hinnatud neuroloogilistele näitajatele.

Krisanlizumabiga ei ole kartsinogeensuse, genotoksilisuse ja juveniilse toksilisuse uuringuid läbi viidud.

26-nädalases korduvtoksilisuse uuringus manustati makaakidele krisanlizumabi annustes kuni 50 mg/kg üks kord iga 4 nädala järel (see on vähemalt 13,5 korda suurem sirprakulise aneemiaga patsientidele iga nelja nädala järel manustatava 5 mg/kg puhul saavutatavatest kliinilise ekspositsiooni väärtustest AUC põhjal). Ei leitud krisanlizumabi kahjulikku toimet isaste ja emaste loomade reproduktiivorganitele.

Täiendatud pre- ja postnataalse arengu uuringus manustati tiinetele makaakidele intravenoosselt krisanlizumabi üks kord iga kahe nädala järel organogeneesi perioodil annustes 10 ja 50 mg/kg (see on vastavalt ligikaudu 2,8 ja 16 korda suurem sirprakulise aneemiaga patsientidele iga nelja nädala järel manustatava 5 mg/kg puhul saavutatavatest kliinilise ekspositsiooni väärtustest AUC põhjal). Toksilist toimet emasloomale ei täheldatud. Mõlema annuse manustamisel täheldati loote kaotuse (abort või surnultsünd) sagenemist ja see oli suurem kolmandal trimestril. Loote kaotuse põhjus ahvidel on teadmata, kuid see võib olla tingitud krisanlizumabi vastaste antikehade tekkest. 6 sünnijärgse kuu jooksul ei täheldatud krisanlizumabist tingitud toimeid järglaste kasvule või arengule.

Krisanlizumabi mõõdetavat kontsentratsiooni seerumis täheldati ahvipoegadel 28. sünnijärgsel päeval, mis kinnitab, et samaselt teiste IgG antikehadega läbib ka krisanlizumab platsentaarbarjääri.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Naatriumtsitraat (E331)
Sidrunhape (E330)
Polüsorbaat 80 (E433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat

Lahjendatud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus (lahjendatud infusioonilahuse valmistamise algusest kuni infusiooni lõpuni) on tõestatud kuni 8 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C) ja kokku kuni 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada (lahuse valmistamise algusest kuni infusiooni lõpuni) kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, sealhulgas 4,5 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C), välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml infusioonilahuse kontsentrati on pakendatud I tüüpi klaasist viaali, suletud kaetud klorobutüülkummist punnkorgi, alumiiniumümbrise ja eemaldatava plastkattega ja sisaldab 100 mg krisanlizumabi.

Pakendis 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Adakveo viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ettevalmistus infusiooniks

Tervishoiutöötaja peab infusioonilahuse ette valmistama järgides aseptika nõudeid.

Adakveo vajalik annus ja kogus sõltuvad patsiendi kehakaalust; kehakaalu 1 kg kohta manustatakse 5 mg krisanlizumabi.

Infusioonilahuse valmistamiseks kasutatav kogus arvutatakse järgmise valemi põhjal:

$$\text{Kogus (ml)} = \frac{\text{Patsiendi kehakaal (kg)} \times \text{määratud annus [5 mg/kg]}}{\text{Adakveo kontsentratsioon [10 mg/ml]}}$$

1. Võtke määratud annuse manustamiseks vajalik arv viaale ja laske neil soojeneda toatemperatuurini (maksimaalselt 4 tundi). Ühest viaalist valmistatakse 10 ml Adakveod (vt alltoodud tabel).

Kehakaal (kg)	Annus (mg)	Kogus (ml)	Viaalide arv (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Kontrollige viaale visuaalselt.
 - Viaalides olev lahus peab olema läbipaistev kuni opalestseeruv. Ärge kasutage lahust, milles on nähtavaid osakesi.
 - Lahus peab olema värvitu või võib olla kerge pruunikaskollase varjundiga.
3. Eemaldage Adakveo vajalikule kogusele vastavas mahus 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 5% glükoosilahust 100 ml infusioonikotist ja visake see minema.
 - Lahjendatud Adakveo lahuse ja polüvinüülkloriidist (PVC), polüetüleenist (PE) või polüpropüleenist (PP) infusioonikottide vahel ei ole sobimatust täheldatud.
4. Eemaldage viaalidest Adakveo vajalik kogus ja süstige see aeglaselt eelnevalt ettevalmistatud infusioonikotti.
 - Lahust ei tohi segada ega manustada koos teiste ravimitega sama veenitee kaudu.
 - Infusioonikotti lisatava Adakveo kogus peab jääma vahemikku 10 ml kuni 96 ml, et infusioonikotis olev lõplik kontsentratsioon oleks vahemikus 1 mg/ml kuni 9,6 mg/ml.
5. Lahjendatud lahuse segamiseks pöörake ettevaatlikult infusioonikotti küljelt küljele. ÄRGE LOKSUTAGE.

Manustamine

Adakveo lahjendatud lahus tuleb manustada intravenoosse infusioonina läbi steriilse mittepürogeense 0,2-mikronilise süsteemisese filtri 30 minuti jooksul. Sobimatust ei ole täheldatud Adakveo ning PVC-st, PE kattega PVC-st või polüuretaanist infusioonisüsteemide ja polüetersulfoonist (PES), polüamiidist (PA) või polysulfoonist (PSU) süsteemisestest filtermembraanide vahel.

Pärast Adakveo manustamist tuleb veeniteed loputada vähemalt 25 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse või 5% glükoosilahusega.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1476/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28. oktoober 2020
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12. august 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGETE MEETMETE TÄITMISEKS

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi ja aadress

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
Šveits

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMIPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloo ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloo hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Krisanlizumabi efektiivsuse ja ohutuse edasiseks uurimiseks peab müügiloo hoidja esitama III faasi uuringu CSEG101A2301 esmase analüüsi tulemused krisanlizumabi kasutamise kohta koos hüdroksüürea/hüdroksükarbamiidiga või ilma vaso-oklusiivsete kriisidega sirprakulise aneemiaga noorukitel ja täiskasvanutel.	Kliinilise uuringu aruande esmane analüüs: detsember 2025
Krisanlizumabi farmakokineetika, farmakodünaamika ja ohutuse edasiseks uurimiseks peab müügiloo hoidja esitama II faasi uuringu CSEG101A2202 lõpptulemused krisanlizumabi kasutamise kohta koos hüdroksüürea/hüdroksükarbamiidiga või ilma vaso-oklusiivsete kriisidega sirprakulise aneemiaga patsientidel.	Kliinilise uuringu aruanne: detsember 2025

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Adakveo 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon
crizanlizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg krisanlizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: sahharoos, naatriumtsitraat (E331), sidrunhape (E330), polüsorbaat 80 (E433), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentratsioon

1 viaal
100 mg/10 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.
Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1476/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Adakveo 10 mg/ml steriilne kontsentraat
crizanlizumabum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg/10 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Adakveo 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat krisanlizumab (*crizanlizumabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Adakveo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Adakveo manustamist
3. Kuidas Adakveod manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Adakveod säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Adakveo ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Adakveo

Adakveo sisaldab toimeainet krisanlizumabi, mis kuulub monoklonaalseteks antikehadeks nimetatavate ravimite hulka.

Milleks Adakveod kasutatakse

Adakveod kasutatakse korduvate valulike kriiside vältimiseks sirprakulise aneemiaga 16-aastastel ja vanematel patsientidel. Adakveod võib kasutada koos hüdroksüürea/hüdroksükarbamiidiga, kuigi seda võib kasutada ka üksinda.

Sirprakuline aneemia on pärilik verehaigus. Selle haiguse korral muutuvad punased verelibled sirbikujuliseks ja neil on raske väikeseid veresooneid läbida. Lisaks tekib sirprakulise aneemia korral püsiva kroonilise põletiku tõttu veresoonte kahjustus ja veresooneid muutuvad kleepuvaks. Selle tagajärjel kleepuvad vererakud veresoonte külge, põhjustades ägedaid valuepisooide ja organkahjustust.

Kuidas Adakveo toimib

Sirprakulise aneemiaga patsientidel on suurenenud P-selektiiniks nimetatava valgu sisaldus. Adakveo seondub P-selektiiniga. See takistab vererakkude kleepumist veresoonte külge ja aitab vältida valuhooget.

Kui teil on küsimusi Adakveo toime kohta või miks see ravim on teile määratud, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

2. Mida on vaja teada enne Adakveo manustamist

Adakveod ei tohi teile manustada:

- kui olete krisanlizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Sellist tüüpi ravimeid (nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks) manustatakse infusioonina veeni (veenisiselt ehk intravenoosselt). Need võivad infusiooni ajal põhjustada soovimatuid toimeid (kõrvaltoimeid). Sellised reaktsioonid võivad tekkida infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni saamist.

Teavitage kohe oma arsti või meditsiiniõde, kui teil tekib mõni järgnevalt loetletud nähtudest infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni, sest need võivad olla infusiooniga seotud reaktsiooni nähud:

- valu erinevates kohtades kehas, peavalu, palavik, vappekülm või külmavärinad, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, väsimus, pearinglus, sügelus, nõgestõbi, higistamine, hingeldus või vilistav hingamine. Vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Arst või meditsiiniõde jälgib teid infusiooniga seotud reaktsiooni nähtude ja sümptomite suhtes.

Kui teil tekib infusiooniga seotud reaktsioon, tuleb Adakveo manustamine katkestada või langetada selle manustamise kiirust. Teile võidakse anda lisaravimeid, et ravida infusiooniga seotud reaktsiooni sümptomeid. Edaspidi võidakse teile Adakveod manustada aeglasemalt ja või koos ravimitega, mis vähendavad riski infusiooniga seotud reaktsiooni tekkeks.

Vereanalüüsid Adakveoga ravimise ajal

Kui teile on vaja teha vereanalüüse, teavitage arsti või meditsiiniõde sellest, et te saate ravi Adakveoga. See on tähtis, sest ravi võib mõjutada veres trombotsüütide (vereliistakute) arvu määramiseks tehtava laborianalüüsi tulemusi.

Lapsed ja noorukid

Adakveod ei tohi kasutada alla 16-aastastel lastel või noorukitel.

Muud ravimid ja Adakveo

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Adakveod ei ole rasedatel naistel uuritud, seega on selle ohutuse kohta rasedatel andmeid piiratud hulgal.

Kui te olete rase või naine, kes võib rasestuda ega kasuta rasestumisvastaseid vahendeid, ei ole Adakveo kasutamine soovitatav.

Ei ole teada, kas Adakveo või selle koostisosad erituvad rinnapiima.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arstiga. Arst arutab teiega võimalikke riske, mis on seotud Adakveo kasutamisega raseduse või imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Adakveo võib mõjutada kergelt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui teil tekib väsimus, unisus või pearinglus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne kui tunnete end paremini.

Adakveo sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Adakveod manustatakse

Adakveod manustab teile arst või meditsiiniõde.

Kui teil on küsimusi Adakveo manustamise kohta, pidage nõu arsti või meditsiiniõega, kes manustab teile ravimit infusiooni teel.

Arst ütleb teile, millal te infusioone saate ja millal tulete arsti juurde kontrollile.

Kui palju Adakveod manustatakse

Soovitatav annus on 5 mg kilogrammi kehakaalu kohta. Esimene infusioon manustatakse 0-nädalal ja teine infusioon kaks nädalat hiljem (2. nädalal). Pärast seda saate infusiooni iga 4 nädala järel.

Kuidas infusioon manustatakse

Adakveod manustatakse veeni (intravenoosselt) 30 minutit kestva infusioonina.

Adakveod võib manustada üksinda või koos hüdroksüurea/hüdroksükarbamiidiga.

Kui kaua kestab ravi Adakveoga

Arutage oma arstiga, kui kaua te ravi vajate. Arst jälgib regulaarselt teie seisundit ja hindab, kas ravi avaldab soovitud toimet.

Kui te unustate Adakveo infusiooni

Väga tähtis on saada kõik infusioonid. Kui te unustate tulla infusiooni saama, võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga ja leppige kokku uus aeg.

Kui te lõpetate ravi Adakveoga

Ärge lõpetage ravi Adakveoga, kui arst ei ole seda soovitanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

Teavitage kohe ravimit manustavat arsti või meditsiiniõde, kui teil tekib mõni järgnevalt loetletud sümptomitest infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni:

- valu erinevates kohtades kehas, peavalu, palavik, vappekülm või külmavärinad, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, väsimus, pearinglus, sügelus, nõgestõbi, higistamine, hingeldus või vilistav hingamine.

Need sümptomid võivad olla infusiooniga seotud reaktsiooni nähud. Infusiooniga seotud reaktsioon on sage kõrvaltoime (mis tähendab, et see võib tekkida kuni ühel inimesel 10st).

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Muude võimalike kõrvaltoimete hulka kuuluvad järgnevalt loetletud kõrvaltoimed. Kui need muutuvad tõsisteks, teavitage oma arsti või meditsiiniõde.

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- liigesevalu (artralgia);
- iiveldus;
- seljavalu;
- palavik;
- valu ala- või ülakõhus, kõhupiirkonna hellus ja ebamugavustunne kõhupiirkonnas.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- kõhulahtisus;
- sügelus (sealhulgas vulvovaginaalne sügelus);
- oksendamine;
- lihasevalu (müalgia);
- rindkere lihaste või luude valu (muskuloskeetaalne rindkerevalu);
- kurguvalu (orofarüingeaalne valu);
- punetus või turse ja valu infusioonikohas.

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- erineva intensiivsusega valu (kerge, mõõdukas või tõsine), mis tekib erinevates kohtades kehas infusiooni ajal ja 24 tunni jooksul pärast infusiooni ning võib olla infusiooniga seotud reaktsiooni näht.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Adakveod säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoidke viaal karbis valguse eest kaitstult. Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Infusioonilahus tuleb ära kasutada kohe pärast lahjendamist.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Adakveo sisaldab

- Toimeaine on krisanlizumab. Üks 10 ml viaal sisaldab 100 mg krisanlizumabi.
- Teised koostisosad on sahharoos, naatriumsitraat (E331), sidrunhape (E331), polüsorbaat 80 (E433) ja süstevesi.

Kuidas Adakveo välja näeb ja pakendi sisu

Adakveo infusioonilahuse kontsentratsioon on värvitu kuni kergelt pruunikaskollane vedelik.

Adakveo pakendis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Adakveo viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ettevalmistus infusiooniks

Tervishoiutöötaja peab infusioonilahuse ette valmistama järgides aseptika nõudeid.

Adakveo vajalik annus ja kogus sõltuvad patsiendi kehakaalust; kehakaalu 1 kg kohta manustatakse 5 mg krisanlizumabi.

Infusioonilahuse valmistamiseks kasutatav kogus arvutatakse järgmise valemi põhjal:

$$\text{Kogus (ml)} = \frac{\text{Patsiendi kehakaal (kg)} \times \text{määratud annus} \quad \begin{matrix} [5 \text{ mg/kg}] \\ [10 \text{ mg/ml}] \end{matrix}}{\text{Adakveo kontsentratsioon}}$$

1. Võtke määratud annuse manustamiseks vajalik arv viaale ja laske neil soojeneda toatemperatuurini (maksimaalselt 4 tundi). Ühest viaalist valmistatakse 10 ml Adakveod (vt alltoodud tabel).

Kehakaal (kg)	Annus (mg)	Kogus (ml)	Viaalide arv (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Kontrollige viaale visuaalselt.
 - Viaalides olev lahus peab olema läbipaistev kuni opalestseeruv. Ärge kasutage lahust, milles on nähtavaid osakesi.
 - Lahus peab olema värvitu või võib olla kerge pruunikaskollase varjundiga.
3. Eemaldage Adakveo vajalikule kogusele vastavas mahus 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust või 5% glükoosilahust 100 ml infusioonikotist ja visake see minema.
 - Lahjendatud Adakveo lahuse ja polüvinüülkloriidist (PVC), polüetüleenist (PE) või polüpropüleenist (PP) infusioonikottide vahel ei ole sobimatust täheldatud.
4. Eemaldage vialidest Adakveo vajalik kogus ja süstige see aeglaselt eelnevalt ettevalmistatud infusioonikotti.
 - Lahust ei tohi segada ega manustada koos teiste ravimitega sama veenitee kaudu.
 - Infusioonikotti lisatava Adakveo kogus peab jääma vahemikku 10 ml kuni 96 ml, et infusioonikotis olev lõplik kontsentratsioon oleks vahemikus 1 mg/ml kuni 9,6 mg/ml.
5. Lahjendatud lahuse segamiseks pöörake ettevaatlikult infusioonikotti küljelt küljele. ÄRGE LOKSUTAGE.

Lahjendatud lahuse säilitamine

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus (lahjendatud infusioonilahuse valmistamise algusest kuni infusiooni lõpuni) on tõestatud kuni 8 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C) ja kokku kuni 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb lahjendatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada (lahuse valmistamise algusest kuni infusiooni lõpuni) kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, sealhulgas 4,5 tundi toatemperatuuril (kuni 25 °C), välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Manustamine

Adakveo lahjendatud lahus tuleb manustada intravenoosse infusioonina läbi steriilse mittepürogeense 0,2-mikronilise süsteemisese filtri 30 minuti jooksul. Sobimatust ei ole täheldatud Adakveo ning PVC-st, PE kattega PVC-st või polüuretaanist infusioonisüsteemide ja polüetersulfoonist (PES), polüamiidist (PA) või polüsulfoonist (PSU) süsteemisestest filtermembraanide vahel.

Pärast Adakveo manustamist tuleb veeniteed loputada vähemalt 25 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega või 5% glükoosilahusega.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.