

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Adakveo 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg krizanlizumab.

Ett 10 ml hetteglass inneholder 100 mg krizanlizumab.

Krizanlizumab er et monoklonalt antistoff fremstilt i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Fargeløs til lett brungul væske ved pH 6 og med osmolalitet på 300 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Adakveo er indisert til forebygging av tilbakevendende vasookklusive kriser (VOC) hos pasienter med sigdcellesykdom i alderen 16 år og oppover. Det kan gis som tilleggsbehandling til hydroksyurea/hydroksykarbamid (HU/HC) eller som monoterapi til pasienter der HU/HC er uegnet eller utilstrekkelig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres av leger med erfaring innen håndtering av sigdcellesykdom.

Dosering

Anbefalt dose

Den anbefalte dosen av krizanlizumab er 5 mg/kg administrert over en periode på 30 minutter via intravenøs infusjon i uke 0 og uke 2, og deretter hver 4. uke.

Krizanlizumab kan gis alene eller sammen med HU/HC.

Forsinkede eller glemte doser

Hvis en dose blir glemt, skal behandlingen administreres så snart som mulig.

- Hvis krizanlizumab administreres innen 2 uker etter den glemte dosen, skal doseringen fortsette i henhold til pasientens opprinnelige behandlingsplan.
- Hvis krizanlizumab administreres mer enn 2 uker etter den glemte dosen, skal doseringen deretter fortsette hver 4. uke.

Håndtering av infusjonsrelaterte reaksjoner

Tabell 1 oppsummerer anbefalinger for å håndtere infusjonsrelaterte reaksjoner (se også pkt. 4.4 og 4.8).

Tabell 1 Anbefalinger for å håndtere infusjonsrelaterte reaksjoner

Alvorlighet av bivirkningen	Behandlingsanbefaling
Milde (grad 1) til moderate (grad 2) infusjonsrelaterte reaksjoner	Avbryt midlertidig eller reduser infusjonsraten. Igangsett symptomatisk behandling.* Vurder premedisinering og/eller langsommere infusjonsrate for påfølgende infusjoner.
Alvorlige (\geq grad 3) infusjonsrelaterte reaksjoner	Seponer behandling med Adakveo. Igangsett symptomatisk behandling.*

* F.eks. antipyretika, analgetika og/eller antihistamin. Med mindre det er klinisk indisert (f.eks. behandling av anafylaksi), bør forsiktighet utvises med kortikosteroider hos pasienter med sigdcellesykdom.

Spesielle populasjoner

Eldre

Krizanlizumab har ikke blitt undersøkt hos eldre pasienter. Ingen dosejustering er nødvendig siden farmakokinetikken til krizanlizumab hos voksne ikke påvirkes av alder.

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på de populasjonsfarmakokinetiske resultatene kreves det ingen dosejusteringer hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er for begrensede til at det kan trekkes noen konklusjoner for denne populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av krizanlizumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon har ikke blitt fastslått. Krizanlizumab er et monoklonalt antistoff og clearance er via katabolisme (dvs. det brytes ned til peptider og aminosyrer), og det forventes ikke å være nødvendig med noen doseendring til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av krizanlizumab hos barn i alderen 6 måneder til 16 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Det er ikke relevant å bruke krizanlizumab hos spedbarn yngre enn 6 måneder ved indikasjonen forebygging av gjentatte vasookklusive kriser.

Administrasjonsmåte

Adakveo skal fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 5 % før administrering.

Den fortynnete oppløsningen må administreres gjennom et sterilt, ikke-pyrogent 0,2 mikron in-line-filter via intravenøs infusjon over en periode på 30 minutter. Den må ikke administreres som intravenøs støtdose eller bolus.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Overfølsomhet overfor produkter fremstilt i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I kliniske studier ble det observert infusjonsrelaterte reaksjoner (definert som at de oppstår under infusjonen eller innen 24 timer etter infusjonen) hos 3 pasienter (2,7 %) behandlet med krizanlizumab 5 mg/kg (se pkt. 4.8).

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert alvorlige smertehendelser som skiller seg fra pasientens baseline med tanke på lokasjon, alvorlighet og/eller type. I flere tilfeller var sykehusinnleggelse påkrevd. Flertallet av disse infusjonsrelaterte reaksjonene oppsto under infusjonen eller innen noen få timer etter at første eller andre infusjon var fullført. Det har imidlertid også blitt rapportert alvorlige smertehendelser som har oppstått senere, i etterkant av tidligere godt tolererte infusjoner. Noen pasienter har også opplevd påfølgende komplikasjoner som akutt brystsyndrom og fettembolisme, spesielt de som ble behandlet med steroider.

Pasienter må overvåkes for og informeres om tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner, som kan inkludere smerter på ulike steder, hodepine, feber, frysninger, kvalme, oppkast, diaré, fatigue, svimmelhet, kløe, urtikaria, svetting, kortpustethet eller pipende pust (se pkt. 4.8).

Ved alvorlig infusjonsrelatert reaksjon skal krizanlizumab seponeres og hensiktsmessig behandling settes i gang (se pkt. 4.2).

Se pkt. 4.2 for behandlingsanbefalinger for milde eller moderate infusjonsrelaterte reaksjoner.

Med mindre det er klinisk indisert (f.eks. behandling av anafylaksi), bør forsiktighet utvises med kortikosteroider hos pasienter med sigdcellesykdom.

Interferens med laborietester: automatisert blodplattetelling

Interferens med automatisert blodplattetelling (klumping av blodplater) har blitt observert hos pasienter behandlet med krizanlizumab i kliniske studier, spesielt når det ble brukt EDTA (etylendiamintetraeddiksyre)-rør. Dette kan føre til et ikke evaluerbart eller feilaktig redusert blodplattetall. Det finnes ingen evidens for at krizanlizumab forårsaker en reduksjon i antall sirkulerende blodplater eller har en aggregerende effekt *in vivo*.

For å minske potensialet for interferens med laborietester anbefales det å gjøre testen så snart som mulig (innen 4 timer etter at blodprøven ble tatt) eller bruke sitratorrør. Ved behov kan blodplattetall estimeres via et perifert blodutstryk.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner mellom krizanlizumab og andre legemidler har ikke blitt undersøkt i dedikerte studier.

Monoklonale antistoffer blir ikke metabolisert av cytokrom P450 (CYP450)-enzymene. Legemidler som er substrater, hemmere eller induktorer av CYP450, forventes derfor ikke å påvirke farmakokinetikken til krizanlizumab. HU/HC hadde ingen effekt på farmakokinetikken til krizanlizumab hos pasienter i kliniske studier.

Ut fra de metabolske veiene for monoklonale antistoffer forventes ingen effekt på eksponeringen for samtidig administrerte legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av Adakveo hos gravide kvinner. Basert på data fra dyrestudier har krizanlizumab potensial til å forårsake spontanaborter ved administrering til gravide kvinner (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Adakveo under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

For å kunne fastslå effekter hos gravide kvinner, oppfordres helsepersonell til å rapportere alle tilfeller av graviditet og komplikasjoner under graviditet (fra 105 dager før siste menstruasjon og utover) til den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen (se pakningsvedlegg). Dette gjør at disse pasientene kan monitoreres gjennom "PRenancy outcomes Intensive Monitoring"-programmet (PRIM). I tillegg bør alle graviditetsrelaterte bivirkninger meldes via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

Amming

Det er ukjent om krizanlizumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker etter administrering av Adakveo. Det finnes ingen data om effektene av krizanlizumab på nyfødte/spedbarn som ammes, eller på melkeproduksjon.

Siden mange legemidler, inkludert antistoffer, kan skilles ut i morsmelk, kan man ikke utelukke en risiko for nyfødte/spedbarn.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Adakveo skal avsluttes.

Fertilitet

Det finnes ingen data om effekten av Adakveo på fertilitet hos mennesker. Tilgjengelige prekliniske data tyder ikke på at det finnes noen effekt på fertilitet ved behandling med krizanlizumab (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Adakveo kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet, fatigue og somnolens kan oppstå etter administrering av krizanlizumab.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 10\%$ av pasienter) i gruppen som fikk Adakveo 5 mg/kg var artralgi, kvalme, rygg smerter, pyreksi og abdominalsmerter. Sammen med myalgi, muskelskjelett-smerter i brystet og diaré kan disse bivirkningene være tegn og symptomer på en infusjonsrelatert reaksjon når de observeres under infusjon eller innen 24 timer etter en infusjon (se pkt. 4.4). Alvorlige hendelser ble observert for pyreksi og artralgi (0,9 % hver). Etter markedsføring ble det rapportert alvorlige smertehendelser som del av infusjonsrelaterte reaksjoner.

Bivirkningstabell

I tabell 2 er bivirkninger opplistet basert på samlede data fra to studier: den pivotale studien, SUSTAIN, og en enarmet, åpen studie på farmakokinetikk/farmakodynamikk og sikkerhet. Bruk av krizanlizumab i kombinasjon med HU/HC ga ingen forskjeller av betydning i sikkerhetsprofilen. Bivirkninger rapportert etter markedsføring er også oppført i tabell 2.

Bivirkningene er rangert etter frekvens innen hvert organklasser system, med de hyppigste reaksjonene listet opp først. Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er den korresponderende frekvenskategorien for hver bivirkning basert på følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2 Bivirkninger fra kliniske studier og overvåkning etter markedsføring

Organklasser system	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Orofaryngeale smerter
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, abdominalsmerter*
	Vanlige	Diaré, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Kløe*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi, rygg smerter
	Vanlige	Myalgi, muskelskjelett-smerter i brystet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Pyreksi
	Vanlige	Reaksjon på infusjonsstedet*
	Ikke kjent	Smerter [#]
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Infusjonsrelatert reaksjon

*Følgende grupperinger omfatter følgende foretrukne MedDRA-termer:

- Abdominalsmerter: abdominalsmerter, smerter i øvre del av abdomen, smerter i nedre del av abdomen, abdominalt ubehag og abdominal ømhet
- Kløe: kløe og vulvovaginal kløe
- Reaksjon på infusjonsstedet: ekstravasasjon på infusjonsstedet, smerter på infusjonsstedet og hevelse på infusjonsstedet

[#] Smerter på ulike steder som forekom under infusjonen eller innen 24 timer etter infusjonen (f.eks. mulig infusjonsrelatert reaksjon). Dette inkluderer, men er ikke begrenset til, abdominalsmerter, artralgi, rygg smerter, beinsmerter, bryst smerter, generelle kroppssmerter, hodepine, muskelspasmer, muskelskjelett-smerter, myalgi, ekstremitetssmerter. Se pkt. 4.4.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunogenitet

I kliniske studier ble det detektert forbigående anti-krizanlizumab-antistoffer hos 1 pasient (0,9 %) blant de 111 pasientene som fikk Adakveo 5 mg/kg.

Det fantes ingen evidens for endret farmakokinetikk eller en endret sikkerhetsprofil ved dannelse av anti-krizanlizumab-antistoffer.

Pediatrik populasjon

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos pasienter i alderen 16 og 17 år forventes å være de samme som for voksne. Sikkerheten av krizanlizumab ble evaluert hos 3 pasienter i alderen < 18 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det har ikke blitt rapportert om tilfeller av overdosering i kliniske studier.

Generelle støttetiltak og symptomatisk behandling skal initieres ved mistanke om overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre hematologiske midler, ATC-kode: B06AX01

Virkningsmekanisme

Krizanlizumab er et selektivt humanisert monoklonalt IgG2-kappa-antistoff (mAb) som binder seg til P-selektin med høy affinitet og blokkerer interaksjonen med dennes ligander, inkludert P-selektin-glykoproteinligand 1. Krizanlizumab kan også dissosiere allerede dannet P-selektin/PSGL-1-kompleks. P-selektin er et adhesjonsmolekyl som uttrykkes på aktiverte endotelceller og blodplater. Det spiller en sentral rolle i den initielle rekrutteringen av leukocytter og aggregeringen av blodplater til den skadede blodårevæggen ved inflammasjon. I det kronisk proinflammatoriske stadiet som er forbundet med sigdcellesykdom, blir P-selektin overuttrykt og sirkulerende blodceller og endotelet aktiveres slik at de får en høy grad av adhesjon. P-selektin-mediert multicellulær adhesjon er en nøkkelfaktor i patogenesen for vasookklusjon og vasookklusive kriser (VOC). Pasienter med sigdcellesykdom har forhøyede nivåer av P-selektin.

Binding av P-selektin på overflaten til det aktiverte endotelet og blodplatene er vist å effektivt blokkere interaksjoner mellom endotelceller, blodplater, røde blodceller og leukocytter, slik at vasookklusjon forhindres.

Farmakodynamiske effekter

I kliniske studier resulterte behandling med krizanlizumab 5 mg/kg i doseavhengig, umiddelbar og vedlikeholdt hemming av P-selektin (målt *ex vivo*) hos pasienter med sigdcellesykdom.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av krizanlizumab, med eller uten HU/HC, ble evaluert i den pivotale studien SUSTAIN, en 52-ukers randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet, klinisk multisenterstudie hos pasienter med sigdcellesykdom med en historikk med vasookklusive kriser (VOC).

I denne studien ble VOC definert som de tilfellene som førte til legebesøk, som omfattet alle akutte smerteepisoder som ikke hadde noen andre årsaker enn en vasookklusiv hendelse og som behøvde legebesøk og behandling med orale eller parenterale opioider eller parenterale ikke-steroider antiinflammatoriske legemidler (NSAID). Akutt brystsyndrom, leversekvestrering, miltsekvestrering og priapisme (som krever legebesøk) ble også ansett som VOC.

Totalt 198 pasienter med sigdcellesykdom i alderen 16 til 63 år (inklusive; gjennomsnittsalder $30,1 \pm 10,3$ år), med enhver sigdcellesykdom-genotype (inkludert HbSS [71,2 %], HbSC [16,2 %], HbSbeta0-talassemi [6,1 %], HbSbeta+-talassemi [5,1 %] og andre [1,5 %]) og en historikk med mellom 2 og 10 VOC i løpet av de siste 12 månedene (62,6 % og 37,4 % av pasientene hadde henholdsvis 2-4 eller 5-10 VOC), ble randomisert 1:1:1 til å få Adakveo 5 mg/kg, Adakveo 2,5 mg/kg eller placebo. Hovedandelen av pasientene var svarte eller afrikansk-amerikanske (91,9 %). Pasienter fikk Adakveo med (62,1 %) eller uten (37,9 %) HU/HC. Randomiseringen var stratifisert etter pasienter som allerede fikk HU/HC (J/N) og etter antall VOC i løpet av de siste 12 månedene (2 til 4, 5 til 10). Pasienter kunne ta smertelindrende legemidler (f.eks. paracetamol, NSAID og opioider) og kunne motta transfusjoner ved behov. Pasienter som deltok i et kronisk transfusjonsprogram (planlagt serie av profylaktiske transfusjoner), ble ekskludert fra studien.

Behandling med Adakveo 5 mg/kg resulterte i en 45,3 % lavere median årlig rate for VOC sammenlignet med placebo (Hodges-Lehmann, median absolutt differanse på -1,01 sammenlignet med placebo, 95 % KI [-2,00, 0,00]), som var statistisk signifikant ($p = 0,010$). Mediane årlige rater for ukompliserte VOC (enhver VOC som de beskrevet ovenfor, med unntak av akutt brystsyndrom, leversekvestrering, miltsekvestrering og priapisme) og antall dager med sykehusinnleggelse var henholdsvis 62,9 % og 41,8 % lavere i gruppen som fikk Adakveo 5 mg/kg, enn i placebogruppen. Alle VOC som fant sted i løpet av studien, ble evaluert av en uavhengig komité.

De viktigste effektutfallene i den pivotale SUSTAIN-studien er oppsummert i tabellene 3 og 4.

Tabell 3 Resultater fra den kliniske studien SUSTAIN om sigdcelleanemi

Hendelse	Adakveo 5 mg/kg (N = 67) (standard median)	Placebo (N = 65) (standard median)	Endring vs. placebo	Hodges-Lehmann median differanse (95 % KI)	p-verdi (Wilcoxon rank sum)
Primært endepunkt Årlig VOC-rate	1,63	2,98	-45,3 %	-1,01 (-2,00, 0,00)	0,010
Sekundære endepunkter					
Årlig rate for dager med sykehusinnleggelse	4,00	6,87	-41,8 %	0,00 (-4,36, 0,00)	0,450
Årlig rate for ukompliserte VOC	1,08	2,91	-62,9 %	-1,00 (-1,98, 0,00)	-
Det primære (årlig rate for VOC som fører til legebesøk) og viktigste sekundære (årlig rate for dager med sykehusinnleggelse) endepunktet var de eneste som ble formelt testet for statistisk signifikans i henhold til protokollen.					

Den kliniske effekten vist i den primære effektanalysen ble understøttet av flere supplementære analyser, inkludert en negativ binomial regresjonsanalyse av utprøvervurderinger med en konservativ metode for å håndtere manglende data som følge av tidlig seponering av behandling basert på utfall i placebogruppen (RR = 0,74, 95 % KI = 0,52, 1,06).

I gruppen som fikk Adakveo 5 mg/kg, ble det observert klinisk signifikante reduksjoner i den årlige VOC-raten på tvers av viktige undergrupper (bruk av HU/HC, 2-4 eller 5-10 VOC-tilfeller i de foregående 12 månedene og HbSS eller ikke-HbSS genotyper, se tabell 4).

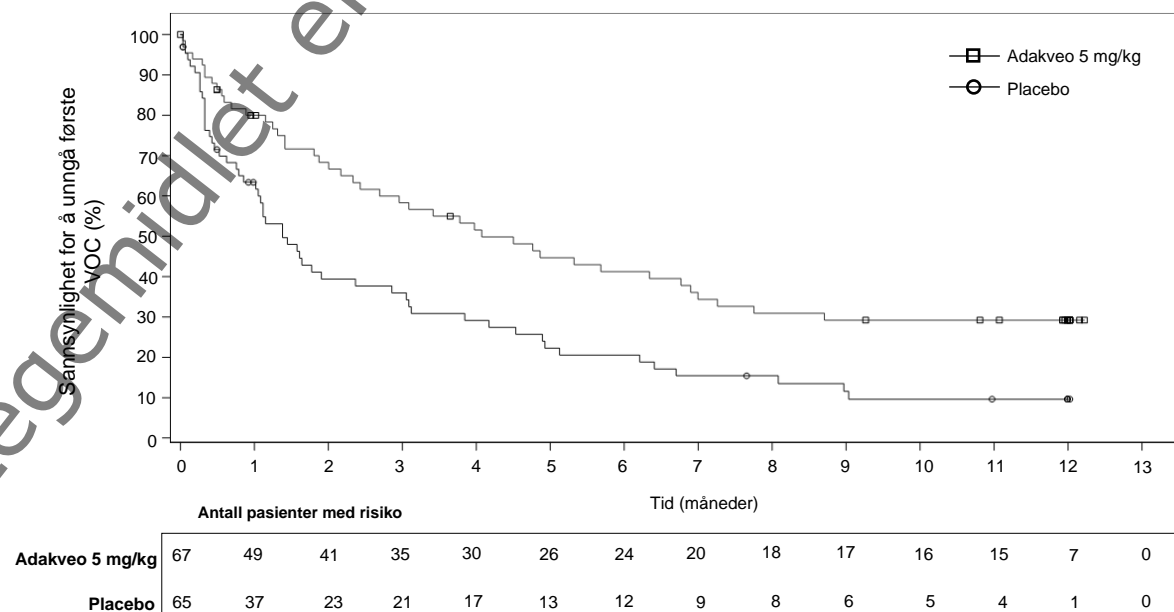
Tabell 4 Årlig VOC-rate hos pasienter – analyse av undergrupper

Undergruppe		Adakveo 5 mg/kg (N = 67) (standard median)	Placebo (N = 65) (standard median)	Endring vs. placebo	Hodges-Lehmann median differanse (95 % KI)
Bruk av HU/HC	Ja	n = 42 2,43	n = 40 3,58	-32,1 %	-1,01 (-2,44, 0,00)
	Nei	n = 25 1,00	n = 25 2,00	-50,0 %	-1,02 (-2,00, 0,00)
Antall VOC i løpet av de siste 12 månedene	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 for sigdcellesykdom, inkludert HbSC	HbSS	n = 47 1,97	n = 47 3,01	-34,6 %	-1,01 (-2,18, 0,00)
	Ikke-HbSS	n = 20 0,99	n = 18 2,00	-50,5 %	-1,01 (-2,01, 0,00)

En større enn to ganger økning i andelen pasienter uten VOC-hendelse og som fullførte studien ble observert i gruppen som fikk Adakveo 5 mg/kg sammenlignet med placebo (22 % vs. 8 %; oddsrate [95 % KI]: 3,57 [1,20, 10,63]). En lignende forskjell ble også observert på tvers av viktige undergrupper (bruk av HU/HC, genotype).

Behandling med Adakveo 5 mg/kg ble også forbundet med en tre ganger lenger Kaplan-Meier-estimert mediantid frem til første VOC sammenlignet med placebo (4,07 vs. 1,38 måneder; HR = 0,495, 95 % KI: 0,331, 0,741) (figur 1) og en to ganger lenger mediantid fra randomisering frem til andre VOC sammenlignet med placebo (10,32 vs. 5,09 måneder; HR = 0,534, 95 % KI: 0,329, 0,866).

Figur 1 Kaplan-Meier-kurve over tid frem til første VOC



Pediatriisk populasjon

Effekt av krizanlizumab hos pasienter i alderen 16 og 17 år forventes å være den samme som hos voksne. Tre pasienter (2,7 %) under 18 år ble behandlet med krizanlizumab 5 mg/kg i kliniske studier.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Adakveo i en eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved behandling av sigdcellesykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Median tid til oppnådd maksimal serumkonsentrasjon av krizanlizumab (T_{max}) var 1,92 timer ved steady state etter intravenøs administrering av 5 mg/kg over en periode på 30 minutter hos pasienter med sigdcellesykdom.

Distribusjon

Distribusjon av krizanlizumab er typisk for endogene humane antistoffer i vaskulære og ekstracellulære rom. Distribusjonsvolumet (V_d) var 4,26 liter etter en enkelt 5 mg/kg intravenøs infusjon med krizanlizumab gitt til friske frivillige.

Biotransformasjon

Antistoffer elimineres hovedsakelig via proteolyse med lysosomale enzymer i leveren, med omdanning til små peptider og aminosyrer.

Eliminasjon

Hos friske frivillige var gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid ($T_{1/2}$) 10,6 dager, og gjennomsnittlig clearance var 11,7 ml/t for krizanlizumab gitt med dosenivå 5 mg/kg. Hos pasienter med sigdcellesykdom var gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid 11,2 dager.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksponering for krizanlizumab (gjennomsnittlig C_{max} , AUC_{last} eller AUC_{inf}) økte på en ikke-lineær måte i doseringsområdet 0,2 til 8 mg/kg hos friske frivillige.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasienter med eGFR fra 35 til 202 ml/min/1,73 m², ble det ikke funnet noen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken for krizanlizumab mellom pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon og pasienter med normal nyrefunksjon. Data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er for begrenset til at det kan trekkes noen konklusjoner for denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av krizanlizumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon har ikke blitt fastslått. Krizanlizumab er et monoklonalt antistoff, og clearance er via katabolisme (dvs. det brytes ned til peptider og aminosyrer), og det forventes ikke å være nødvendig med noen doseendring til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikk hos pediatriske pasienter under 16 år har ikke blitt undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerte ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, kryssreaktivitet i vev og toksisitetstester ved gjentatt dosering.

I den 26 uker lange toksisitetsstudien med gjentatt dosering ble administrering av krizanlizumab til cynomolgusaper ved dosenivåer opp til 50 mg/kg/dose én gang hver 4. uke (minst 13,5 ganger human klinisk eksponering basert på AUC hos pasienter med sigdcellesykdom ved 5 mg/kg én gang hver fjerde uke) generelt godt tolerert. Det var ingen primære krizanlizumab-relaterte funn for noen av de evaluerte endepunktene. Ved 50 mg/kg ble det observert minimal til moderat inflammasjon i blodårer i flere vev, noe som ble vurdert til å være en antigen-antistoff-kompleksreaksjon (antihumant antistoff hos primater) hos 2 av 10 dyr. Det fant sted ett dødsfall som ble tilskrevet aspirasjon av mageinnhold etter en peri-infusjonsreaksjon mediert av anti-legemiddel-antistoffavhengig hypersensitivitet.

Farmakologiske effekter av krizanlizumab på hemodynamiske og elektrokardiografiske parametre hos cynomolgusaper ble evaluert i den 26 uker lange toksisitetsstudien med gjentatt dosering. Respirasjonsfrekvens og nevrologiske parametre ble også evaluert. Det var ingen krizanlizumab-relaterte effekter på arterieblodtrykk eller hjertefrekvens, PR, RR, QRS, QT eller hjertefrekvenskorrigerede QT-intervaller (QTc) på elektrokardiogrammet (EKG). Ingen rytmeabnormaliteter eller kvalitative endringer ble observert under den kvalitative EKG-evalueringen. Det var ingen krizanlizumab-relaterte effekter på respirasjonsfrekvens eller de evaluerte nevrologiske parametrene.

Formelle studier av karsinogenitet og gentoksisitet samt toksisitetsstudier av ungdom har ikke blitt utført med krizanlizumab.

I en 26-ukers toksisitetsstudie med gjentatt dosering ble det administrert krizanlizumab til cynomolgusaper én gang hver 4. uke med doser opp til 50 mg/kg (minst 13,5 ganger human klinisk eksponering basert på AUC hos pasienter med sigdcellesykdom som fikk 5 mg/kg én gang hver fjerde uke). Krizanlizumab ga ingen bivirkninger på reproduksjonsorganer hos verken hann- eller hunndyr.

I en forbedret pre- og postnatal utviklingsstudie med cynomolgusaper fikk drektige dyr intravenøs krizanlizumab én gang annenhver uke under organogenesen med doser på 10 og 50 mg/kg (henholdsvis ca. 2,8 og 16 ganger human klinisk eksponering basert på AUC hos pasienter med sigdcellesykdom som fikk 5 mg/kg/dose én gang hver fjerde uke). Maternal toksisitet ble ikke observert. Det var en økning i fostertap (aborter eller dødfødsler) med begge dosene, og dette forekom oftere i tredje semester. Årsaken til fostertapene hos aper er ukjent, men kan være grunnet utvikling av anti-legemiddel-antistoffer mot krizanlizumab. Det var ingen effekt på vekst og utvikling hos avkom som skyldtes krizanlizumab i løpet av de 6 månedene postpartum.

Målbare serumkonsentrasjoner for krizanlizumab ble observert hos apeunger 28 dager etter fødsel, noe som bekrefter at krizanlizumab, som andre IgG-antistoffer, krysser placentabarrieren.

6. FARMASØYTISKE EGENSKAPER

6.1 Hjelpetoffer

Sukrose
Natriumsitrat (E 331)
Sitronsyre (E 330)
Polysorbat 80 (E 433)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år

Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk, fra man begynner å forberede den fortynnede infusjonsoppløsningen til infusjonen avsluttes, har blitt demonstrert i opptil 8 timer ved romtemperatur (høyst 25 °C) og ved 2 °C til 8 °C i opptil 24 timer i alt.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den fortynnede løsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold for bruk brukerens ansvar og vil vanligvis ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, inkludert 4,5 timer ved romtemperatur (høyst 25 °C) fra man begynner klargjøringen til infusjonen er avsluttet, med mindre fortynningen har blitt utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i hetteglass (type I-glass) med en belagt gummipropp i klorbutyl forsegllet med et aluminiumslokk med et vippedeksel i plast, som inneholder 100 mg krizanlizumab.

Pakning med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Adakveo hetteglass er kun til engangsbruk.

Klargjøring av infusjonen

Den fortynnede infusjonsoppløsningen skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk.

Total dose og påkrevd volum av Adakveo avhenger av pasientens kroppsvekt. 5 mg krizanlizumab skal administreres per kg kroppsvekt.

Volumet som skal brukes til klargjøringen av infusjonen, beregnes ved hjelp av følgende ligning:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Pasientens kroppsvekt (kg)} \times \text{forskrevet dose [5 mg/kg]}}{\text{Konsentrasjon av Adakveo [10 mg/ml]}}$$

1. Finn frem påkrevd antall hetteglass for å kunne gi forskrevet dose og la dem nå romtemperatur (vent maksimum 4 timer). Det behøves ett hetteglass for hver 10 ml Adakveo (se tabellen nedenfor).

Kroppsvekt (kg)	Dose (mg)	Volum (ml)	Hetteglass (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Inspiser hetteglassene visuelt.
 - Oppløsningen i hetteglassene skal være klar til blakket. Den skal ikke brukes hvis det er partikler til stede i oppløsningen.
 - Oppløsningen skal være fargeløs eller ha en lett brungul tone.
3. Trekk opp et volum som tilsvarer påkrevd Adakveo-volum, fra en 100 ml infusjonspose som inneholder enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 5 %, og kast det.
 - Det har ikke blitt observert noen uforlikeligheter mellom den fortynnede Adakveo-oppløsningen og infusjonsposer laget av polyvinylklorid (PVC), polyetylen (PE) og polypropylen (PP).
4. Trekk opp påkrevd volum med Adakveo fra hetteglassene og injiser sakte i den tidligere klargjorte infusjonsposen.
 - Oppløsningen må ikke blandes med eller administreres samtidig med andre legemidler i samme intravenøsslange.
 - Adakveo-volumet som tilsettes infusjonsposen, skal holdes i området 10 ml til 96 ml for å oppnå en sluttkonsentrasjon i infusjonsposen mellom 1 mg/ml og 9,6 mg/ml.
5. Bland den fortynnede oppløsningen ved å snu infusjonsposen forsiktig opp-ned. **MÅ IKKE RISTES.**

Administrering

Fortynnet oppløsning med Adakveo må administreres gjennom et sterilt, ikke-pyrogen, 0,2 mikron in-line-filter via intravenøs infusjon over en periode på 30 minutter. Det har ikke blitt observert uforlikeligheter mellom Adakveo og infusjonssett laget av PVC, PE-belagt PVC, polyuretan og in-line-filtermembraner laget av polyetersulfon (PES), polyamid (PA) eller polysulfon (PSU).

Etter administrering av Adakveo, skyll slangen med minst 25 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 5 %.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1476/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. oktober 2020

Dato for siste fornyelse: 12. august 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
Sveits

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Østerrike

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å kunne undersøke effekt og sikkerhet av krizanlizumab ytterligere, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene fra primæranalysen av en fase III CSEG101A2301-studie med krizanlizumab med eller uten hydroksyurea/hydroksykarbamid hos ungdom og voksne pasienter med sigdcellesykdom med vasookklusive kriser	Klinisk studierapport av primæranalyse: desember 2025
For å kunne undersøke farmakokinetikken, farmakodynamikken og sikkerhetsprofilen til krizanlizumab ytterligere, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn endelige resultater fra fase II-studien CSEG101A2202 på krizanlizumab med eller uten hydroksyurea/hydroksykarbamid hos pasienter med sigdcellesykdom med vasookklusive kriser.	Klinisk studierapport: desember 2025

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Adakveo 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
krizanlizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert 10 ml hetteglass inneholder 100 mg krizanlizumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: sukrose, natriumsitrat (E 331), sitronsyre (E 330), polysorbat 80 (E 433), vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass
100 mg/10 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortyning.
Engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1476/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskript.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

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

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg/10 ml

6. ANNET

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Adakveo 10 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning krizanlizumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Adakveo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Adakveo
3. Hvordan Adakveo blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Adakveo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Adakveo er og hva det brukes mot

Hva Adakveo er

Adakveo inneholder virkestoffet krizanlizumab, som tilhører en gruppe legemidler som kalles monoklonale antistoffer (mAb).

Hva Adakveo brukes mot

Adakveo brukes til å forebygge tilbakevendende smertefulle episoder som oppstår hos pasienter i alderen 16 år og oppover som har sigdcellesykdom. Adakveo kan gis i kombinasjon med hydroksyurea/hydroksykarbamid, men kan imidlertid også brukes alene.

Sigdcellesykdom er en arvelig blodsykdom. Den gjør at de røde blodcellene som rammes, blir formet som sigder og har vansker med å passere gjennom mindre blodårer. I tillegg vil personer med sigdcellesykdom få skadede og klebrige blodårer på grunn av den kroniske betennelsen. Dette fører til at blodceller fester seg til blodårene og fremkaller akutte episoder med smerte og skader på organer.

Hvordan Adakveo virker

Pasienter med sigdcellesykdom har høyere nivåer av et protein som heter P-selektin. Adakveo binder P-selektin. Dette gjør at blodceller slutter å feste seg til vegger i blodårene og bidrar til å forebygge smertefulle episoder.

Snakk med lege eller sykepleier hvis du har noen spørsmål om hvordan Adakveo virker eller hvorfor dette legemidlet har blitt skrevet ut til deg.

2. Hva du må vite før du får Adakveo

Du må ikke få Adakveo:

- dersom du er allergisk overfor krizanlizumab eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Denne typen legemidler (kalt monoklonale antistoffer) blir gitt i en blodåre (intravenøst) som en infusjon. De kan føre til uønskede reaksjoner (bivirkninger) når de blir gitt som en infusjon inn i kroppen din. Slike reaksjoner kan opptre under infusjonen eller innen 24 timer etter at du fikk infusjonen.

Si fra til lege eller sykepleier umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer under en infusjon eller innen 24 timer etter en infusjon. De kan være tegn på en infusjonsrelatert reaksjon.

- Smerte på ulike steder, hodepine, feber, frysninger eller skjelving, kvalme, oppkast, diaré, tretthet, svimmelhet, kløe, elveblest, svette, kortpustethet eller pipende pust. Se også avsnitt 4, "Mulige bivirkninger".

Legen eller sykepleieren kan overvåke deg for tegn og symptomer på slike infusjonsrelaterte reaksjoner.

Dersom du opplever en infusjonsrelatert reaksjon, kan det være nødvendig å stoppe eller redusere hastigheten på infusjonen med Adakveo. Du kan få flere legemidler for å behandle symptomene på den infusjonsrelaterte reaksjonen. Dine neste infusjoner med Adakveo kan gis langsommere og/eller sammen med legemidler for å redusere risikoen for en infusjonsrelatert reaksjon.

Blodprøver under behandling med Adakveo

Hvis du trenger å ta noen blodprøver, si fra til lege eller sykepleier at du får behandling med Adakveo. Dette er viktig fordi denne behandlingen kan påvirke laboratorietestene som brukes til å måle antall blodplater i blodet ditt.

Barn og ungdom

Adakveo skal ikke brukes hos barn og ungdom under 16 år.

Andre legemidler og Adakveo

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Adakveo har ikke blitt undersøkt hos gravide kvinner. Det er derfor begrenset informasjon om dette legemidlets sikkerhet hos gravide kvinner.

Det er ikke anbefalt å bruke Adakveo hvis du er gravid eller er en kvinne som kan bli gravid og ikke bruker prevensjon.

Det er ukjent om Adakveo eller de individuelle innholdstoffene blir skilt ut i morsmelk.

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen vil diskutere de(n) mulige risikoen(e) med Adakveo under graviditet eller amming med deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Adakveo kan ha en liten effekt på evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis du opplever tretthet, døsighet eller svimmelhet, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner før du føler deg bedre.

Adakveo inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan Adakveo blir gitt

Du vil få Adakveo av en lege eller sykepleier.

Snakk med legen eller sykepleieren som gir deg infusjonen, hvis du har noen spørsmål om hvordan Adakveo blir gitt.

Legen din vil fortelle deg når du vil få infusjonene og når oppfølgingsbesøkene dine er.

Hvor mye Adakveo du vil få

Den anbefalte dosen er 5 mg per kilogram kroppsvekt. Du vil bli gitt den første infusjonen i uke 0 og den andre infusjonen to uker senere (uke 2). Etter dette vil du bli gitt en infusjon hver 4. uke.

Hvordan infusjonen blir gitt

Adakveo blir gitt i en blodåre (intravenøst) som en infusjon som varer i 30 minutter.

Adakveo kan bli gitt alene eller sammen med hydroksyurea/hydroksykarbamid.

Hvor lenge behandlingen med Adakveo varer

Du bør diskutere med legen din hvor lenge du vil behøve å få behandling. Legen vil overvåke tilstanden din regelmessig for å sjekke om behandlingen har ønsket effekt.

Dersom du har glemt en infusjon med Adakveo

Det er svært viktig at du får alle infusjonene dine. Hvis du går glipp av en time for infusjon, ta kontakt med legen så snart som mulig for å få ny time.

Dersom du avbryter behandling med Adakveo

Du må ikke avslutte behandlingen med Adakveo med mindre legen har sagt at du kan gjøre det.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige

Fortell legen eller sykepleieren som gir deg infusjonen, øyeblikkelig dersom du får noen av følgende symptomer under en infusjon eller innen 24 timer etter en infusjon:

- smerter på ulike steder, hodepine, feber, frysninger eller skjelving, kvalme, oppkast, diaré, tretthet, svimmelhet, kløe, elveblest, svette, kortpustethet eller pipende pust.

Disse symptomene kan være tegn på en infusjonsrelatert reaksjon, som er en vanlig bivirkning (dette betyr at den kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).

Andre mulige bivirkninger

Andre mulige bivirkninger inkluderer de som er listet opp nedenfor. Si fra til lege eller sykepleier hvis disse bivirkningene blir alvorlige.

Svært vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- leddsmerter (artralgi)
- kvalme
- ryggmerter
- feber
- smerter i nedre eller øvre del av magen, ømhet og ubehag i magen

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- diaré
- kløe (inkludert kløe i skjeden og ytre kjønnsorganer)
- oppkast
- muskelsmerter (myalgi)
- smerter i muskler eller ben i brystet
- sår hals (orofaryngeal smerte)
- rødhet eller hevelse og smerte på infusjonsstedet

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- smerter av enhver intensitet (milde, moderate eller alvorlige) som forekommer på ulike steder under infusjonen eller innen 24 timer etter infusjonen. De kan være tegn på en infusjonsrelatert reaksjon.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Adakveo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytteremballasjen og etiketten etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste datoen i den angitte måneden.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Infusjonsvæsker skal brukes umiddelbart etter fortynning.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammenstilling av Adakveo

- Virkestoff er krizanlizumab. Hvert 10 ml hetteglass inneholder 100 mg krizanlizumab.
- Andre innholdsstoffer er sukrose, natriumsitrat (E 331), sitronsyre (E 330), polysorbat 80 (E 433) og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Adakveo ser ut og innholdet i pakningen

Adakveo konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er en fargeløs til lett brungul væske.

Adakveo er tilgjengelig i pakninger med 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst én gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Adakveo hetteglass er kun til engangsbruk.

Klargjøring av infusjonen

Den fortynnede infusjonsoppløsningen skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk.

Total dose og påkrevd volum av Adakveo avhenger av pasientens kroppsvekt. 5 mg krizanlizumab skal administreres per kg kroppsvekt.

Volumet som skal brukes til klargjøringen av infusjonen, beregnes ved hjelp av følgende ligning:

$$\text{Volum (ml)} = \frac{\text{Pasientens kroppsvekt (kg)} \times \text{forskrevet dose [5 mg/kg]}}{\text{Konsentrasjon av Adakveo [10 mg/ml]}}$$

1. Finn frem påkrevd antall hetteglass for å kunne gi forskrevet dose og la dem nå romtemperatur (vent maksimum 4 timer). Det behøves ett hetteglass for hver 10 ml Adakveo (se tabellen nedenfor).

Kroppsvekt (kg)	Dose (mg)	Volum (ml)	Hetteglass (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Inspiser hetteglassene visuelt.
 - Oppløsningen i hetteglassene skal være klar til blakket. Den skal ikke brukes hvis det er partikler til stede i oppløsningen.
 - Oppløsningen skal være fargeløs eller ha en lett brungul tone.
3. Trekk opp et volum som tilsvarer påkrevd Adakveo-volum, fra en 100 ml infusjonspose som inneholder enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 5 %, og kast det.
 - Det har ikke blitt observert noen uforlikeligheter mellom den fortynnede Adakveo-oppløsningen og infusjonsposer laget av polyvinylklorid (PVC), polyetylen (PE) og polypropylen (PP).
4. Trekk opp påkrevd volum med Adakveo fra hetteglassene og injiser sakte i den tidligere klargjorte infusjonsposen.
 - Oppløsningen må ikke blandes med eller administreres samtidig med andre legemidler i samme intravenøsslange.
 - Adakveo-volumet som tilsettes infusjonsposen, skal holdes i området 10 ml til 96 ml for å oppnå en sluttkonsentrasjon i infusjonsposen mellom 1 mg/ml og 9,6 mg/ml.
5. Bland den fortynnede oppløsningen ved å snu infusjonsposen forsiktig opp-ned. **MÅ IKKE RISTES.**

Oppbevaring av fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk, fra man begynner å forberede den fortynnede infusjonsoppløsningen til infusjonen avsluttes, har blitt demonstrert i opptil 8 timer ved romtemperatur (høyst 25 °C) og ved 2 °C til 8 °C i opptil 24 timer i alt.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den fortynnede løsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold før bruk brukerens ansvar og vil vanligvis ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, inkludert 4,5 timer ved romtemperatur (høyst 25 °C) fra man begynner klargjøringen til infusjonen er avsluttet, med mindre fortynningen har blitt utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Administrering

Fortynnet oppløsning med Adakveo må administreres gjennom et sterilt, ikke-pyrogen, 0,2 mikron in-line-filter via intravenøs infusjon over en periode på 30 minutter. Det har ikke blitt observert uforlikeligheter mellom Adakveo og infusjonssett laget av PVC, PE-belagt PVC, polyuretan og in-line-filtermembraner laget av polyetersulfon (PES), polyamid (PA) eller polysulfon (PSU).

Etter administrering av Adakveo, skyll slangen med minst 25 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller glukose 5 %.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.