

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adakveo 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg kryzanlizumabu.

Jedna fiolka o pojemności 10 ml zawiera 100 mg kryzanlizumabu.

Kryzanlizumab jest przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO) w technologii rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy)

Płyn w kolorze bezbarwnym do lekko brązowawożółtego o pH 6 i osmolalności 300 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Adakveo jest wskazany w zapobieganiu nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym (ang. vaso-occlusive crisis, VOC) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku 16 lat i starszych. Produkt może być podawany w leczeniu skojarzonym hydroksymocznikiem/hydroksykarbamidem (HU/HC) lub w monoterapii u pacjentów, u których podawanie HU/HC jest nieodpowiednie lub niewystarczające.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej.

Dawkowanie

Zalecana dawka kryzanlizumabu to 5 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej trwającej 30 minut w tygodniu 0., w tygodniu 2., a później co 4 tygodnie.

Kryzanlizumab może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z HU/HC.

W przypadku pominięcia dawki leczenie należy podać tak szybko, jak to możliwe.

- Jeśli kryzanlizumab zostanie podany w ciągu 2 tygodni od pominięcia dawki, należy kontynuować podawanie dawki zgodnie z oryginalnym schematem dawkowania u pacjenta.
- Jeśli kryzanlizumab zostanie podany po ponad 2 tygodniach od pominięcia dawki, podawanie należy następnie kontynuować z częstotliwością co 4 tygodnie.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Kryzanlizumab nie był badany u pacjentów w podeszłym wieku. Nie ma konieczności dostosowania dawki, ponieważ farmakokinetyka kryzanlizumabu u osób dorosłych nie jest zależna od wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie wyników analiz farmakokinetyki (PK) populacyjnej nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zbyt ograniczone, by móc wyciągnąć wnioski na temat tej populacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kryzanlizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie zostały ustalone. Kryzanlizumab jest przeciwciałem monoklonalnym i jest on usuwany w drodze katabolizmu (tj. rozpadu na peptydy i aminokwasy); nie należy spodziewać się konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kryzanlizumabu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 16 lat. Dane nie są dostępne.

Stosowanie kryzanlizumabu u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy nie jest właściwe we wskazaniu zapobiegania nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym.

Sposób podawania

Przed podaniem produktu leczniczy Adekvo należy rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub 5% roztworze dekstrozy.

Rozcieńczony roztwór musi być podawany w infuzji dożylniej przez jałowy, niepirogenny filtr o średnicy otworów 0,2 mikrona wbudowany w linię infuzyjną, a czas infuzji to 30 minut. Nie wolno podawać produktu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub bolusie.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

Nadwrażliwość na produkty komórek jajnika chomika chińskiego (CHO).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych u 2 pacjentów (1,8%) leczonych kryzanlizumabem w dawce 5 mg/kg mc. obserwowano reakcje związane z infuzją (definiowane jako reakcje występujące w ciągu 24 godzin). Należy monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją, które mogą obejmować gorączkę, dreszcze, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, zawroty głowy, świąd, pokrzywkę, poty, duszności lub świszczący oddech. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji kryzanlizumab należy odstawić i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: liczba płytek krwi w pomiarze automatycznym

U pacjentów leczonych kryzanlizumabem w badaniach klinicznych obserwowano wpływ na wyniki automatycznego pomiaru płytek krwi (agregacja płytek krwi), zwłaszcza przy zastosowaniu probówek zawierających EDTA (kwas wersenowy). Może to uniemożliwiać ocenę liczby płytek krwi lub dawać fałszywie zaniżone wyniki. Nie ma dowodów na to, by kryzanlizumab powodował zmniejszenie liczby płytek krwi w krążeniu lub by miał on działanie pro-agregacyjne w warunkach *in vivo*.

Aby zmniejszyć potencjalny wpływ na wyniki badań laboratoryjnych zaleca się jak najszybsze przeprowadzenie badania (w ciągu 4 godzin od pobrania krwi) lub stosowanie probówek z cytrynianem. W razie potrzeby liczbę płytek krwi można oszacować na podstawie rozmazu krwi obwodowej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specjalnych badań poświęconych interakcjom pomiędzy kryzanlizumabem a innymi produktami leczniczymi.

Przeciwciała monoklonalne nie są metabolizowane za pośrednictwem enzymów cytochromu P450 (CYP450). Z tego względu nie należy spodziewać się, by produkty lecznicze będące substratami, inhibitorami lub induktorami CYP450 wpływały na farmakokinetykę kryzanlizumabu. W badaniach klinicznych HU/HC nie miał wpływu na farmakokinetykę kryzanlizumabu u pacjentów.

Nie należy spodziewać się wpływu na ekspozycję na jednocześnie podawane produkty lecznicze, na podstawie szlaków przemian metabolicznych, jakim podlegają przeciwciała monoklonalne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Adakveo u kobiet w okresie ciąży. Na podstawie danych z badań na zwierzętach kryzanlizumab może powodować utratę płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Adakveo w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

Aby pomóc ustalić wpływ produktu na kobiety w ciąży zachęca się osoby z fachowego personelu medycznego do zgłaszania wszystkich przypadków ciąży i powikłań podczas ciąży (w okresie od 105 dni poprzedzających ostatnią menstruację wstřed) miejscowemu przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego (patrz ulotka dołączona do opakowania), co ma umożliwić monitorowanie tych pacjentek w ramach programu intensywnego monitorowania wyników ciąży (ang. PRegnancy outcomes Intensive Monitoring, PRIM). Ponadto wszelkie zdarzenia niepożądane w ciąży należy zgłaszać za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kryzanlizumab przenika do mleka ludzkiego po podaniu produktu leczniczego Adakveo. Nie ma danych dotyczących wpływu kryzanlizumabu na noworodki/niemowlęta karmione piersią lub na wytwarzanie mleka.

Ponieważ wiele produktów leczniczych, w tym przeciwciała, może przenikać do mleka ludzkiego, nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/niemowlęcia.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Adakveo biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Adakveo na płodność ludzi. Dostępne dane niekliniczne nie sugerują wpływu na płodność w wyniku leczenia kryzanlizumabem (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Adakveo może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu kryzanlizumabu mogą wystąpić zawroty głowy, zmęczenie i senność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$ pacjentów) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Adakveo w dawce 5 mg/kg mc. były: bóle stawów, nudności, ból pleców, gorączka i ból brzucha. Zdarzenia o nasileniu ciężkim obserwowano w odniesieniu do gorączki i bólu stawów (po 0,9%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 1 wymieniono działania niepożądane w oparciu o dane zbiorcze pochodzące z dwóch badań: badania rejestracyjnego SUSTAIN oraz otwartego badania farmakokinetyki/farmakodynamiki i bezpieczeństwa stosowania z jedną grupą terapeutyczną. Stosowanie kryzanlizumabu w skojarzeniu z HU/HC nie spowodowało żadnych znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa.

W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane zostały wymienione według częstości występowania, poczynając od najczęstszych. W obrębie każdej kategorii częstości działania niepożądane zostały przedstawione z malejącą ciężkością. Ponadto, kategorie częstości występowania każdego działania niepożądanego opierają się na następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1 Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, ból brzucha*
	Często	Biegunka, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów, ból pleców
	Często	Ból mięśni, mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka
	Często	Reakcje w miejscu infuzji*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Reakcje związane z infuzją
*Następujące terminy zbiorcze zawierają podane preferowane terminy wg MedDRA: - Ból brzucha: ból brzucha, ból w górnej części brzucha, ból w dolnej części brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej i tkliwość dotykowa brzucha - Świąd: świąd oraz świąd sromu i pochwy - Reakcje w miejscu infuzji: wynaczynienie w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji i obrzęk w miejscu infuzji		

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwko kryzalizumabowi wywołane leczeniem były przejściowo wykrywane u 1 (0,9%) na 111 pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Adakveo w dawce 5 mg/kg mc.

Nie stwierdzono dowodów na zmiany w farmakokinetyce lub zmieniony profil bezpieczeństwa stosowania po wystąpieniu przeciwciał przeciwko kryzalizumabowi.

Dzieci i młodzież

Należy oczekiwać, że częstotliwość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w wieku 16 i 17 lat będą takie same, jak u osób dorosłych. Bezpieczeństwo stosowania kryzalizumabu było oceniane u 3 pacjentów w wieku <18 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

W przypadku podejrzanego przedawkowania należy wdrożyć ogólne środki podtrzymujące i leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki hematologiczne, kod ATC: B06AX01

Mechanizm działania

Kryzanlizumab jest selektywnym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (mAb) IgG2 kappa, które z dużym powinowactwem wiąże się z P-selektyną i blokuje interakcje z jej ligandami, w tym glikoproteinowym ligandem 1 P-selektyny. Kryzanlizumab może również rozdzielać wstępnie uformowany kompleks selektyna P/PSGL-1. P-selektyna jest cząsteczką adhezyjną, której ekspresję stwierdza się na aktywowanych komórkach śródbłonna i płytkach krwi. Odgrywa ona kluczową rolę w początkowej rekrutacji leukocytów i agregacji płytek krwi w miejscu uszkodzenia naczynia w czasie stanu zapalnego. W przewlekłym stanie prozapalnym występującym w przebiegu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej stwierdza się nadmierną ekspresję P-selektyny, a krążące komórki krwi i śródbłonek są aktywowane i stają się hiperadhezyjne. Adhezja wielu komórek przy udziale P-selektyny jest kluczowym czynnikiem w patogenezie okluzji naczyń i przełomów naczyniowo-okluzyjnych (ang. vaso-occlusive crises, VOC). Zwiększone stężenie P-selektyny stwierdza się u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Wykazano, że wiązanie P-selektyny na powierzchni aktywowanych komórek śródbłonna i płytek krwi skutecznie blokuje interakcje pomiędzy komórkami śródbłonna, płytkami krwi, krwinkami czerwonymi i leukocytami, zapobiegając w ten sposób okluzji naczyń.

Działanie farmakodynamiczne

Przez cały czas trwania badań klinicznych leczenie kryzanlizumabem w dawce 5 mg/kg mc. powodowało zależne od dawki, natychmiastowe i utrzymujące się zahamowanie P-selektyny (mierzone w warunkach *ex vivo*) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kryzanlizumabu, podawanego z HU/HC lub bez, oceniano w badaniu rejestracyjnym SUSTAIN, będącym 52-tygodniowym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniem klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, u których w wywiadzie występowały przełomy naczyniowo-okluzyjne (VOC).

W tym badaniu VOC definiowano jako zdarzenia prowadzące do wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej, co obejmowało wszystkie ostre epizody bólu bez żadnej innej przyczyny niż zdarzenie okluzji naczyń, wymagające wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej i leczenia opioidami w postaci doustnej lub pozajelitowej bądź pozajelitowego podania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Ostry zespół bólowy klatki piersiowej, sekwestracja wątrobowa, sekwestracja śledzionowa i priapizm (wymagające wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej) z definicji były także uznawane za VOC.

Łącznie 198 pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku od 16 do 63 lat (włącznie; średni wiek 30,1±10,3 roku), z niedokrwistością sierpowatokrwinkową o dowolnym genotypie (w tym HbSS [71,2%], HbSC [16,2%], HbSbeta0-talasemia [6,1%], HbSbeta+-talasemia [5,1%] i inne [1,5%]) oraz występowaniem w wywiadzie od 2 do 10 VOC w ciągu ostatnich 12 miesięcy (u 62,6% i 37,4% pacjentów wystąpiło odpowiednio 2-4 lub 5-10 zdarzeń VOC) zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Adakveo w dawce 5 mg/kg mc., Adakveo w dawce 2,5 mg/kg mc. lub placebo. Większość pacjentów stanowiły osoby rasy czarnej lub

Afroamerykanie (91,9%). Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Adakveo z (62,1%) lub bez (37,9%) HU/HC. Stratyfikacja randomizacji uwzględniała pacjentów już otrzymujących HU/HC (tak/nie) oraz liczbę VOC w ciągu ostatnich 12 miesięcy (2 do 4, 5 do 10). Pacjenci mogli przyjmować produkty lecznicze w celu złagodzenia bólu (tj. paracetamol, NLPZ i opioidy) oraz otrzymywać sporadycznie transfuzje krwi „w razie potrzeby”. Pacjenci uczestniczący w programie przewlekłych transfuzji (zaplanowana wcześniej seria transfuzji w celach profilaktycznych) byli wykluczeni z badania.

Leczenie produktem leczniczym Adakveo w dawce 5 mg/kg mc. spowodowało zmniejszenie mediany rocznego odsetka VOC o 45,3% w porównaniu z placebo (estymator Hodgesa-Lehmanna, mediana różnicy bezwzględnej = -1,01 w porównaniu z placebo, 95% CI [-2,00; 0,00]), co było statystycznie istotne (p=0,010). Mediana rocznego odsetka niepowikłanych zdarzeń VOC (każde zdarzenie VOC opisane wyżej, z wyłączeniem ostrego zespołu bólowego klatki piersiowej, sekwestracji wątrobowej, sekwestracji śledzionowej lub priapizmu) i dni hospitalizacji były odpowiednio o 62,9% i 41,8% mniejsze w grupie otrzymującej produkt Adakveo w dawce 5 mg/kg mc. niż w grupie placebo. Zdarzenia VOC występujące podczas badania były oceniane przez niezależny komitet oceniający.

Główne wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu rejestracyjnym SUSTAIN podsumowano w Tabelach 2 i 3.

Tabela 2 Wyniki badania klinicznego SUSTAIN w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej

Zdarzenie	Adakveo 5 mg/kg mc. (N=67) (mediana standardowa)	Placebo (N=65) (mediana standardowa)	Zmiana w por. z placebo	Mediana różnicy Hodgesa-Lehman na (95% CI)	Wartość p (suma rang Wilcoxon)
Pierwszorzędowy punkt końcowy Roczny odsetek VOC	1,63	2,98	-45,3%	-1,01 (-2,00; 0,00)	0,010
Drugorzędowe punkty końcowe					
Roczny odsetek dni hospitalizacji	4,00	6,87	-41,8%	0,00 (-4,36; 0,00)	0,450
Roczny odsetek niepowikłanych VOC	1,08	2,91	-62,9%	-1,00 (-1,98; 0,00)	-
Pierwszorzędowy (roczny odsetek VOC prowadzących do wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej) i najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy (roczny odsetek dni hospitalizacji) były jedynymi punktami końcowymi, dla których zgodnie z protokołem przeprowadzono formalne testy statystycznej.					

Działanie kliniczne wykazane w podstawowej analizie skuteczności potwierdziły liczne analizy dodatkowe, w tym analiza w modelu ujemnej regresji dwumianowej dotycząca ocen badacza z konserwatywną metodą postępowania z brakującymi danymi będącymi skutkiem wczesnego zakończenia leczenia na podstawie wyników uzyskanych w grupie placebo (RR=0,74; 95% CI=0,52-1,06).

W grupie leczonej produktem Adakveo w dawce 5 mg/kg mc. obserwowano klinicznie istotne zmniejszenie rocznego odsetka zdarzeń VOC w obrębie istotnych podgrup (stosowanie HU/HC, 2-4 lub 5-10 VOC w okresie minionych 12 miesięcy oraz genotyp HbSS lub nie-HbSS; patrz Tabela 3).

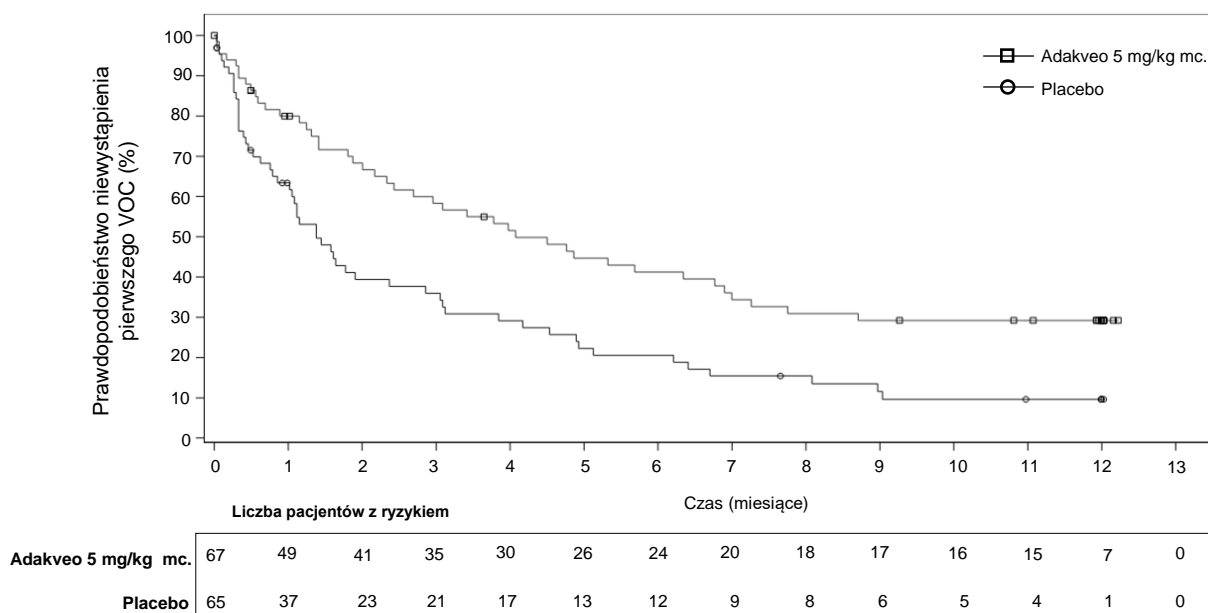
Tabela 3 Roczny odsetek VOC u pacjentów – analizy podgrup

Podgrupa		Adakveo 5 mg/kg mc. (N=67) (mediana standardowa)	Placebo (N=65) (mediana standardowa)	Zmiana w por. z placebo	Mediana różnicy Hodgesa-Lehmana (95% CI)
Stosowanie HU/HC	Tak	n=42 2,43	n= 40 3,58	-32,1%	-1,01 (-2,44; 0,00)
	Nie	n=25 1,00	n=25 2,00	-50,0%	-1,02 (-2,00; 0,00)
Liczba VOC w poprzednich 12 miesiącach	2-4 VOC	n=42 1,14	n=41 2,00	-43,0%	-0,05 (-1,56; 0,01)
	5-10 VOC	n=25 1,97	n=24 5,32	-63,0%	-2,74 (-5,00; -0,83)
Genotypy niedokrwistości sierpowatokrwini- kowej, w tym HbSC	HbSS	n=47 1,97	n=47 3,01	-34,6%	-1,01 (-2,18; 0,00)
	Nie-HbSS	n=20 0,99	n=18 2,00	-50,5%	-1,01 (-2,01; 0,00)

W grupie leczonej produktem Adakveo w dawce 5 mg/kg mc. obserwowano ponad 2-krotne zwiększenie odsetka pacjentów bez VOC, którzy ukończyli badanie, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (22% w por. z 8%; iloraz szans [95% CI]: 3,57 [1,20; 10,63]). Podobną różnicę odnotowano także w obrębie istotnych podgrup (stosowanie HU/HC, genotyp).

Leczenie produktem Adakveo w dawce 5 mg/kg mc. było także związane z trzykrotnie dłuższą medianą czasu do pierwszego VOC w porównaniu z placebo, szacowaną metodą Kaplana-Meiera (4,07 w por. z 1,38 miesiąca; HR=0,495, 95% CI: 0,331; 0,741) (Rycina 1) oraz dwukrotnie dłuższą medianą czasu od randomizacji do wystąpienia drugiego VOC w porównaniu z placebo (10,32 w por. z 5,09 miesiąca; HR=0,534, 95% CI: 0,329; 0,866).

Rycina 1 Krzywa Kaplana-Meiera ilustrująca czas do pierwszego VOC



Dzieci i młodzież

Należy oczekiwać, że skuteczność kryzanlizumabu u pacjentów w wieku 16 i 17 lat będzie taka sama, jak u osób dorosłych. W badaniach klinicznych trzech pacjentów (2,7%) w wieku poniżej 18 lat było leczonych kryzanlizumabem w dawce 5 mg/kg mc.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Adakveo w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Warunkowe dopuszczenie do obrotu

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia kryzanlizumabu w surowicy (T_{max}) wyniosła 1,92 godziny w stanie stacjonarnym po dożylnym podaniu dawki 5 mg/kg mc. w ciągu 30 minut pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.

Dystrybucja

Dystrybucja kryzanlizumabu jest typowa dla endogennych przeciwciał ludzkich w przestrzeniach naczyniowych i pozakomórkowych. Objętość dystrybucji (V_d) wyniosła 4,26 litra po dożylniej infuzji pojedynczej dawki 5 mg/kg mc. kryzanlizumabu u zdrowych ochotników.

Metabolizm

Przeciwciała są wydalane głównie w mechanizmie proteolizy przez enzymy lizosomalne w wątrobie do małych peptydów i aminokwasów.

Eliminacja

U zdrowych ochotników średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($T_{1/2}$) wyniósł 10,6 dnia, a średni klirens wyniósł 11,7 ml/h dla dawki kryzanlizumabu 5 mg/kg mc. U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową średni $T_{1/2}$ eliminacji w odstępie między dawkami wyniósł 7,5 dnia.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na kryzanlizumab (średnie C_{max} , AUC_{last} lub AUC_{inf}) zwiększała się nieliniowo w zakresie dawek od 0,2 do 8 mg/kg mc. u zdrowych ochotników.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W analizie farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z eGFR wahającym się od 35 do 202 ml/min/1,73 m² nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce kryzanlizumabu pomiędzy pacjentami z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek a pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności

nerek są zbyt ograniczone, by móc wyciągnąć wnioski na temat tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kryzanlizumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie zostały ustalone. Kryzanlizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które jest usuwane w drodze katabolizmu (tj. rozpadu na peptydy i aminokwasy) i nie należy spodziewać się, by zmiana dawki była konieczna u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat nie była badana.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, reaktywności krzyżowej w tkankach i badań toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W 26-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym kryzanlizumab podawany małpom cynomolgus w dawkach do 50 mg/kg /dawkę raz na 4 tygodnie (co najmniej 13,5-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi określanej na podstawie AUC u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową po podaniu dawki 5 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie) był na ogół dobrze tolerowany. Nie odnotowano żadnych istotnych wyników związanych z kryzanlizumabem w odniesieniu do któregokolwiek z ocenianych punktów końcowych. Po podaniu dawki 50 mg/kg u 2 na 10 zwierząt obserwowano zapalenie naczyń w licznych tkankach, o nasileniu minimalnym do umiarkowanego, które uznano za reakcję na kompleks antygen-przeciwciało (anty ludzkie przeciwciało ssaków naczelnych). Odnotowano jeden zgon przypisywany aspiracji treści żołądkowej po reakcji okołoinfuzyjnej związanej z nadwrażliwością zależną od przeciwciał przeciwciałekowych.

Farmakologiczny wpływ kryzanlizumabu na parametry hemodynamiczne i elektrokardiograficzne u małp cynomolgus był oceniany w 26-tygodniowym badaniu toksykologicznym z wielokrotnym podaniem leku. Oceniano także częstość oddechów i parametry neurologiczne. Nie stwierdzono związanych z kryzanlizumabem działań na ciśnienie tętnicze krwi lub częstość akcji serca, PR, RR, QRS, QT i odstępy QT skorygowane o częstość akcji serca (QTc) w badaniach elektrokardiograficznych (EKG). Podczas jakościowej oceny zapisu EKG nie obserwowano anomalii lub zmian jakościowych w rytmie serca. Nie stwierdzono związanego z kryzanlizumabem wpływu na częstość oddechów ani którykolwiek z ocenianych parametrów neurologicznych.

Nie przeprowadzono formalnych badań kryzanlizumabu pod kątem rakotwórczości, genotoksyczności i toksycznego wpływu na młode osobniki.

W 26-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym małpom cynomolgus podawano kryzanlizumab raz na 4 tygodnie w dawkach do 50 mg/kg (stanowiących co najmniej 13,5-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi, w oparciu o AUC u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową po podaniu dawki 5 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie). Nie stwierdzono działań niepożądanych kryzanlizumabu na narządy rozrodcze samców i samic.

W pogłębionym badaniu przed- i pourodzeniowego rozwoju małp cynomolgus ciężarne samice otrzymywały dożylnie kryzanlizumab raz na dwa tygodnie w okresie organogenezy, w dawkach wynoszących 10 i 50 mg/kg (stanowiących odpowiednio około 2,8 i 16-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi, w oparciu o AUC u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową po podaniu dawki 5 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie). Nie obserwowano toksycznych działań na matkę. Stwierdzono zwiększenie częstości utraty płodów (poronienia lub urodzenia martwe) po zastosowaniu obu dawek, a wzrost ten był większy w trzecim trymestrze ciąży. Przyczyna utraty płodów u małp nie jest znana, ale może wynikać z rozwoju przeciwciał przeciwciałekowych skierowanych przeciwko kryzanlizumabowi. Nie stwierdzono wpływu na wzrost i rozwój młodych w ciągu 6 miesięcy od urodzenia, który można byłoby przypisać kryzanlizumabowi.

Oznaczone stężenia kryzalizumabu w surowicy obserwowano u młodych osobników małp w 28. dniu po urodzeniu, co potwierdza, że kryzalizumab, tak jak inne przeciwciała IgG, przenika przez barierę łożyskową.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Cytrynian sodu (E331)
Kwas cytrynowy (E330)
Polisorbat 80 (E433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka

18 miesięcy

Rozcieńczony roztwór

Wykazano, że roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną, od rozpoczęcia przygotowywania rozcieńczonego roztworu do infuzji do zakończenia infuzji przez okres do 8 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C) oraz łącznie do 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony roztwór do infuzji należy natychmiast zużyć. W przeciwnym razie użytkownik ponosi odpowiedzialność za warunki i czas przechowywania roztworu, który nie powinien zazwyczaj przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C - 8°C, w tym 4,5 godziny w temperaturze pokojowej (do 25°C) od rozpoczęcia przygotowywania do zakończenia infuzji, chyba, że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w fiołce ze szkła typu I, z powlekanym korkiem z gumy chlorobutylowej przykrytym aluminiowym kapslem ze zdejmowanym plastikowym krążkiem, zawierającej 100 mg kryzalizumabu.

Opakowanie zawierające 1 fiołkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fiolki z produktem leczniczym Adakveo są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przygotowanie infuzji

Rozcieńczony roztwór do infuzji powinien być przygotowany przez osobę z fachowego personelu medycznego z użyciem techniki aseptycznej.

Całkowita dawka i wymagana objętość produktu leczniczego Adakveo zależą od masy ciała pacjenta; 5 mg kryzanlizumabu podaje się na kg masy ciała.

Objętość, jaką należy wykorzystać do przygotowania infuzji oblicza się według następującego równania:

$$\text{Objętość (ml)} = \frac{\text{Masa ciała pacjenta (kg)} \times \text{przepisana dawka}}{\text{Stężenie produktu Adakveo}} \frac{[5 \text{ mg/kg mc.}]}{[10 \text{ mg/ml}]}$$

1. Przygotować liczbę fiolek wymaganą do podania przepisanej dawki i umieścić je w temperaturze pokojowej (maksymalnie na 4 godziny). Na każde 10 ml produktu leczniczego Adakveo potrzebna jest jedna fiolka (patrz tabela niżej).

Masa ciała (kg)	Dawka (mg)	Objętość (ml)	Fiolki (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Obejrzeć fiolki.
 - Roztwór w fiolkach powinien być przezroczysty do opalizującego. Nie używać, jeśli w roztworze obecne są cząstki.
 - Roztwór powinien być bezbarwny lub może mieć lekki brązowawożółty odcień.
3. Pobrać objętość równą wymaganej objętości produktu Adakveo z worka infuzyjnego o pojemności 100 ml zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztwór dekstrozy, a następnie wyrzucić.
 - Nie obserwowano niezgodności pomiędzy rozcieńczonym roztworem produktu Adakveo a workami infuzyjnymi wykonanymi z polichlorku winylu (PCW), polietylenu (PE) i polipropylenu (PP).
4. Pobrać konieczną objętość produktu Adakveo z fiolek i wolno wstrzyknąć do wcześniej przygotowanego worka infuzyjnego.
 - Nie wolno mieszać lub jednocześnie podawać roztworu z innymi produktami leczniczymi przez tę samą linię do infuzji dożylnych.
 - Należy dopilnować, by objętość produktu Adakveo dodana do worka infuzyjnego mieściła się w zakresie od 10 ml do 96 ml, aby ostateczne stężenie uzyskane w worku infuzyjnym mieściło się w zakresie od 1 mg/ml do 9,6 mg/ml.
5. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie obracając worek infuzyjny. **NIE WSTRZĄSAĆ.**

Podanie

Rozcieńczony roztwór produktu Adakveo musi być podawany w infuzji dożylny przez jałowy, niepirogenny filtr o średnicy otworów 0,2 mikrona wbudowany w linię infuzyjną, a czas infuzji to

30 minut. Nie obserwowano niezgodności pomiędzy produktem leczniczym Adakveo a zestawami do infuzji wykonanymi z PCW, PCW pokrytego PE, poliuretanu oraz membranami wbudowanych filtrów wykonanymi z polieterosulfonu (PES), poliamidu (PA) lub polisulfonu (PSU).

Po podaniu produktu leczniczego Adakveo należy przepłukać linię infuzyjną co najmniej 25 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub 5% roztworu dekstrozy.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1476/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

28 października 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.