

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Adakveo 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 10 mg krizanlizumab.

En injektionsflaska om 10 ml innehåller 100 mg krizanlizumab.

Krizanlizumab är en monoklonal antikropp som produceras i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) genom rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Färglös till svagt gulbrun vätska vid pH 6 och med en osmolalitet på 300 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Adakveo är avsett för prevention av återkommande kärlocklusiva kriser (VOC) hos patienter från 16 år som har sicklecellsjukdom. Det kan ges som tilläggsbehandling till hydroxiurea/hydroxikarbamid (HU/HC) eller som monoterapi till patienter för vilka HU/HC inte är lämpligt eller är otillräckligt.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska inledas av läkare med erfarenhet av behandling av sicklecellsjukdom.

Dosering

Rekommenderad dos

Rekommenderad dos av krizanlizumab är 5 mg/kg administrerat under 30 minuter genom intravenös infusion vecka 0, vecka 2 och därefter var 4:e vecka.

Krizanlizumab kan ges som enda läkemedel eller tillsammans med hydroxiurea/hydroxikarbamid.

Försenade eller missade doser

Om en dos missas ska behandlingen ges så snart som möjligt.

- Om krizanlizumab administreras inom 2 veckor efter den missade dosen ska doseringen följa patientens ursprungliga doseringsschema.
- Om krizanlizumab ges mer än 2 veckor efter den missade dosen ska dosering fortsätta var 4:e vecka därefter.

Behandling av infusionsrelaterade reaktioner

Tabell 1 summerar rekommendationerna för behandling av infusionsrelaterade reaktioner (se även avsnitt 4.4 och 4.8).

Tabell 1 Rekommendationer för behandling av infusionsrelaterade reaktioner

Biverkningens svårighetsgrad	Behandlingsrekommendation
Lätta (Grad 1) till måttliga (Grad 2) infusionsrelaterade reaktioner	Avbryt infusionen tillfälligt eller sänk infusionshastigheten. Sätt in symptomatisk behandling.* För efterföljande infusioner, överväg premedicinering och/eller långsammare infusionshastighet.
Kraftiga ($\geq$ Grad 3) infusionsrelaterade reaktioner	Sätt ut behandlingen med Adakveo. Sätt in symptomatisk behandling.*
* T.ex. febernedsättande, smärtstillande och/eller antihistamin. Försiktighet ska iakttas med kortikosteroider hos patienter med sicklecellsjukdom såvida det inte är kliniskt indicerat (t.ex. behandling av anafylaxi).	

Särskilda populationer

Äldre

Krizanlizumab har inte studerats hos äldre patienter. Ingen dosjustering krävs eftersom farmakokinetiken för krizanlizumab hos vuxna inte påverkas av ålder.

Nedsatt njurfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetiska (PK) resultat behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Data gällande patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning är alltför begränsade för att några slutsatser om denna population ska kunna dras.

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för krizanlizumab för patienter med nedsatt leverfunktion har inte fastställts. Krizanlizumab är en monoklonal antikropp och elimineras genom katabolism (dvs. nedbrytning till peptider och aminosyror), varför något behov av dosändring inte förväntas för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för krizanlizumab för pediatriska patienter i åldern 6 månader till 16 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Det finns ingen relevant användning av krizanlizumab för spädbarn under 6 månaders ålder för indikationen prevention av återkommande kärlockslusiva kriser.

Administreringssätt

Adakveo ska spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller dextros 5 % före administrering.

Den utspädda lösningen måste administreras genom ett sterilt, icke-pyrogent 0,2 μ m inline-filter via intravenös infusion under en period om 30 minuter. Den får inte administreras som intravenös stöddos eller bolus.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Överkänslighet mot cellprodukter från ovarieceller från kinesisk hamster (CHO).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infusionsrelaterade reaktioner

I kliniska studier observerades infusionsrelaterade reaktioner (definierat som reaktioner som inträffade under infusionen eller/ inom 24 timmar efter infusionen) hos 3 patienter (2,7 %) som behandlades med krizanlizumab 5 mg/kg (se avsnitt 4.8).

Efter godkännandet för försäljning har fall av infusionsrelaterade reaktioner rapporterats, inkluderande kraftig smärta på olika ställen i kroppen, med annan svårighetsgrad och/eller karaktär från patientens baseline och som krävde sjukhusvistelse i flera fall. Majoriteten av dessa infusionsrelaterade reaktioner inträffade under infusionen eller inom några timmar efter första eller andra infusionen avslutats men senare uppkomst av smärteepisoder har också rapporterats efter tidigare vältolererade infusioner. Vissa patienter har också fått efterföljande komplikationer såsom akut bröstsyndrom och fettemboli, i synnerhet de som behandlas med steroider.

Patienterna ska övervakas avseende, och rådask om, tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner som kan inkludera smärta på olika ställen, huvudvärk, feber, frossa, illamående, kräkningar, diarré, trötthet, yrsel, klåda, urtikaria, svettningar, andfåddhet eller väsande andning (se avsnitt 4.8).

I händelse av en kraftig infusionsrelaterad reaktion ska krizanlizumab sättas ut och lämplig behandling ska inledas (se avsnitt 4.2).

För behandlingsrekommendationer för lätta eller måttliga infusionsrelaterade reaktioner se avsnitt 4.2.

Försiktighet ska iakttas med kortikosteroider hos patienter med sicklecellsjukdom såvida det inte är kliniskt indicerat (t.ex. behandling av anafylaxi).

Interferens med laboratorieprover: automatiskt beräknat trombocytantal

Interferens med automatiskt beräknat trombocytantal (trombocytaggregation) har observerats hos patienter behandlade med krizanlizumab i kliniska studier, särskilt när rör innehållande EDTA (etylendiamintetraättiksyra) användes. Detta kan leda till att trombocyttallet inte kan beräknas eller till falska låga värden. Det finns inga belägg för att krizanlizumab orsakar en minskning av antalet cirkulerande trombocyter eller har någon aggregerande effekt *in vivo*.

För att minska risken för interferens vid laborietester rekommenderas att tester körs så snart som möjligt (inom 4 timmar efter provtagningen), eller att citratrör används. Trombocyttallet kan beräknas genom utstryk av perifert blod om så är nödvändigt.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga studier specifikt inriktade på interaktioner mellan krizanolizumab och andra läkemedel har genomförts.

Monoklonala antikroppar metaboliseras inte av cytokrom P450- (CYP450-) enzymer. Därför förväntas läkemedel som är substrat, hämmare eller inducerare av CYP450 inte påverka farmakokinetiken för krizanolizumab. I kliniska studier hade HU/HC inte någon effekt på farmakokinetiken för krizanolizumab hos patienter.

Baserat på de metabola vägarna för monoklonala antikroppar förväntas ingen effekt på exponeringen för läkemedel som administreras samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av Adakveo i gravida kvinnor. Baserat på data från djurstudier har krizanolizumab potential att orsaka fosterförluster när det ges till en gravid kvinna (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Adakveo under graviditet och hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

För att bidra till att bestämma effekterna hos gravida kvinnor uppmanas hälso- och sjukvårdspersonal att rapportera alla graviditetsfall och komplikationer under graviditet (från 105 dagar före den senaste menstruationsperioden och framåt) till det lokala ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning (se bipacksedeln), för att möjliggöra övervakning av dessa patienter genom PRenancy outcomes Intensive Monitoring programme (PRIM). Dessutom ska alla graviditetsrelaterade biverkningar rapporteras via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

Amning

Det är okänt om krizanolizumab utsöndras i bröstmjolk efter administrering av Adakveo. Det finns inga data om effekterna av krizanolizumab på det nyfödda barnet/spädbarnet eller på mjölkproduktionen.

Eftersom många läkemedel, inklusive antikroppar, kan utsöndras i bröstmjolk kan en risk för det nyfödda barnet/spädbarnet inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Adakveo efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det saknas data om Adakveos effekt på människans fertilitet. Tillgängliga icke-kliniska data tyder inte på någon påverkan på fertiliteten under behandlingen med krizanolizumab (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Adakveo kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel, trötthet och sömnhet kan förekomma efter administrering av krizanolizumab.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna (hos ≥ 10 % av patienterna) i gruppen som fick Adekveo 5 mg/kg var artralgi, illamående, ryggvärk, pyrexia och buksmärta. Dessa biverkningar tillsammans med myalgi, muskuloskeletal bröstsmärta och diarré kan vara tecken och symptom på en infusionsrelaterad reaktion när de observeras under infusion eller inom 24 timmar efter en infusion (se avsnitt 4.4). Kraftiga händelser av pyrexia och artralgi observerades (vardera hos 0,9 %). Kraftiga smärteepisoder som en del av infusionsrelaterade reaktioner rapporterades efter godkännande för försäljning.

Tabell över biverkningar

Tabell 2 listar biverkningar baserat på poolade data från två studier: den pivotala studien SUSTAIN en öppen singelarmsstudie av farmakokinetik/farmakodynamik och säkerhet. Krizanlizumab i kombination med HU/HC ledde inte till några relevanta skillnader i säkerhetsprofilen. Biverkningar rapporterade efter godkännande för försäljning listas också i tabell 2.

Biverkningarna rangordnas inom varje organsystem efter frekvens, med de vanligaste biverkningarna först. Inom varje frekvensgrupp redovisas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad. Frekvenskategorin för varje biverkning baseras på följande indelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2 Biverkningar från kliniska studier och övervakning efter godkännande för försäljning

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Orofaryngeal smärta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, buksmärta*
	Vanliga	Diarré, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Pruritus*
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi, ryggvärk
	Vanliga	Myalgi, muskuloskeletal bröstsmärta
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Pyrexia
	Vanliga	Reaktion vid infusionsstället*
	Ingen känd frekvens	Smärta [#]
Skador och förgiftnings- och behandlingskomplikationer	Vanliga	Infusionsrelaterad reaktion
*Följande grupper innefattar följande rekommenderade MedDRA-termer: - Buksmärta, buksmärta, övre buksmärta, nedre buksmärta, besvär från buken och ömhet över buken - Pruritus, pruritus och vulvovaginal pruritus - Reaktioner vid infusionsstället: extravasering vid infusionsstället, smärta vid infusionsstället, svullnad vid infusionsstället		
[#] Smärta på olika ställen under infusion eller inom 24 timmar efter infusionen (t.ex. potentiell infusionsrelaterad reaktion). Detta inkluderar men är inte begränsat till buksmärta, artralgi, ryggvärk, bensmärta, bröstsmärta, generell smärta, huvudvärk, muskelpasmer, muskuloskeletal smärta, myalgi, smärta i extremitet, Se avsnitt 4.4.		

Beskrivning av ett urval biverkningar

Immunogenicitet

I kliniska studier detekterades tillfälliga behandlingsinducerade antikroppar mot krizanlizumab hos 1 patient (0,9 %) av de 111 patienter som fick Adakveo 5 mg/kg.

Det fanns inga belägg för förändrad farmakokinetik eller förändrad säkerhetsprofil vid utveckling av krizanlizumabantikroppar.

Pediatrisk population

Biverkningarnas typ, frekvens och allvarlighetsgrad hos patienter i åldern 16 och 17 år förväntas vara desamma som hos vuxna. Säkerheten av krizanlizumab har utvärderats hos 3 patienter under 18 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats i kliniska studier.

Allmänna stödjande åtgärder och symtomatisk behandling ska sättas in vid misstänkt överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga hematologiska medel, ATC-kod: B06AX01

Verkningsmekanism

Krizanlizumab är en selektiv humaniserad monoklonal IgG2 kappa-antikropp som binder till P-selektin med hög affinitet och blockerar interaktionen med dess ligander, inklusive P-selektin-glykoprotein-ligand 1. Krizanlizumab kan också dissociera förbildat P-selektin/PSGL-1-komplex. P-selektin är en adhesionsmolekyl som uttrycks på aktiverade endotelceller och trombocyter. Den spelar en viktig roll i den initiala rekryteringen av leukocyter och trombocyttaggregeringen på platsen för en kärlskada under inflammation. I kroniskt proinflammatoriskt stadium vid sicklecellsjukdom är P-selektin överuttryckt och cirkulerande blodkroppar och endotel aktiveras och blir hyperadhesiva. P-selektinmedierad multicellulär adhesion är en viktig faktor i patogenesen för kärlocklusion och kärlocklusiv kris (vaso-occlusive crisis, VOC). Förhöjda P-selektinvärden ses hos patienter med sicklecellsjukdom.

Bindning av P-selektin på ytan av aktiverat endotel och trombocyter har visat sig effektivt blockera interaktioner mellan endotelceller, trombocyter, röda blodkroppar och leukocyter och därmed förhindra kärlocklusion.

Farmakodynamisk effekt

I kliniska studier har behandling med krizanlizumab 5 mg/kg konsekvent resulterat i dosberoende, omedelbar och kvarstående P-selektinhämning (uppmätt *ex vivo*) hos patienter med sicklecellsjukdom.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av krizanlizumab, med eller utan HU/HC, undersöktes i den pivotala studien SUSTAIN, en 52 veckor lång randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind, multicenter klinisk studie på patienter med sicklecellsjukdom och kärlockklusiva kriser (VOC) i anamnesen.

I denna studie definierades VOC som episoder som ledde till läkarbesök, vilket omfattade alla akuta smärtepisoder utan annan orsak än en kärlockklusiv händelse som krävde läkarbesök och behandling med orala eller parenterala opioider eller parenterala icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID). Akut bröstsyndrom, leversekvestrering, mjältsekvestrering och priapism (som krävde läkarbesök) ansågs per definition också som VOC.

Totalt randomiserades 198 patienter i åldern 16 till 63 år (genomsnittsalder 30,1±10,3 år), med sicklecellsjukdom oavsett genotyp (inklusive HbSS [71,2 %], HbSC [16,2 %], HbSbeta0-talassaemi [6,1 %], HbSbeta+-talassaemi [5,1 %], och övriga [1,5 %]) och anammes på mellan 2 och 10 VOC under de senaste 12 månaderna (62,6 % respektive 37,4 % av patienterna hade 2-4 respektive 5-10 VOC), i förhållandet 1:1:1 till Adakveo 5 mg/kg, Adakveo 2,5 mg/kg eller placebo. Majoriteten av patienterna var svarta eller afroamerikaner (91,9 %). Patienterna fick Adakveo med (62,1 %) eller utan (37,9 %) HU/HC. Randomiseringen stratifierades efter patienter som redan fick HU/HC (Ja/Nej) och antalet VOC under de senaste 12 månaderna (2-4 respektive 5-10). Patienterna fick ta smärtlindrande läkemedel (dvs. paracetamol, NSAID och opioider), och enstaka transfusioner var tillåtna vid behov. Patienter som deltog i ett kroniskt transfusionsprogram (planerad serie av transfusioner i profylaktiskt syfte) exkluderades från studien.

Behandling med Adakveo 5 mg/kg resulterade i en minskning av den årliga frekvensen VOC i median med 45,3 % i jämförelse med placebo (Hodges-Lehmann, median absolut skillnad på -1,01 jämfört med placebo, 95 % CI [-2,00; 0,00]), vilket var statistiskt signifikant ($p=0,010$). Medianvärdet för den årliga frekvensen av okomplicerade VOC (VOC enligt definitionen ovan med undantag av akut bröstsyndrom, leversekvestrering, mjältsekvestrering eller priapism) och antalet sjukhusdagar var 62,9 % respektive 41,8 % lägre i gruppen som fick Adakveo 5 mg/kg än i placebogruppen. De VOC som inträffade under studien utvärderas av en oberoende granskningskommitté.

De viktigaste resultaten från den pivotala SUSTAIN-studien sammanfattas i tabell 3 och 4.

Tabell 3 Resultat från den kliniska studien av sicklecellsjukdom, SUSTAIN

Händelse	Adakveo 5 mg/kg (N=67) (median)	Placebo (N=65) (median)	Förändring vs placebo	Hodges-Lehmann medianskillnad (95 % CI)	p-värde (Wilcoxon rangsumme- test)
Primärt effektmått Årlig VOC- frekvens	1,63	2,98	-45,3 %	-1,01 (-2,00; 0,00)	0,010
Sekundära effektmått					
Antal sjukhusdagar per år	4,00	6,87	-41,8 %	0,00 (-4,36; 0,00)	0,450
Antal okomplicerade VOC per år	1,08	2,91	-62,9 %	-1,00 (-1,98; 0,00)	-
Primärt effektmått (antal VOC per år som ledde till läkarbesök) och sekundärt huvudeffektmått (antal sjukhusdagar per år) var de enda som formellt testades avseende statistisk signifikans i enlighet med protokollet.					

Den kliniska effekten som visades i den primära effektanalysen stöds av flera kompletterande analyser, inklusive en negativ binomialregression på prövarbedömningar med en konservativ metod för att hantera saknade data på grund av tidig utsättning av behandlingen baserat på utfall i placebogrupper (RR=0,74; 95 % CI=0,52; 1,06).

I gruppen som fick Adakveo 5 mg/kg sågs kliniskt signifikanta minskningar av den årliga VOC-frekvensen i de viktigare undergrupperna (användning av HU/HC, 2-4 eller 5-10 VOC under de föregående 12 månaderna, samt genotyp HbSS eller non-HbSS, se tabell 4).

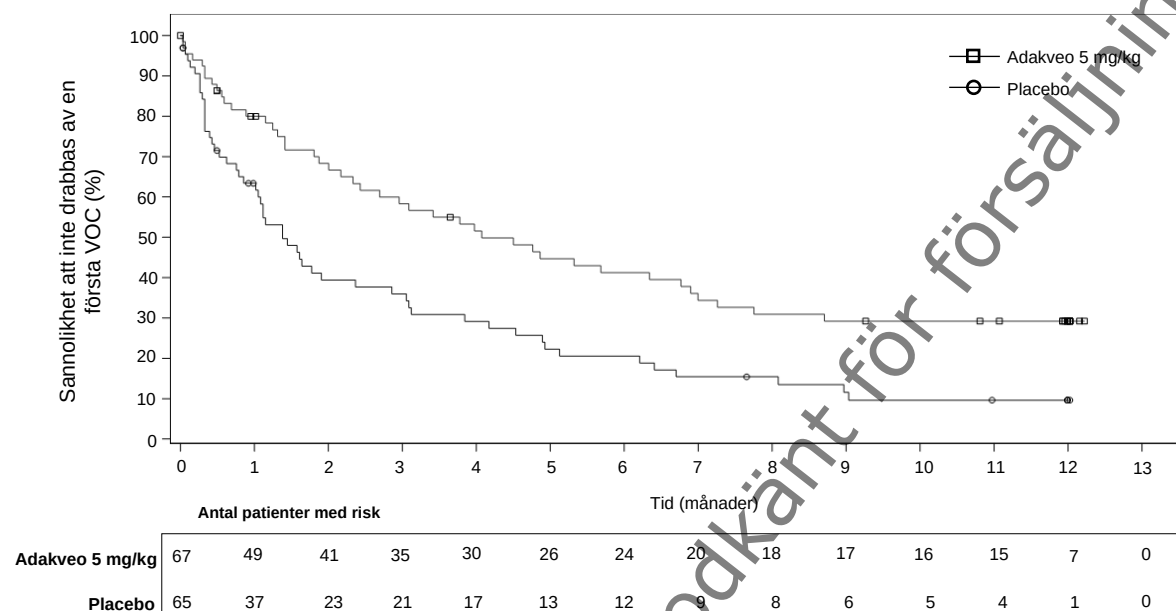
Tabell 4 Årlig VOC-frekvens hos patienter - undergruppsanalyser

Undergrupp		Adakveo 5 mg/kg (N=67) (median)	Placebo (N=65) (median)	Föränd- ring vs placebo	Hodges-Lehmann mediandifferens (95 % CI)
HU/HC- användning	Ja	n=42 2,43	n=40 3,58	-32,1 %	-1,01 (-2,44; 0,00)
	Nej	n=25 1,00	n=25 2,00	-50,0 %	-1,02 (-2,00; 0,00)
Antal VOC de senaste 12 månaderna	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)
Genotyper för sicklecellsjukdom, inklusive 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)

Mer än en fördubbling av andelen patienter utan VOC och som fullföljde studien, sågs i gruppen som fick Adakveo 5 mg/kg jämfört med i placebogrupper (22 % jämfört med 8 %; oddskvot [95 % CI]: 3,57 [1,20; 10,63]). En liknande skillnad sågs även i de viktiga undergrupperna (HU/HC-användning, genotyp).

Behandling med Adakveo 5 mg/kg gav också en tre gånger längre mediantid till första VOC, enligt Kaplan-Meier-estimat, jämfört med placebo (4,07 jämfört med 1,38 månader; HR=0,495, 95 % CI: 0,331; 0,741) (figur 1), och dubbelt så lång tid från randomisering till en andra VOC i jämförelse med placebo (10,32 jämfört med 5,09 månader; HR=0,534, 95 % CI: 0,329; 0,866).

Figur 1 Kaplan-Meier-kurva över tid till första VOC



Pediatrik population

Effekten av krizanlizumab hos patienter i åldern 16 till 17 år förväntas vara densamma som hos vuxna. Tre patienter (2,7 %) under 18 år har behandlats med krizanlizumab 5 mg/kg i kliniska studier.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senare lagt kravet att skicka in studieresultat för Adakveo för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av sicklecellsjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om "villkorat godkännande för försäljning". Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Mediantiden för att nå maximal serumkoncentration av krizanlizumab (T_{max}) var 1,92 timmar vid steady state efter intravenös administrering av 5 mg/kg under 30 minuter till patienter med sicklecellsjukdom.

Distribution

Distributionen av krizanlizumab är typisk för endogena humana antikroppar i de vaskulära och extracellulära rummen. Distributionsvolymen (V_z) var 4,26 liter efter en intravenös engångsinfusion på 5 mg/kg krizanlizumab till friska frivilliga försökspersoner.

Metabolism

Antikroppar elimineras främst genom proteolys till små peptider och aminosyror via lysosomala enzymer i levern.

Eliminering

Hos friska frivilliga var genomsnittlig terminal halveringstid i elimineringsfasen ($T_{1/2}$) 10,6 dagar och genomsnittlig clearance var 11,7 ml/h vid krizanlizumabdosen 5 mg/kg. Hos patienter med sicklecellsjukdom var genomsnittlig $T_{1/2}$ under doseringsintervallet 11,2 dagar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen för krizanlizumab (genomsnittlig C_{max} , AUC_{last} eller AUC_{inf}) ökade på ett icke-linjärt sätt i doseringsintervallet 0,2 till 8 mg/kg hos friska frivilliga försökspersoner.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

I en populationsfarmakokinetisk analys på patienter med eGFR-värden från 35 till 202 ml/min/1,73 m², fann man inga kliniskt betydelsefulla skillnader i farmakokinetiken för krizanlizumab mellan patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion. Data från patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion är alltför begränsade för att några slutsatser ska kunna dras om denna population (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Säkerheten och effekten för krizanlizumab för patienter med nedsatt leverfunktion har inte fastställts. Krizanlizumab är en monoklonal antikropp och elimineras genom katabolism (dvs. nedbrytning till peptider och aminosyror) varför något behov av dosändring inte förväntas för patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken hos pediatrika patienter under 16 år har inte undersökts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, korsreaktivitet mellan vävnader och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I den 26 veckor långa studien av toxicitet vid upprepade doser gavs krizanlizumab till cynomolgusapor i doser upp till 50 mg/kg/dos en gång var 4:e vecka (minst 13,5 gånger exponeringen hos människa baserat på AUC hos patienter med sicklecellsjukdom vid dosen 5 mg/kg en gång var 4:e vecka) och tolererades i allmänhet väl. Inga primära krizanlizumabrelaterade fynd observerades för något av de undersökta effektmåten. Vid 50 mg/kg sågs en minimal till måttlig kärlinflammation i flera vävnader, vilken antogs vara en reaktion mot antigen-antikroppskomplex (primaters antikroppar mot människa) hos 2 av 10 djur. Ett dödsfall inträffade som tillskrevs aspiration av magsäcksinnehåll efter en peri-infusionsreaktion till följd av överkänslighet mot läkemedelsantikroppar.

Farmakologiska effekter av krizanlizumab på hemodynamik- och elektrokardiografiparametrar hos cynomolgusapor undersöktes i den 26 veckor långa toxikologistudien vid upprepade dosering. Även andningsfrekvens och neurologiska parametrar analyserades. Man fann inga krizanlizumabrelaterade effekter på arteriellt blodtryck eller på hjärtfrekvens, PR, RR, QRS, QT eller hjärtfrekvenskorrigerat QT-intervall (QTc) på elektrokardiogram (EKG). Ingen onormal hjärtrytm och inga kvalitativa förändringar sågs under den kvalitativa EKG-analysen. Inga krizanlizumabrelaterade effekter sågs på andningsfrekvens eller någon av de neurologiska parametrar som undersöktes.

Inga formella studier av karcinogenicitet, gentoxicitet eller juvenil toxicitet har utförts med krizanlizumab.

I en 26 veckor lång studie av toxicitet vid upprepade dosering fick cynomolgusapor krizanlizumab en gång var 4:e vecka i doser upp till 50 mg/kg (minst 13,5 gånger exponeringen hos människa baserat på AUC hos patienter med sicklecellsjukdom vid dosen 5 mg/kg en gång var 4:e vecka) Man fann inga biverkningar av krizanlizumab på han- eller hondjurens reproduktionsorgan.

I en utökad studie av pre- och postnatal utveckling hos cynomolgusapor fick dräktiga djur krizanlizumab intravenöst en gång varannan vecka under organogenesen, i doser om 10 och 50 mg/kg (cirka 2,8 respektive 16 gånger högre än exponering hos människa baserat på AUC hos patienter med sicklecellsjukdom vid dosen 5 mg/kg en gång var 4:e vecka). Inga toxiska effekter observerades hos moderdjuren. Ett ökat antal fosterförluster (aborter och dödfödselar) sågs vid båda doserna och var vanligare under tredje trimestern. Orsaken till de förlorade fostren hos apa är okänd men kan vara utveckling av antikroppar mot krizanlizumab. Man såg inga effekter på ungarnas tillväxt och utveckling under de första 6 månaderna som kunde tillskrivas krizanlizumab.

Mätbara serumkoncentrationer av krizanlizumab observerades hos apungar dag 28 postnalt, vilket bekräftar att krizanlizumab, liksom andra IgG-antikroppar, passerar placenta.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Natriumcitrat (E331)
Citronsyra (E330)
Polysorbat 80 (E433)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år

Utspädd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning, från starten av beredning av den utspädda lösningen för infusion tills infusionen är avslutad, har påvisats i upp till 8 timmar vid rumstemperatur (högst 25 °C) och vid 2 °C till 8 °C i högst 24 timmar totalt.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den utspädda lösningen för infusion användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider under användning och förvaringsförhållanden före användning, vilka normalt inte ska vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, inkluderande 4,5 timmar vid rumstemperatur (högst 25 °C) från beredningens början tills infusionen är avslutad, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, i injektionsflaska av typ I-glas med överdragen propp av klorbutylgummi, förseglad med aluminiumhätta med flip-off-skydd av plast, innehållande 100 mg krizanlizumab.

Förpackning om 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Adakveo injektionsflaskor är endast avsedda för engångsbruk.

Beredning av infusion

Den utspädda infusionslösningen ska beredas av sjukvårdspersonal med aseptisk teknik.

Total dos och volym som krävs av Adakveo är beroende av patientens kroppsvikt. 5 mg krizantizumab administreras per kg kroppsvikt.

Den volym som ska användas för beredning av infusionen beräknas på följande sätt:

$$\text{Volym (ml)} = \frac{\text{Patientens kroppsvikt (kg)} \times \text{ordinerad dos}}{\text{Koncentration Adakveo}} \quad \begin{matrix} [5 \text{ mg/kg}] \\ [10 \text{ mg/ml}] \end{matrix}$$

1. Ta fram det antal injektionsflaskor som behövs för den ordinerade dosen och låt dem uppnå rumstemperatur (under högst 4 timmar). En injektionsflaska behövs för var 10:e ml Adakveo (se tabellen nedan).

Kroppsvikt (kg)	Dos (mg)	Volym (ml)	Injektionsflaskor (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Gör en visuell kontroll av injektionsflaskorna.
 - Lösningen i injektionsflaskorna ska vara klar till opalskimrande. Använd inte lösningen om den innehåller partiklar.
 - Lösningen ska vara färglös eller ha en svagt gulbrun ton.
3. Dra upp en volym motsvarande den önskade volymen Adakveo ur en 100 ml infusionspåse innehållande antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller dextros 5 % och håll ut denna.
 - Inga inkompatibiliteter mellan den utspädda Adakveo-lösningen och infusionspåsar av polyvinylklorid (PVC), polyeten (PE) eller polypropen (PP) har observerats.
4. Dra upp önskad volym Adakveo ur injektionsflaskorna och injicera den långsamt i den redan iordningställda infusionspåsen.
 - Lösningen får inte blandas med eller administreras samtidigt med andra läkemedel genom samma infusionsslang.
 - Den volym Adakveo som tillsättes till infusionspåsen ska vara mellan 10 ml och 96 ml för en slutlig koncentration i infusionspåsen på mellan 1 mg/ml och 9,6 mg/ml.
5. Blanda den utspädda lösningen genom att försiktigt vända infusionspåsen upp och ner.
SKAKA INTE.

Administrering

Den utspädda Adakveo-lösningen måste administreras genom ett sterilt, icke-pyrogen 0,2 µm inline-filter via intravenös infusion under en period om 30 minuter. Inga inkompatibiliteter har observerats mellan Adakveo och infusionsset av PVC, PE-belagd PVC, polyuretan, eller inline-filter av polyetersulfon (PES), polyamid (PA) eller polysulfon (PSU).

Efter administrering av Adakveo ska slangen spolas igenom med minst 25 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller dextros 5 %.

Avfallshantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1476/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28 oktober 2020

Datum för den senaste förnyelsen: 12 augusti 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMIDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
Schweiz

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Österrike

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att ytterligare undersöka effekten och säkerheten av krizanlizumab ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in resultaten av den primära analysen av fas III-studien CSEG101A2301 av krizanlizumab med eller utan hydroxiurea/hydroxikarbamid hos ungdomar och vuxna med sicklecellsjukdom och kärlocklusiv kris	Rapport över primär analys av klinisk studie: december 2025
För att ytterligare undersöka farmakokinetiken, farmakodynamiken och säkerheten av krizanlizumab ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in de slutliga resultaten av fas II-studien CSEG101A2202 av krizanlizumab med eller utan hydroxiurea/hydroxikarbamid hos patienter med sicklecellsjukdom och kärlocklusiv kris	Klinisk studierapport: december 2025

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Adakveo 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
krizanlizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 100 mg krizanlizumab.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: sackaros, natriumcitrat (E331), citronsyra (E330), polysorbat 80 (E433), vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska
100 mg/10 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädnings.
För engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1476/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Adakveo 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning krizanlizumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Adakveo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Adakveo
3. Hur du får Adakveo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Adakveo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övrig upplysningar

1. Vad Adakveo är och vad det används för

Vad Adakveo är

Adakveo innehåller den aktiva substansen krizanlizumab, som tillhör en grupp läkemedel som kallas monoklonala antikroppar (mAb).

Vad Adakveo används för

Adakveo används för att förhindra återkommande smärtsamma kriser hos patienter från 16 års ålder med sicklecellsjukdom. Adakveo kan ges i kombination med hydroxiurea/hydroxikarbamid, men det kan också ges ensamt.

Sicklecellsjukdom är en ärftlig blodsjukdom. Den gör att de röda blodkropparna får en form som påminner om en månskära ("sickle" på engelska) och får svårt att passera genom tunna blodkärl. Vid sicklecellsjukdom är dessutom blodkärlen skadade och klubbiga på grund av en kronisk inflammation. Detta gör att blodkroppar fastnar i blodkärlen och orsakar akuta smärtsamma kriser och organskador.

Hur Adakveo verkar

Patienter med sicklecellsjukdom har högre koncentration av ett protein som kallas P-selektin. Adakveo binder P-selektin. Detta ska göra så att blodkropparna inte fastnar på kärlväggarna och bidrar till att förhindra smärtekriser.

Om du har frågor om hur Adakveo verkar eller varför du har ordinerats detta läkemedel kan du fråga läkaren eller sjuksköterskan.

2. Vad du behöver veta innan du får Adakveo

Du ska inte få Adakveo:

- om du är allergisk mot krizanlizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Infusionsrelaterade reaktioner

Läkemedel av denna typ (monoklonala antikroppar) ges som infusion i en ven (intravenöst). De kan orsaka oönskade reaktioner (biverkningar) när de tillförs din kropp. Sådana reaktioner kan inträffa under infusionen eller inom 24 timmar efter att du har fått en infusion.

Tala omedelbart om för läkaren eller sjuksköterskan om du får något av följande symptom under infusion eller inom 24 timmar efter infusionen eftersom de kan vara tecken på en infusionsrelaterad reaktion:

- smärta på olika ställen, huvudvärk, feber, frossa eller darrningar, illamående, kräkningar, diarré, trötthet, yrsel, klåda, nässelutslag, svettning, andfåddhet eller väsande andning. Se även avsnitt 4, "Eventuella biverkningar".

Läkaren eller sjuksköterskan kan komma att övervaka dig för att se om du får några tecken eller symptom på infusionsrelaterade reaktioner.

Om du får en infusionsrelaterad reaktion kan infusionen av Adakveo behöva avbrytas eller saktas ner. Du kan ges ytterligare läkemedel för att behandla symptomen av den infusionsrelaterade reaktionen. Dina kommande infusioner av Adakveo kan fortsätta att ges långsammare och/eller tillsammans med läkemedel som minskar risken för en infusionsrelaterad reaktion.

Blodprover under Adakveo-behandling

Om du ska lämna blodprov måste du tala om för läkaren eller sjuksköterskan att du behandlas med Adakveo. Detta är viktigt, eftersom behandlingen kan påverka laboratorietester där man mäter antalet blodplättar i ditt blod.

Barn och ungdomar

Adakveo ska inte användas till barn eller ungdomar under 16 år.

Andra läkemedel och Adakveo

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Adakveo har inte testats hos gravida kvinnor, det finns därför begränsad information om dess säkerhet hos gravida kvinnor.

Om du är gravid eller om du skulle kunna bli gravid och inte använder preventivmedel är användning av Adakveo inte rekommenderat.

Det är inte känt om Adakveo eller något av dess innehållsämnen passerar över i bröstmjolk.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel. Läkaren kommer att tala med dig om riskerna med att använda Adakveo under graviditet eller amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Adakveo kan ha en mindre effekt på din förmåga att köra bil och använda maskiner. Om du upplever trötthet, dåsighet eller yrsel, kör inte bil eller använd maskiner förrän du mår bättre.

Adakveo innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, dvs. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du får Adakveo

Adakveo kommer att ges av en läkare eller sjuksköterska.

Om du har några frågor om hur man ger Adakveo kan du fråga läkaren eller sjuksköterskan som ger dig infusionen.

Läkaren infomerar dig om när du ska få dina infusioner och komma på besök för kontroll.

Hur mycket Adakveo du ska få?

Rekommenderad dos är 5 mg per kilo kroppsvikt. Du får den första infusionen vecka 0 och den andra infusionen två veckor senare (vecka 2). Därefter får du en infusion var 4:e vecka.

Hur infusionen ges

Adakveo ges som infusion i en ven (intravenöst). Infusionen tar 30 minuter.

Adakveo kan ges ensamt eller kombinerat med hydroxiyurea/hydroxikarbamid.

Hur länge Adakveo-behandlingen pågår

Tala med din läkare om hur länge du behöver få behandling. Läkaren kontrollerar ditt tillstånd med jämna mellanrum för att se att behandlingen har önskad effekt.

Om du har glömt en Adakveo-infusion

Det är mycket viktigt att du får alla infusioner. Om du missar en infusion måste du kontakta läkaren så snart som möjligt och boka en ny tid.

Om du slutar med Adakveo-behandlingen

Sluta inte med Adakveo om inte läkaren säger att du kan göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Tala omedelbart om för läkaren eller sjuksköterskan som ger dig infusionen om du får något av följande symptom under infusionen eller inom 24 timmar efter infusionen:

- smärta på olika ställen, huvudvärk, feber, frossa eller skakningar, illamående, kräkningar, diarré, trötthet, yrsel, klåda, nässelutslag, svettning, andfåddhet eller väsande andning.

Detta kan vara symptom på en infusionsrelaterad reaktion, som är en vanlig biverkning (det innebär att den kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).

Andra möjliga biverkningar

Andra möjliga biverkningar redovisas i listan nedan. Informera läkaren eller sjuksköterskan om dessa biverkningar blir svåra.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- värk i lederna (atralgi)
- illamående
- ryggvärk
- feber
- smärta i nedre eller övre delen av buken, känsla av ömhet i buken och obehagskänsla i buken.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- diarré
- klåda (inkluderande klåda i yttre delarna av det kvinnliga könsorganet och vaginan)
- kräkningar
- muskelvärk (myalgi)
- smärta i muskler eller skelett i bröstorgen (muskuloskeletal bröstsmärta)
- halsont (orofaryngeal smärta)
- rodnad eller svullnad och smärta vid infusionsstället.

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- smärta av någon intensitet (lätt, måttlig, kraftig) som uppträder på olika ställen under infusionen eller inom 24 timmar efter infusionen, vilket kan vara ett tecken på en infusionsrelaterad reaktion.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Adakveo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och märkningen efter "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Infusionslösningar ska användas omedelbart efter spädning.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är krizanlizumab. Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 100 mg krizanlizumab.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, natriumcitrat (E331), citronsyra (E330), polysorbat 80 (E433) och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Adakveo koncentrat för infusionsvätska, lösning, är en färglös till svagt gulbrun vätska.

Adakveo finns i förpackningar om 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Adakveo injektionsflaskor är endast avsedda för engångsbruk.

Beredning av infusionen

Den utspädda infusionslösningen ska beredas av sjukvårdspersonal med aseptisk teknik.

Total dos och volym som krävs av Adakveo är beroende av patientens kroppsvikt. 5 mg krizantlizumab administreras per kg kroppsvikt.

Den volym som ska användas för beredning av infusionen beräknas på följande sätt:

$$\text{Volym (ml)} = \frac{\text{Patientens kroppsvikt (kg)} \times \text{ordinerad dos}}{\text{Koncentration Adakveo}} \quad \begin{matrix} [5 \text{ mg/kg}] \\ [10 \text{ mg/ml}] \end{matrix}$$

1. Ta fram det antal injektionsflaskor som behövs för den ordinerade dosen och låt dem uppnå rumstemperatur (under högst 4 timmar). En injektionsflaska behövs för var 10:e ml Adakveo (se tabellen nedan).

Kroppsvikt (kg)	Dos (mg)	Volym (ml)	Injektionsflaskor (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Gör en visuell kontroll av injektionsflaskorna.
 - Lösningen i injektionsflaskorna ska vara klar till opalskimrande. Använd inte lösningen om den innehåller partiklar.
 - Lösningen ska vara färglös eller ha en svagt gulbrun ton.
3. Dra upp en volym motsvarande den önskade volymen Adakveo ur en 100 ml infusionspåse innehållande antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller dextros 5 % och håll ut denna.
 - Inga inkompatibiliteter mellan den utspädda Adakveo-lösningen och infusionspåsar av polyvinylklorid (PVC), polyeten (PE) eller polypropen (PP) har observerats.
4. Dra upp önskad mängd Adakveo ur injektionsflaskorna och injicera den långsamt i den redan iordningställda infusionspåsen.
 - Lösningen får inte blandas med eller administreras samtidigt med andra läkemedel genom samma infusionsslang.
 - Den volym Adakveo som tillsättes till infusionspåsen ska vara mellan 10 ml och 96 ml för en slutlig koncentration i infusionspåsen på mellan 1 mg/ml och 9,6 mg/ml.
5. Blanda den utspädda lösningen genom att försiktigt vända infusionspåsen upp och ner.
SKAKA INTE.

Förvaring av den utspädda lösningen

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning, från starten av beredning av den utspädda lösningen för infusion tills infusionen är avslutad, har påvisats i upp till 8 timmar vid rumstemperatur (högst 25 °C) och vid 2 °C till 8 °C i högst 24 timmar totalt.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den utspädda lösningen för infusion användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider under användning och förvaringsförhållanden före användning, vilka normalt inte ska vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, inkluderande 4,5 timmar vid rumstemperatur (högst 25 °C) från beredningens början tills infusionen är avslutad, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Administrering

Den utspädda Adakveo-lösningen måste administreras genom ett sterilt, icke-pyrogen 0,2 µm inline-filter via intravenös infusion under 30 minuter. Inga inkompatibiliteter har observerats mellan Adakveo och infusionsset av PVC, PE-belagd PVC, polyuretan, eller inline-filter av polyetersulfon (PES), polyamid (PA) eller polysulfon (PSU).

Efter administrering av Adakveo ska slangen spolas med minst 25 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller dextros 5 %.

Avfallshantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.