

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Adakveo 10 mg/ml infúzny koncentrát

2 KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml infúzneho koncentrátu obsahuje 10 mg krizanlizumabu.

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg krizanlizumabu.

Krizanlizumab je monoklonálna protilátka vytvorená technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (*Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát)

Bezfarebná až svetlo hnedastožltá tekutina s pH 6 a osmolalitou 300 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Adakveo je indikovaný na prevenciu recidivujúcich vazookluzívnych kríz (VOC) u pacientov s kosáčikovitou anémiou vo veku 16 rokov a starších. Môže sa podávať ako doplnková liečba k hydroxymočovine/hydroxykarbamidu (*hydroxyurea/hydroxycarbamide*, HU/HC) alebo ako monoterapia u pacientov, pre ktorých je liečba HU/HC nevhodná alebo neprimeraná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami v liečbe kosáčikovitej anémie.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka

Odporúčaná dávka krizanlizumabu je 5 mg/kg podávaná počas 30 minút intravenóznou infúziou v 0. týždni, 2. týždni a potom každé 4 týždne.

Krizanlizumab sa môže podávať samotný alebo s HU/HC.

Oneskorené alebo vynechané dávky

Ak dôjde k vynechaniu dávky, liečba sa má podať čo najskôr.

- Ak sa krizanlizumab podáva do 2 týždňov po vynechaní dávky, v dávkovaní sa má pokračovať podľa pôvodného pacientovho režimu dávkovania.
- Ak sa krizanlizumab podá viac ako 2 týždne po vynechaní dávky, v dávkovaní sa má potom pokračovať každé 4 týždne.

Liečba reakcií súvisiacich s infúziou

V tabuľke 1 sú zhrnuté odporúčania, ako postupovať pri reakciách súvisiacich s infúziou (pozri aj časti 4.4 a 4.8).

Tabuľka 1 Odporúčania na liečbu reakcií súvisiacich s infúziou

Závažnosť nežiaducej reakcie	Odporúčania pre liečbu
Mierne (1. stupeň) až stredne závažné (2. stupeň) reakcie súvisiace s infúziou	Dočasne prerušte podávanie alebo znížte rýchlosť infúzie. Začnite symptomatickú liečbu.* Pri ďalších infúziách zvážte premedikáciu a/alebo nižšiu rýchlosť infúzie.
Závažné (≥ 3 . stupeň) reakcie súvisiace s infúziou	Ukončite liečbu Adakveom. Začnite symptomatickú liečbu.*
* Napr. antipyretikom, analgetikom a/alebo antihistaminikom. Opatrnosť je potrebná u pacientov s kosáčikovitou anémiou pri kortikosteroidoch, pokiaľ tieto nie sú klinicky indikované (napr. na liečbu anafylaxie).	

Osobitné populácie

Starší pacienti

Krizanlizumab sa neskúmal u starších pacientov. Úprava dávky nie je potrebná, keďže farmakokinetika krizanlizumabu u dospelých nie je ovplyvnená vekom.

Porucha funkcie obličiek

Na základe výsledkov populačnej farmakokinetiky (*pharmacokinetic*, PK) nie je u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Údaje od pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov pre túto populáciu.

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť krizanlizumabu u pacientov s poruchou funkcie pečene neboli stanovené. Krizanlizumab je monoklonálna protilátka a vylučuje sa prostredníctvom katabolizmu (t.j. rozkladom na peptidy a aminokyseliny), a neočakáva sa, že by zmena dávky bola potrebná u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť krizanlizumabu u pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do 16 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Použitie krizanlizumabu sa netýka dojčiat vo veku menej ako 6 mesiacov pre indikáciu prevencia recidivujúcich vazookluzívnych kríz (*vaso-occlusive crises*, VOC).

Spôsob podávania

Pred podaním sa musí Adakveo riediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) alebo dextrózou 5%.

Zriedený roztok krizanlizumabu sa musí podávať intravenóznou infúziou pomocou sterilného, nepyrogénného 0,2 mikrónového in-line filtra počas 30 minút. Nesmie sa podávať intravenóznym tlakom alebo bolusom.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Precitlivenosť na ovariálne bunky čínskeho škrečka (CHO).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie súvisiace s infúziou

V klinických štúdiách sa pozorovali reakcie súvisiace s infúziou (definované ako vyskytujúce sa počas infúzie alebo do 24 hodín po infúzii) u 3 pacientov (2,7 %) liečených krizanlizumabom 5 mg/kg (pozri časť 4.8).

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady reakcií súvisiacich s infúziou, vrátane udalostí závažnej bolesti líšiacej sa lokalizáciou, intenzitou a/alebo východiskovým stavom pacienta, ktoré si v niekoľkých prípadoch vyžiadali hospitalizáciu. Väčšina týchto reakcií súvisiacich s infúziou sa vyskytla počas infúzie alebo do niekoľkých hodín po ukončení prvej alebo druhej infúzie. Zaznamenal sa však aj neskorší nástup udalostí závažnej bolesti, ktoré sa vyskytli po predchádzajúcich dobre znášaných infúziách. U niektorých pacientov sa vyskytli aj následné komplikácie ako akútne bolesti na hrudníku a tuková embólia, a to najmä u tých, ktorí boli liečení steroidmi.

Pacientov je potrebné sledovať a poučiť o prejavoch a symptómoch reakcií súvisiacich s infúziou, ktoré môžu zahŕňať rôzne lokalizovanú bolesť, bolesť hlavy, horúčku, zimnicu, nauzeu, vracanie, hnačku, únavu, závrat, pruritus, urtikáriu, potenie, dýchavičnosť alebo sipot (pozri časť 4.8).

V prípade závažnej reakcie súvisiacej s infúziou sa má liečba krizanlizumabom ukončiť a má sa nasadiť príslušná liečba (pozri časť 4.2).

Odporúčania pre liečbu miernych alebo stredne závažných reakcií súvisiacich s infúziou pozrite v časti 4.2.

Opatrnosť je potrebná u pacientov s kosáčikovitou anémiou pri kortikosteroidoch, pokiaľ tieto nie sú klinicky indikované (napr. na liečbu anafylaxie).

Interferencia s laboratórnymi testami: automatizovaný počet trombocytov

Interferencia s automatizovaným počtom trombocytov (zhlukovanie trombocytov) sa pozorovala v klinických štúdiách u pacientov liečených krizanlizumabom, najmä pri použití skúmaviek obsahujúcich EDTA (kyselina etyléndiamíntetraoctová). To môže viesť k nehodnotiteľnému alebo falošnému zníženiu počtu trombocytov. Neexistuje dôkaz o tom, že krizanlizumab spôsobuje zníženie počtu cirkulujúcich trombocytov alebo má proagregačný účinok *in vivo*.

Na zmiernenie potenciálu interferencie s laboratórnymi testami sa odporúča vykonať test čo najskôr (do 4 hodín od odberu krvi) alebo použiť citrátové skúmavky. V prípade potreby je možné počty trombocytov odhadnúť pomocou náteru periférnej krvi.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie medzi krizanlizumabom a inými liekmi sa v špecializovaných štúdiách neskúmali.

Monoklonálne protilátky nie sú metabolizované prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450 (CYP450). Preto sa neočakáva, že lieky, ktoré sú substrátmi, inhibítormi alebo induktormi CYP450, ovplyvnia farmakokinetiku krizanlizumabu. V klinických štúdiách nemal HU/HC žiadny vplyv na farmakokinetiku krizanlizumabu u pacientov.

Na základe metabolických ciest monoklonálnych protilátok sa neočakáva žiadny vplyv na expozíciu súbežne podávaných liekov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití lieku Adakvea u gravidných žien. Na základe údajov zo štúdií na zvieratách, má krizanlizumab potenciál spôsobiť stratu plodu, keď sa podáva gravidnej žene (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Adakvea počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

S cieľom pomôcť určiť účinky u gravidných žien sa vyžaduje od zdravotníckych zdravotníkov, aby hlásili všetky prípady gravidity a komplikácie počas gravidity (od 105 dní pred posledným meštruačným cyklom) u miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii (pozri písomnú informáciu pre používateľa) za účelom umožniť monitorovanie týchto pacientov prostredníctvom programu PRIM (PRegnancy outcomes Intensive Monitoring). Okrem toho sa majú všetky nežiaduce udalosti súvisiace s graviditou hlásiť na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

Dojčenie

Nie je známe, či sa krizanlizumab po podaní Adakvea vylučuje do ľudského mlieka. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch krizanlizumabu na dojčeného novorodenca/dojča alebo na tvorbu mlieka.

Keďže sa veľa liekov vrátane protilátok môže vylučovať do ľudského mlieka, riziko u novorodenca/dojčaťa nie je možné vylúčiť.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu Adakveom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku Adakvea na fertilitu u ľudí. Dostupné predklinické údaje nenaznačujú, že liečba krizanlizumabom má vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Adakveo má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní krizanlizumabu sa môže vyskytnúť závrat, únava a ospalosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce liekové reakcie (≥ 10 % pacientov) v skupine s Adakveom 5 mg/kg boli artralgia, nauzea, bolesť chrbta, pyrexia a bolesť brucha. Tieto nežiaduce reakcie na liek, spolu s myalgia, muskuloskeletálnou bolesťou v hrudníku a hnačkou, môžu byť prejavmi a symptómami reakcie súvisiacej s infúziou, keď sa pozorujú počas infúzie alebo do 24 hodín po infúzii (pozri časť 4.4). Závažné udalosti sa pozorovali pri pyrexii a artralгии (každá 0,9 %). Závažné udalosti bolesti ako súčasť reakcií súvisiacich s infúziou boli hlásené po uvedení lieku na trh.

Prehľad nežiaducich reakcií zoradených v tabuľke

V tabuľke 2 je uvedený zoznam nežiaducich reakcií na základe zozbieraných údajov z dvoch štúdií: pivočná štúdia SUSTAIN a s jednou skupinou, placebom kontrolovaná štúdia otvorená štúdia farmakokinetiky/farmakodynamiky a bezpečnosti. Použitie lieku krizanlizumabu v kombinácii s HU/HC nevedlo k žiadnym významným rozdielom v bezpečnostnom profile. Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh sú tiež zahrnuté v tabuľke 2.

V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, najčastejšie reakcie sú uvedené ako prvé. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Okrem toho je zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu založená na nasledujúcej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie z klinických štúdií a zo sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Orofaryngeálna bolesť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea, bolesť brucha*
	Časté	Hnačka, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Pruritus*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Artralgia, bolesť chrbta
	Časté	Myalgia, muskuloskeletálna bolesť na hrudníku
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Pyrexia
	Časté	Reakcia v mieste podania infúzie*
	Neznáme	Bolesť [#]
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Reakcia súvisiaca s infúziou
*Nasledujúce zoskupenia obsahujú nasledujúce preferované výrazy podľa MedDRA: - Bolesť brucha: bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, bolesť v dolnej časti brucha, abdominálny diskomfort a citlivosť brucha - Pruritus: pruritus a vulvovaginálny pruritus - Reakcia v mieste podania infúzie: extravazácia v mieste podania infúzie, bolesť v mieste podania infúzie a opuch v mieste podania infúzie		
[#] Bolesť rôznej lokalizácie vyskytujúca sa počas infúzie alebo do 24 hodín po infúzii (napr. možná reakcia súvisiaca s infúziou). To zahŕňa, ale neobmedzuje sa na bolesť brucha, artralгию, bolesť chrbta, bolesť kostí, bolesť hrudníka, generalizovanú bolesť tela, bolesť hlavy, svalové kŕče, muskuloskeletálnu bolesť, myalgia, bolesť končatiny. Pozri časť 4.4.		

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Imunogenicita

V klinických štúdiách boli protilátky proti krizanlizumabu indukované liečbou prechodne zistené u 1 pacienta (0,9 %) spomedzi 111 pacientov, ktorí dostávali Adakveo 5 mg/kg.

Pri vzniku protilátok proti krizanlizumabu sa nezistil žiadny dôkaz zmenenej farmakokinetiky alebo zmeneného bezpečnostného profilu.

Pediatrická populácia

Očakáva sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u pacientov vo veku 16 a 17 rokov bude rovnaká ako u dospelých. Bezpečnosť krizanlizumabu sa hodnotila u 3 pacientov vo veku <18 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

V prípade podozrenia na predávkovanie je potrebné začať s celkovými podpornými opatreniami a symptomatickou liečbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné hematologické liečivá, ATC kód: B06AX01

Mechanizmus účinku

Krizanlizumab je selektívna IgG2 kappa humanizovaná monoklonálna protilátka (*monoclonal antibody*, mAb), ktorá sa viaže na P-selektín s vysokou afinitou a blokuje interakciu s jeho ligandami, vrátane P-selektínového glykoproteínového ligandu 1. Krizanlizumab môže zároveň rozkladať predtým vytvorený komplex P-selektín/PSGL-1. P-selektín je adhézna molekula exprimovaná na aktivovaných endotelových bunkách a trombocytoch. Zohráva dôležitú úlohu pri počiatočnom získavaní leukocytov a agregácii trombocytov do miesta vaskulárneho poškodenia počas zápalu. V chronickom prozápalovom stave spojenom s kosáčikovitou anémiou je P-selektín nadmerne exprimovaný a cirkulujúce krvinky a endotel sú aktivované a stávajú sa hyperadhezívnymi. P-selektínom sprostredkovaná multibunková adhézia je kľúčovým faktorom v patogenéze vazoidných oklúzií a vazooklúzívnych kríz (*vaso-occlusive crises*, VOC). Zvýšené hladiny P-selektínu sa nachádzajú u pacientov s kosáčikovitou anémiou.

Ukázalo sa, že väzba P-selektínu na povrchu aktivovaného endotelu a trombocytov účinne blokuje interakcie medzi endotelovými bunkami, trombocyty, erytrocytmi a leukocyty, a tým bráni vazooklúzií.

Farmakodynamické účinky

V priebehu klinických štúdií viedla liečba krizanlizumabom 5 mg/kg u pacientov s kosáčikovitou anémiou k okamžitej a trvalej inhibícii P-selektínu závislej od dávky (merané *ex vivo*).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť krizanlizumabu s alebo bez HU/HC sa hodnotila v pívotnej, 52-týždňovej, randomizovanej, placebom kontrolovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej klinickej štúdií SUSTAIN u pacientov s kosáčikovitou anémiou s vazookluzívnymi krízami (*vaso-occlusive crises*, VOC) v anamnéze.

V tejto štúdií boli VOC definované ako tie, ktoré vedú k návšteve zdravotníckeho zariadenia, ktoré zachytilo všetky akútne epizódy bolesti len z vazookluzívnej udalosti, bez bolesti z akejkoľvek inej príčiny, ktorá si vyžadovala návštevu zdravotníckeho zariadenia a liečbu perorálnymi alebo parenterálnymi opioidmi alebo parenterálnymi nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID). Akútny hrudníkový syndróm, sekvestrácia pečene, sekvestrácia sleziny a priapizmus (vyžadujúce návštevu zdravotníckeho zariadenia) sa podľa definície považovali tiež za VOC.

Celkom 198 pacientov s kosáčikovitou anémiou vo veku 16 až 63 rokov (vrátane; priemerný vek 30,1±10,3 rokov) s akýmkoľvek genotypom kosáčikovitej anémie (vrátane HbSS [71,2 %], HbSC [16,2 %], talasémie HbSbeta0 [6,1 %], talasémie HbSbeta+- [5,1 %] a iných [1,5 %]) a 2 až 10 VOC v predchádzajúcich 12 mesiacoch v anamnéze (62,6 % a 37,4 % pacientov malo 2-4 alebo 5-10 VOC, v uvedenom poradí) bolo randomizovaných v pomere 1:1:1 na Adakveo 5 mg/kg, Adakveo 2,5 mg/kg alebo placebo. Väčšina pacientov boli černosi alebo africkí Američania (91,9 %). Pacienti dostávali Adakveo s (62,1 %) alebo bez (37,9 %) HU/HC. Randomizácia bola stratifikovaná u pacientov, ktorí už dostávali HU/HC (ÁNO/NIE), a podľa počtu VOC v predchádzajúcich 12 mesiacoch (2 až 4, 5 až 10). Pacientom sa umožnilo užívať lieky na zmiernenie bolesti (t.j. paracetamol, NSAID a opioidy) a dostávať občasné transfúzie podľa potreby. Pacienti, ktorí sa zúčastnili programu chronickej transfúzie (vopred naplánovaná séria transfúzií na profylaktické účely), boli vyradení zo štúdie.

Liečba Adakveom 5 mg/kg viedla k o 45,3 % nižšiemu mediánu ročnej miery VOC v porovnaní s placebom (Hodges-Lehmannov medián absolútneho rozdielu -1,01 v porovnaní s placebom, 95% IS [-2,00; 0,00]), čo bolo štatisticky významné (p=0,010). Medián ročnej miery nekomplikovaných VOC (akékoľvek VOC, ako sú vyššie uvedené, s výnimkou akútneho hrudníkového syndrómu, sekvestrácie pečene, sekvestrácie sleziny alebo priapizmu) a trvania hospitalizácie boli o 62,9 % a 41,8 % nižšie v skupine s Adakveom 5 mg/kg ako v skupine s placebom, v uvedenom poradí. VOC, ktoré sa vyskytli počas štúdie, posudzovala nezávislá revízna komisia.

Hlavné výsledky účinnosti z pívotnej štúdie SUSTAIN sú zhrnuté v tabuľkách 3 a 4.

Tabuľka 3 Výsledky z klinickej štúdie SUSTAIN pri kosáčikovitej anémii

Udalosť	Adakveo 5 mg/kg (N=67) (štandardný medián)	Placebo (N=65) (štandardný medián)	Zmena vs. placebo	Hodges-Lehmannov medián rozdielu (95% IS)	p-hodnota (Wilcoxonova suma súčtu)
Primárny cieľ Ročná miera VOC	1,63	2,98	-45,3%	-1,01 (-2,00; 0,00)	0,010
Sekundárne ciele					
Ročná miera trvania hospitalizácie	4,00	6,87	-41,8%	0,00 (-4,36; 0,00)	0,450
Ročná miera nekomplikovaných VOC	1,08	2,91	-62,9%	-1,00 (-1,98; 0,00)	-
Primárny (ročná miera VOC vedúca k návšteve zdravotníckeho zariadenia) a kľúčový sekundárny (ročná miera trvania hospitalizácie) cieľ boli jedinými parametrami formálne testovanými na štatistickú významnosť podľa protokolu.					

Klinický účinok preukázaný v primárnej analýze účinnosti bol podporený niekoľkými doplnkovými analýzami vrátane negatívnej binomickej regresie v hodnoteniach investigátorov konzervatívnou metódou spracovávajúcich chýbajúce údaje v dôsledku predčasného prerušenia liečby vychádzajúcich z výsledkov v skupine s placebom (RR=0,74, 95% IS=0,52; 1,06).

V skupine s Adakveom 5 mg/kg sa pozorovalo klinicky významné zníženie ročnej miery VOC v dôležitých podskupinách (použitie HU/HC, 2-4 alebo 5-10 VOC v predchádzajúcich 12 mesiacoch, a genotypy HbSS alebo non-HbSS; pozri tabuľku 4).

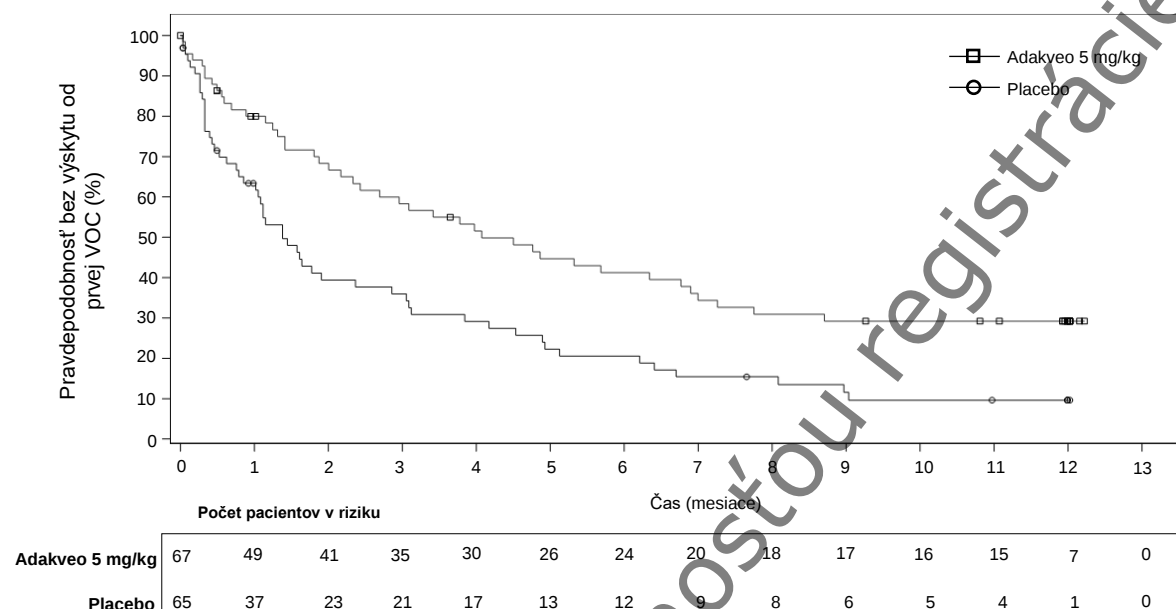
Tabuľka 4 Ročná miera VOC u pacientov – analýzy podskupín

Podskupina		Adakveo 5 mg/kg (N=67) (štandardný medián)	Placebo (N=65) (štandardný medián)	Zmena vs. placebo	Hodges-Lehmannov medián rozdielu (95% IS)
Použitie HU/HC	Áno	n=42 2,43	n=40 3,58	-32,1 %	-1,01 (-2,44; 0,00)
	Nie	n=25 1,00	n=25 2,00	-50,0 %	-1,02 (-2,00; 0,00)
Počet VOC v predchádzajúcich 12 mesiacoch	2-4 VOC	n=42 1,14	n=41 2,00	-43,0 %	-0,05 (-1,56; 0,01)
	5-10 VOC	n=25 1,97	n=24 5,32	-63,0 %	-2,74 (-5,00; -0,83)
Genotypy kosáčikovitej anémie, vrátane HbSC	HbSS	n=47 1,97	n=47 3,01	-34,6 %	-1,01 (-2,18; 0,00)
	Non-HbSS	n=20 0,99	n=18 2,00	-50,5 %	-1,01 (-2,01; 0,00)

V skupine s Adakveom 5 mg/kg bolo v porovnaní s placebom pozorované viac ako dvojnásobné zvýšenie podielu pacientov bez VOC a ktorí ukončili štúdiu (22 % vs. 8 %; pomer šancí [95% IS]: 3,57 [1,20; 10,63]). Podobný rozdiel sa pozoroval aj v dôležitých podskupinách (použitie HU/HC, genotyp).

Liečba Adakveom 5 mg/kg bola tiež spojená s trojnásobne dlhším Kaplanovým-Meierovým odhadovaným mediánom času do prvej VOC v porovnaní s placebom (4,07 vs. 1,38 mesiacov; HR=0,495; 95% IS: 0,331; 0,741) (obrázok 1) a dvojnásobne dlhším mediánom času od randomizácie do druhej VOC v porovnaní s placebom (10,32 vs. 5,09 mesiacov; HR=0,534; 95% IS: 0,329; 0,866).

Obrázok 1 Kaplanova-Meierova krivka času do prvej VOC



Pediatrická populácia

Očakáva sa, že účinnosť krizanlizumabu u pacientov vo veku 16 a 17 rokov bude rovnaká ako u dospelých. V klinických štúdiách boli traja pacienti (2,7 %) vo veku menej ako 18 rokov liečení krizanlizumabom 5 mg/kg.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Adakveom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu kosáčikovitej anémie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Registrácia s podmienkou

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska lieková agentúra najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Medián času na dosiahnutie maximálnej koncentrácie krizanlizumabu v sére (T_{max}) bol u pacientov s kosáčikovitou anémiou 1,92 hodiny v rovnovážnom stave po intravenóznom podaní 5 mg/kg počas 30 minút.

Distribúcia

Distribúcia krizanlizumabu je typická pre endogénne humánne protilátky vo vaskulárnych a extracelulárnych priestoroch. Distribučný objem (V_z) bol u zdravých dobrovoľníkov 4,26 litra po jednorazovej intravenózne infúzii krizanlizumabu 5 mg/kg.

Biotransformácia

Protilátky sa primárne eliminujú proteolýzou lyzozómovými enzýmami v pečeni na malé peptidy a aminokyseliny.

Eliminácia

U zdravých dobrovoľníkov bol priemerný terminálny eliminačný polčas ($T_{1/2}$) 10,6 dní a priemerný klírens bol 11,7 ml/h pri dávke krizanlizumabu 5 mg/kg. U pacientov s kosáčikovitou anémiou bol priemerný eliminačný $T_{1/2}$ počas dávkovacieho intervalu 11,2 dní.

Linearita/nelinearita

Expozícia krizanlizumabu (priemerná C_{max} , AUC_{last} alebo AUC_{inf}) sa u zdravých dobrovoľníkov zvýšila nelineárnym spôsobom v rozmedzí dávok od 0,2 do 8 mg/kg.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

V analýze populačnej farmakokinetiky u pacientov s eGFR v rozmedzí od 35 do 202 ml/min/1,73 m² sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike krizanlizumabu medzi pacientmi s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a pacientmi s normálnou funkciou obličiek. V tejto populácii sú údaje od pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek na vyvodenie záverov príliš obmedzené (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť krizanlizumabu u pacientov s poruchou funkcie pečene neboli stanovené. Krizanlizumab je monoklonálna protilátka a vylučuje sa prostredníctvom katabolizmu (t.j. rozkladom na peptidy a aminokyseliny), a neočakáva sa, že by u pacientov s poruchou funkcie pečene bola potrebná zmena dávky.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika u pediatrických pacientov mladších ako 16 rokov sa neskúmala.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, skríženej reaktivity tkaniva a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V 26-týždňovej štúdii toxicity po opakovanom podávaní bolo podanie krizanlizumabu u opíc cynomolgus v dávkach až do 50 mg/kg/dávka raz za 4 týždne (najmenej 13,5-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC u pacientov s kosáčikovitou anémiou pri dávke 5 mg/kg raz za štyri týždne) celkovo dobre tolerované. V ktoromkoľvek z hodnotených cieľov neboli zistené žiadne primárne nálezy súvisiace s krizanlizumabom. Pri dávke 50 mg/kg sa u 2 z 10 zvierat pozoroval minimálny až stredne ťažký zápal ciev vo viacerých tkanivách považovaný za reakciu komplexu antigénu s protilátkou (primátová antihumánna protilátka). Jedno úmrtie bolo pripísané aspirácii žalúdočného obsahu po periinfúznej reakcii sprostredkovanej hypersenzitivitou závislou od protilátok proti lieku.

Farmakologické účinky krizanlizumabu na hemodynamické a elektrokardiografické parametre u opice cynomolgus sa hodnotili v 26-týždňovej štúdii toxicity po opakovanom podávaní. Hodnotili sa tiež rýchlosť dýchania a neurologické parametre. Na elektrokardiogramoch (EKG) sa nezistili žiadne účinky súvisiace s krizanlizumabom na arteriálny krvný tlak alebo srdcový rytmus, PR, RR, QRS, QT a srdcový rytmus korigovaný QT intervalom (QTc). Počas kvalitatívneho hodnotenia EKG sa nepozorovali žiadne abnormality rytmu alebo kvalitatívne zmeny. Neboli hodnotené žiadne účinky súvisiace s krizanlizumabom na rýchlosť dýchania ani na žiadny neurologický parameter.

Formálne štúdie karcinogenity, genotoxicity a juvenilnej toxicity sa s krizanlizumabom nevykonali.

V 26-týždňovej štúdii toxicity po opakovanom podávaní sa opiciam cynomolgus podával krizanlizumab raz za 4 týždne v dávkach do 50 mg/kg (najmenej 13,5-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC u pacientov s kosáčikovitou anémiou pri dávke 5 mg/kg raz za štyri týždne). Krizanlizumab nemal žiadne nežiaduce účinky na mužské a ženské reprodukčné orgány.

V rozšírenej štúdii pre- a postnatálneho vývoja u opíc cynomolgus dostávali gravidné zvieratá intravenózne krizanlizumab raz za dva týždne počas obdobia organogenézy v dávkach 10 a 50 mg/kg (približne 2,8- a 16-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC u pacientov s kosáčikovitou anémiou pri 5 mg/kg/dávka raz za štyri týždne, v uvedenom poradí). Nepozorovala sa žiadna materská toxicita. Pri oboch dávkach došlo k zvýšeniu počtu úmrtí plodu (potraty alebo mŕtvo narodené zvieratá), čo bolo vyššie v treťom trimestri. Príčina úmrtí plodu u opíc nie je známa, ale môže byť spôsobená vznikom protilátok proti krizanlizumabu. Počas 6 mesiacov po pôrode sa nepozorovali žiadne účinky na rast a vývoj mláďat, ktoré možno pripísať krizanlizumabu.

Merateľné koncentrácie krizanlizumabu v sére sa pozorovali u mláďat opíc na 28. deň postnatálneho vývoja, čo potvrdzuje, že krizanlizumab podobne ako iné IgG protilátky prechádza placentárnou bariérou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
citrónan sodný (E331)
kyselina citrónová (E330)
polysorbát 80 (E433)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

2 roky

Zriedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola dokázaná počas 8 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C), od začiatku prípravy zriedeného infúzneho roztoku do konca infúzie, a počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa zriedený infúzny roztok musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, vrátane 4,5 hodiny pri izbovej teplote (do 25 °C) od začiatku prípravy do ukončenia infúzie, pokiaľ zriedenie neprebehlo za kontrolovaných a schválených aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml infúzneho koncentrátu v injekčnej liekovke zo skla typu I s potiahnutou chlórbutylovou gumenou zátkou zapečatenou hliníkovým viečkom s plastovým odnímateľným diskom obsahujúca 100 mg krizanalizumabu.

Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčné liekovky Adakveo sú určené len na jednorazové použitie.

Príprava infúzie

Zriedený infúzny roztok má pripraviť zdravotnícky pracovník použitím aseptickkej techniky.

Celková dávka a požadovaný objem Adakveo závisí od telesnej hmotnosti pacienta; podáva sa 5 mg krizanlizumabu na kg telesnej hmotnosti.

Objem, ktorý sa má použiť na prípravu infúzie, sa vypočíta podľa nasledujúceho vzorca:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{Telesná hmotnosť pacienta (kg)} \times \text{predpísaná dávka} \left[\frac{5 \text{ mg/kg}}{10 \text{ mg/ml}} \right]}{\text{Koncentrácia Adakveo}}$$

1. Vezmite počet injekčných liekoviek potrebných na podanie predpísanej dávky a nechajte ich pri izbovej teplote (maximálne 4 hodiny). Na každých 10 ml Adakveo je potrebná jedna injekčná liekovka (pozri tabuľku nižšie).

Telesná hmotnosť (kg)	Dávka (mg)	Objem (ml)	Injekčné liekovky (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Vizualne skontrolujte injekčné liekovky.
 - Roztok v injekčných liekovkách má byť číry až opalizujúci. Nepoužívajte, ak sú v roztoku prítomné častice.
 - Roztok má byť bezfarebný alebo môže mať slabé hnedožlté sfarbenie.
3. Zo 100 ml infúzneho vaku, ktorý obsahuje buď 9 mg/ml (0,9%) injekčného roztoku chloridu sodného alebo 5% dextrózu, vytiahnite objem rovnajúci sa požadovanému objemu Adakveo a zlikvidujte.
 - Medzi zriedeným roztokom Adakveo a infúznymi vakmi zloženými z polyvinylchloridu (PVC), polyetylénu (PE) a polypropylénu (PP) sa nepozorovali žiadne inkompatibility.
4. Z injekčných liekoviek odoberte potrebný objem lieku Adakveo a pomaly vstreknite do predtým pripraveného infúzneho vaku.
 - Roztok sa nesmie miešať ani súbežne podávať s inými liekmi pomocou tej istej intravenózneho súpravy.
 - Objem Adakveo pridaného do infúzneho vaku udržiajte v rozmedzí 10 ml až 96 ml, aby sa v infúznom vaku dosiahla konečná koncentrácia v rozmedzí 1 mg/ml až 9,6 mg/ml.
5. Zriedený roztok miešajte jemným prevracaním infúzneho vaku. NETRASTE.

Podanie

Zriedený roztok Adakveo sa musí podávať prostredníctvom sterilného, apyrogénneho 0,2 mikrónového in-line filtra intravenóznou infúziou počas 30 minút. Medzi Adakveom a infúznymi súpravami zloženými z PVC, PVC potiahnutého PE, polyuretánu a in-line filtračnými membránami zloženými z polyétersulfónu (PES), polyamidu (PA) alebo polysulfónu (PSU) sa nepozorovali žiadne inkompatibility.

Po podaní Adakvea prepláchnite infúznú súpravu s najmenej 25 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) alebo 5% dextrózy.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1476/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. október 2020
Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. august 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Bazilej
Švajčiarsko

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registráciej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a ods. 4 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Za účelom ďalšieho hodnotenia účinnosti a bezpečnosti krizanlizumabu u dospievajúcich a dospelých pacientov s kosáčikovitou anémiou s vazookluzívnymi krízami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť výsledky primárnej analýzy štúdie CSEG101A2301 fázy III krizanlizumabu s hydroxymočovinou/hydroxykarbamidom alebo bez nich.	Správa o primárnej analýze klinickej štúdie: december 2025
Za účelom ďalšieho hodnotenia farmakokinetiky, farmakodynamiky a bezpečnosti krizanlizumabu u pacientov s kosáčikovitou anémiou s vazookluzívnymi krízami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť záverečné výsledky štúdie CSEG101A2202 fázy II krizanlizumabu s hydroxymočovinou/hydroxykarbamidom alebo bez nich	Správa klinickej štúdie: december 2025

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Adakveo 10 mg/ml infúzny koncentrát
krizanalizumab

2. LIEČIVO

Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg krizanalizumabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje tiež: sacharózu, citrónan sodný (E331), kyselinu citrónovú (E330), polysorbát 80 (E433), vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka
100 mg/10 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po zriedení.
Jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1476/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Adakveo 10 mg/ml sterilný koncentrát
krizanlizumab
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

100 mg/10 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre pacienta

Adakveo 10 mg/ml infúzny koncentrát krizanlizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Adakveo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Adakveo
3. Ako sa Adakveo podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Adakveo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Adakveo a na čo sa používa

Čo je Adakveo

Adakveo obsahuje liečivo krizanlizumab, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných monoklonálne protilátky (*monoclonal antibodies*, mAbs).

Na čo sa Adakveo používa

Adakveo sa používa na prevenciu opakujúcich sa bolestivých kríz, ktoré sa vyskytujú u pacientov vo veku 16 rokov a starších s kosáčikovitou anémiou. Adakveo sa môže podávať v kombinácii s hydroxymočovinou/hydroxykarbamidom, hoci sa môže použiť aj samostatne.

Kosáčikovitá anémia je dedičná porucha krvi. Spôsobuje, že postihnuté červené krvinky sa stanú kosáčikovité a majú ťažkosti pri prechode cez malé krvné cievy. Navyše pri kosáčikovitej anémii sú krvné cievy poškodené a lepkavé v dôsledku prebiehajúceho chronického zápalu. To vedie k tomu, že sa krvné bunky lepia na krvné cievy a spôsobujú epizódy akútnej bolesti a poškodenia orgánov.

Ako účinkuje Adakveo

Pacienti s kosáčikovitou anémiou majú vyššie hladiny proteínu, ktorý sa nazýva P-selektín. Adakveo viaže P-selektín. To má zastaviť prílepovanie krvných buniek k stenám ciev a pomôcť predchádzať bolestivým krízam.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako Adakveo účinkuje alebo prečo vám bol liek predpísaný, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Adakveo

Nesmú vám podať Adakveo:

- ak ste alergický na krizanlizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Reakcie súvisiace s infúziou

Lieky tohto typu (nazývané monoklonálne protilátky) sa podávajú do žily (intravenózne) vo forme infúzie. Pri podaní do tela môžu spôsobiť nežiaduce reakcie (vedľajšie účinky). Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť počas infúzie alebo do 24 hodín od podania infúzie.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov počas infúzie alebo do 24 hodín po infúzii, pretože to môžu byť prejavy reakcie súvisiacej s infúziou:

- Bolesť v rôznych miestach, bolesť hlavy, horúčka, zimnica alebo triaška, nevoľnosť, vracanie, hnačka, únava, závrat, svrbenie, žihľavka, potenie, dýchavičnosť alebo sipot. Pozrite tiež časť 4, „Možné vedľajšie účinky“.

Váš lekár alebo zdravotná sestra vás môžu sledovať kvôli prejavom a príznakom takýchto reakcií súvisiacich s infúziou.

Ak sa u vás vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou, možno bude potrebné infúziu Adakvea zastaviť alebo spomaliť. Možno dostanete ďalšie lieky na liečbu príznakov reakcie súvisiacej s infúziou. Nasledujúce infúzie Adakvea sa vám možno aj naďalej budú podávať pomalšie a/alebo spolu s liekmi, ktoré znižujú riziko reakcie súvisiacej s infúziou.

Krvné testy počas liečby Adakveom

Ak vám budú robiť akékoľvek krvné testy, povedzte lekárovi alebo zdravotnej sestre, že sa liečite Adakveom. Je to dôležité, pretože táto liečba môže ovplyvniť laboratórny test, ktorý sa použije na stanovenie počtu krvných doštičiek.

Deti a dospievajúci

Adakveo sa nemá používať u detí alebo dospievajúcich mladších ako 16 rokov.

Iné lieky a Adakveo

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Tehotenstvo a dojčenie

Adakveo nebol testovaný u tehotných žien a preto sú k dispozícii obmedzené informácie o jeho bezpečnosti u tehotných žien.

Ak ste tehotná alebo ak ste žena ktorá by mohla otehotnieť a neužíva antikoncepciu, neodporúča sa užívať Adakveo.

Nie je známe, či Adakveo alebo jeho jednotlivé zložky prechádzajú do materského mlieka.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám podajú tento liek. Váš lekár vám povie o možnom riziku (možných rizikách) používania Adakveo počas tehotenstva alebo dojčenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Adakveo môže mať mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Ak spozorujete únavu, ospalosť alebo závrat, neved'te vozidlá alebo neobsluhujte stroje, pokiaľ sa nebudete cítiť lepšie.

Adakveo obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa Adakveo podáva

Adakveo vám podá lekár alebo zdravotná sestra.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa spôsobu, akým sa Adakveo podáva, opýtajte sa lekára alebo zdravotnej sestry, ktorý vám podáva infúziu.

Váš lekár vám povie, kedy dostanete infúzie a kedy budete mať nasledujúce kontroly.

Koľko Adakvea vám podajú

Odporúčaná dávka je 5 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Prvá infúzia vám bude podaná v 0. týždni a druhá infúzia o dva týždne neskôr (2. týždeň). Potom budete dostávať infúziu každé 4 týždne.

Ako sa infúzia podáva

Adakveo sa podáva do žily (intravenózne) vo forme infúzie trvajúcej 30 minút.

Adakveo sa môže podávať samostatne alebo s hydroxymočovinou/hydroxykarbamidom.

Ako dlho trvá liečba Adakveom

Porozprávajte sa so svojím lekárom, ako dlho budete potrebovať liečbu. Váš lekár bude pravidelne kontrolovať váš stav, aby si overil, či má liečba požadovaný účinok.

Ak zabudnete na infúziu Adakveo

Je veľmi dôležité, aby ste dostali všetky infúzie. Ak vynecháte termín na infúziu, čo najskôr kontaktujte svojho lekára a požiadajte ho o zmenu časového plánu.

Ak skončíte liečbu Adakveom

Neukončujte liečbu Adakveom, pokiaľ vám to nepovie lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné

Okamžite povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ktorá vám podáva infúziu, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov počas infúzie alebo do 24 hodín po infúzii:

- bolesť v rôznych miestach, bolesť hlavy, horúčka, zimnica alebo triaška, nevoľnosť, vracanie, hnačka, únava, závrat, svrbenie, žihľavka, potenie, dýchavičnosť alebo sipot.

Tieto príznaky môžu byť prejavmi reakcie súvisiacej s infúziou, čo je častý vedľajší účinok (to znamená, že môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb).

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Medzi ďalšie vedľajšie účinky patria nasledujúce účinky uvedené nižšie. Ak sa tieto vedľajšie účinky stanú závažnými, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť kĺbov (artralgia)
- nevoľnosť
- bolesť chrbta
- horúčka
- bolesť v dolnej alebo hornej časti brucha, pocit citlivosti alebo diskomfortu v bruchu

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- hnačka
- svrbenie (vrátane vulvovaginálneho svrbenia)
- vracanie
- bolesť svalov (myalgia)
- bolesť svalov alebo kostí na hrudníku (muskuloskeletálna bolesť na hrudníku)
- bolesť hrdla (orofaryngeálna bolesť)
- sčervenenie alebo opuch a bolesť v mieste podania infúzie

Neznáme (častotť nemožno určiť z dostupných údajov)

- bolesť akejkoľvek sily (slabá, stredne silná alebo silná) vyskytujúca sa v rôznych miestach počas infúzie alebo do 24 hodín po infúzii, ktorá môže byť prejavom reakcie súvisiacej s infúziou

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Adakveo

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuli a štítku po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Uchováajte v chladničke pri teplote (2°C – 8°C). Neuchováajte v mrazničke.

Infúzne roztoky sa majú použiť ihneď po zriedení.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Adakveo obsahuje

- Liečivo je krizanlizumab. Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg krizanlizumabu.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, citrónan sodný (E331), kyselina citrónová (E330), polysorbát 80 (E433) a voda na injekcie.

Ako vyzerá Adakveo a obsah balenia

Adakveo infúzny koncentrát je bezfarebná až svetlo hnedastožltá tekutina.

Adakveo je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Injekčné liekovky Adakveo sú určené len na jednorazové použitie.

Príprava infúzie

Zriedený infúzny roztok má pripraviť zdravotnícky pracovník použitím aseptickkej techniky.

Celková dávka a požadovaný objem Adakveo závisí od telesnej hmotnosti pacienta; podáva sa 5 mg krizanlizumabu na kg telesnej hmotnosti.

Objem, ktorý sa má použiť na prípravu infúzie, sa vypočíta podľa nasledujúceho vzorca:

$$\text{Objem (ml)} = \frac{\text{Telesná hmotnosť pacienta (kg)} \times \text{predpísaná dávka} \left[\frac{5 \text{ mg/kg}}{10 \text{ mg/ml}} \right]}{\text{Koncentrácia Adakveo}}$$

1. Vezmite počet injekčných liekoviek potrebných na podanie predpísanej dávky a nechajte ich pri izbovej teplote (maximálne 4 hodiny). Na každých 10 ml Adakveo je potrebná jedna injekčná liekovka (pozri tabuľku nižšie).

Telesná hmotnosť (kg)	Dávka (mg)	Objem (ml)	Injekčné liekovky (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Vizualne skontrolujte injekčné liekovky.
 - Roztok v injekčných liekovkách má byť číry až opalizujúci. Nepoužívajte, ak sú v roztoku prítomné častice.
 - Roztok má byť bezfarebný alebo môže mať slabé hnedastožlté sfarbenie.
3. Zo 100 ml infúzneho vaku, ktorý obsahuje buď 9 mg/ml (0,9%) injekčného roztoku chloridu sodného alebo 5% dextrózu, odoberte objem rovnajúci sa požadovanému objemu Adakveo a zlikvidujte.
 - Medzi zriedeným roztokom Adakveo a infúznymi vakmi zloženými z polyvinylchloridu (PVC), polyetylénu (PE) a polypropylénu (PP) sa nepozorovali žiadne inkompatibility.
4. Z injekčných liekoviek odoberte potrebný objem Adakveo a pomaly vstreknite do predtým pripraveného infúzneho vaku.
 - Roztok sa nesmie miešať ani súbežne podávať s inými liekmi pomocou tej istej intravenózneho súpravy.
 - Objem Adakveo pridaného do infúzneho vaku udržiajte v rozmedzí 10 ml až 96 ml, aby sa v infúznom vaku dosiahla konečná koncentrácia v rozmedzí 1 mg/ml až 9,6 mg/ml.
5. Zriedený roztok miešajte jemným prevracaním infúzneho vaku. NETRASTE.

Uchovávanie zriedeného roztoku

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní, od začiatku prípravy zriedeného infúzneho roztoku do konca infúzie, bola celkovo dokázaná počas 8 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C) a počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa zriedený infúzny roztok musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, vrátane 4,5 hodiny pri izbovej teplote (do 25 °C) od začiatku prípravy do ukončenia infúzie, pokiaľ zriedenie neprebehlo za kontrolovaných a schválených aseptických podmienok.

Podanie

Zriedený roztok Adakveo sa musí podávať prostredníctvom sterilného, apyrogénneho 0,2 mikrónového in-line filtra intravenóznou infúziou počas 30 minút. Medzi Adakveom a infúznymi súpravami zloženými z PVC, PVC potiahnutého PE, polyuretánu a in-line filtračnými membránami zloženými z polyétersulfónu (PES), polyamidu (PA) alebo polysulfónu (PSU) sa nepozorovali žiadne inkompatibility.

Po podaní Adakvea prepláchnite infúznú súpravu s najmenej 25 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) alebo 5% dextrózy.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.