

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Adakveo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg krizanalizumabot tartalmaz milliliterenként a koncentrátum oldatos infúzióhoz.

100 mg krizanalizumabot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként.

A krizanalizumab monoklonális antitest, amelyet kínaihörcsög-petefészek- (*chinese hamster ovary*, CHO) sejtekben állítanak elő rekombináns DNS-technológiával.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum)

Színtelentől enyhén barnássárgáig terjedő színű folyadék, pH-ja 6, ozmolalitása pedig 300 mOsm/kg.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Adakveo recidiváló vazookkluzív krízisek (VOC) megelőzésére javallott sarlósejtes betegségben szenvedő, 16 éves vagy idősebb betegek számára. A gyógyszer alkalmazható hidroxikarbamid melletti kiegészítő kezelésként, illetve monoterápiában olyan betegeknél, akik számára a hidroxikarbammiddal történő kezelés nem megfelelő vagy nem elégséges.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a sarlósejtes betegség kezelésében jártas orvosoknak kell megkezdeniük.

#### Adagolás

##### Javasolt dózis

A krizanalizumab javasolt dózisa 5 mg/ttkg 30 perces intravénás infúzióban beadva a 0. héten, a 2. héten, utána pedig 4 hetenként.

A krizanalizumab önmagában vagy hidroxikarbammiddal együtt is alkalmazható.

##### Késve beadott vagy kimaradt dózisok

Ha egy adag kimaradt, amilyen hamar csak lehet, be kell adni a kezelést.

- Ha a krizanalizumab beadását a kimaradt adag utáni 2 héten belül pótolják, az adagolás az adott beteg eredeti kezelési ütemterve szerint folytatható.
- Ha a krizanalizumab beadását csak több mint 2 héttel a kimaradt adag után pótolják, a további adagokat a pótlástól számított 4 hetenként kell beadni.

### Az infúzióval összefüggő reakciók kezelése

Az 1. táblázat foglalja össze az infúzióval összefüggő reakciók kezelésére vonatkozó ajánlásokat (lásd még 4.4 és 4.8 pont).

#### **1. táblázat Ajánlások az infúzióval összefüggő reakciók kezelésére**

<b>A mellékhatás súlyossága</b>	<b>Kezelési ajánlás</b>
Infúzióval összefüggő enyhe (1. fokú) vagy közepesen súlyos (2. fokú) reakciók	Átmenetileg meg kell szakítani vagy lassítani kell az infúzió beadását. Tüneti kezelést* kell indítani. A későbbi infúziók esetében fontolóra kell venni premedikáció és/vagy lassabb beadási sebesség alkalmazását.
Infúzióval összefüggő súlyos ( $\geq 3$ . fokú) reakciók	Abba kell hagyni az Adakveo-kezelést. Tüneti kezelést* kell indítani.
* Pl. lázcsillapító, fájdalomcsillapító és/vagy antihisztamin. Kortikoszteroidokat elővigyázatossággal lehet alkalmazni a sarlósejtes betegségben szenvedőknél, leszámítva a klinikailag indokolt eseteket (például anaphylaxia kezelése).	

### Különleges betegcsoportok

#### Idősek

A krizanlizumabot nem vizsgálták időseknél. A dózis módosítása nem szükséges, ugyanis a krizanlizumab farmakokinetikáját felnőtteknél nem befolyásolja az életkor.

#### Vesekárosodás

Populációs farmakokinetikai (PK) eredmények alapján nincs szükség az adag módosítására enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekről túl kevés adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni erre a betegcsoportra vonatkozóan.

#### Májkárosodás

A krizanlizumab biztonságosságát és hatásosságát májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem igazolták. A krizanlizumab monoklonális antitest, amely katabolizmussal ürül (vagyis peptidekre és aminosavakra bomlik), és várhatóan nem szükséges megváltoztatni a dózisát májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

#### Gyermekek és serdülők

A krizanlizumab biztonságosságát és hatásosságát 6 hónaposnál idősebb és 16 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A krizanlizumabnak nincs releváns felhasználása 6 hónaposnál fiatalabb csecsemőknél a recidiváló vazookkluzív krízisek megelőzésének javallatában.

### Az alkalmazás módja

Beadás előtt az Adakveo-t 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os glükóz-oldattal kell hígítani.

A hígított oldatot steril, pirogénmentes 0,2 mikronos beépített szűrőn keresztül kell beadni intravénás infúzió formájában, 30 perc alatt. Nem szabad intravénás injekció vagy bolus formájában beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Kínaihőrcsőg-petefészek- (CHO) sejtekből előállított készítményekkel szembeni túlérzékenység.

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

#### Az infúzióval összefüggő reakciók

Klinikai vizsgálatokban az infúzióval összefüggő (az infúzió közben vagy az infúzió után 24 órán belül kialakuló) reakciókat figyeltek meg 3 olyan betegnél (2,7%), akiket 5 mg/ttkg krizanlizumabbal kezeltek (lásd 4.8 pont).

A forgalomba hozatalt követően beszámoltak az infúzióval összefüggő reakciók eseteiről, köztük súlyos fájdalom eseteiről, amelyek a beteg kiindulási állapotához képest máshol, eltérő súlyossággal és/vagy másféle jelleggel léptek fel és több esetben kórházi felvételt is szükségessé tettek. Ezen infúzióval összefüggő reakciók többsége az infúzió beadása alatt, illetve az első vagy a második infúzió befejezése utáni órák során lépett fel. Súlyos fájdalom eseteinek későbbi kialakulásáról is beszámoltak olyan betegeknek, akik korábban jól tolerálták a kapott infúziókat. Néhány betegnél további szövődmények is felléptek, például akut mellkasi szindróma és zsírembólia. Ezek különösen azokat érintették, akiket szteroidokkal kezeltek.

A betegeket monitorozni és tájékoztatni kell az infúzióval összefüggő reakció jeleivel és tüneteivel kapcsolatban, amelyek magukban foglalhatják a különböző testtájakon jelentkező fájdalmat, a fejfájást, a lázat, a hidegrázást, a hányingert, a hányást, a hasmenést, a fáradtságérzést, a szédülést, a viszketést, a csalánkiütést, az izzadást, a nehézlégzést és a zihálást (lásd 4.8 pont).

Infúzióval összefüggő súlyos reakció esetén abba kell hagyni a krizanlizumab alkalmazását és megfelelő kezelést kell kezdeni (lásd 4.2 pont).

Az infúzióval összefüggő enyhe vagy közepesen súlyos reakciók kezelésére vonatkozó ajánlásokat lásd a 4.2 pontban.

Kortikoszteroidokat csak elővigyázatossággal szabad alkalmazni a sarlósejtes betegségben szenvedőknél, leszámítva a klinikailag indokolt eseteket (például anaphylaxia kezelése).

#### Laborvizsgálatra kifejtett zavaró hatás: automatizált vérlemezkeszám-meghatározás

Klinikai vizsgálatokban az automatizált vérlemezkeszám-meghatározásra kifejtett zavaró hatást (a vérlemezkek aggregációját) figyeltek meg krizanlizumabbal kezelt betegeknek, különösen akkor, ha EDTA-t (etilén-diamin-tetraecetsavat) tartalmazó kémcsöveket alkalmaztak. Ennek következtében a vérlemezkeszám értékelhetetlenné válhat vagy a vizsgálat valótlánul alacsony értéket mutathat. Nincsen arra utaló bizonyíték, miszerint a krizanlizumab *in vivo* csökkentené a vérlemezkek számát a keringésben vagy az aggregációt elősegítő hatást fejtené ki.

A laborvizsgálatra kifejtett zavaró hatás mérséklése érdekében javasolt a vizsgálat minél hamarabbi (a vérvétel után 4 órán belüli) elvégzése, vagy citrátos kémcső használata. Szükség esetén perifériás vérkenetből is megbecsülhető a vérlemezkeszám.

## Ismert hatású segédanyagok

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A krizanlizumab és más gyógyszerek interakcióit nem vizsgálták célzott vizsgálatokban.

A monoklonális antitestek nem a citokróm P450 (CYP450) enzimek útján metabolizálódnak. Ezért a CYP450-szubsztrát, -inhibitor vagy -induktor gyógyszerek várhatóan nem befolyásolják a krizanlizumab farmakokinetikáját. Klinikai vizsgálatokban a betegeknél a hidroxikarbamid nem befolyásolta a krizanlizumab farmakokinetikáját.

A monoklonális antitestek metabolikus útvonalainak ismeretében nem várható, hogy ez a gyógyszer befolyásolná az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek expozícióját.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Az Adakveo terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletes adatok alapján a terhes nőknél alkalmazott krizanlizumab vetélést okozhat (lásd 5.3 pont). Az Adakveo alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

A terhes nőkre kifejtett hatások meghatározásának elősegítése céljából arra kérjük az egészségügyi szakembereket, hogy jelentsenek be minden terhességi esetet és a terhesség során bekövetkezett szövődményt (az utolsó menstruációs ciklus előtti 105. naptól kezdődően) a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez (lásd a betegájékoztatóban), így ugyanis ezek a betegek figyelemmel kísérhetőek a terhesség kimenetelét intenzíven monitorozó PRIM (*PR*egnancy *o*utcomes *I*ntensive *M*onitoring) program keretein belül. Továbbá a terhességgel kapcsolatos összes nemkívánatos eseményt be kell jelenteni az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a krizanlizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe az Adakveo alkalmazását követően. Nincsenek adatok a krizanlizumab anyatejjel táplált újszülöttekre/csecsemőkre vagy az anyatej termelésére gyakorolt hatásairól.

Számos gyógyszer, köztük antitestek is kiválasztódhatnak az anyatejbe, ezért az újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják az Adakveo-kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

### Termékenység

Nincsenek adatok az Adakveo emberi termékenységre gyakorolt hatásáról. A rendelkezésre álló nem klinikai adatok nem utalnak arra, hogy a krizanlizumab-kezelés hatással lenne a termékenységre (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Adakveo kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Krizanlizumab alkalmazását követően szédülés, kimerültség és aluszékonyság fordulhat elő.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban (a betegek  $\geq 10\%$ -ánál) jelentett nemkívánatos gyógyszerhatások az Adakveo 5 mg/ttkg csoportban az arthralgia, a hányinger, a hátfájás, a láz és a hasi fájdalom voltak. Ezek a mellékhatások, valamint a myalgia, a musculoskeletalis mellkasi fájdalom és a hasmenés infúzióval összefüggő reakció jelei vagy tünetei lehetnek, ha az infúzió beadása közben vagy az infúzió után 24 órán belül lépnek fel (lásd 4.4 pont). A pyrexia és az arthralgia esetében figyeltek meg súlyos eseményeket (mindkettőnél 0,9%-ban). Súlyos fájdalomról is beszámoltak az infúzióval összefüggő reakciók részeként, a forgalomba hozatalt követően.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat két vizsgálat: a SUSTAIN nevű kulcsfontosságú (pivotális) vizsgálat, valamint egy egykaros, nyílt elrendezésű farmakokinetikai/farmakodinámiás és biztonságossági vizsgálat összesített adataiból származó mellékhatásokat mutatja be. A krizanlizumab hidroxikarbamid kombinációban történő alkalmazása nem eredményezte a biztonságossági profil bármilyen lényeges megváltozását. A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások a 2. táblázatban is megtalálhatók.

Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakciókkal kezdve. Minden gyakorisági csoportban a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek felsorolásra. Továbbá az egyes mellékhatásokhoz rendelt gyakorisági kategóriák a következő besoroláson alapulnak: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg).

**2. táblázat A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő felügyelet során megfigyelt mellékhatások**

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Oropharyngealis fájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányinger, hasi fájdalom*
	Gyakori	Hasmenés, hányás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Viszketés*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Arthralgia, hátfájás
	Gyakori	Myalgia, musculoskeletalis mellkasi fájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Pyrexia
	Gyakori	Reakció az infúzió beadásának helyén*
	Nem ismert	Fájdalom <sup>#</sup>
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Infúzióval összefüggő reakció
<p>*A következő gyűjtőfogalmakba a felsorolt MedDRA preferált kifejezések tartoznak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hasi fájdalom: hasi fájdalom, felhasi fájdalom, gyomortáji fájdalom, hasi kellemetlen érzés, valamint hasi érzékenység</li> <li>- Viszketés: viszketés és vulvovaginalis viszketés</li> <li>- Reakció az infúzió beadásának helyén: extravasatio az infúzió beadásának helyén, fájdalom az infúzió beadásának helyén, valamint duzzanat az infúzió beadásának helyén</li> </ul> <p><sup>#</sup> Különböző testtájakon jelentkező fájdalom az infúzió beadása közben, vagy az infúzió beadását követő 24 órán belül (például potenciálisan az infúzióval összefüggő reakció). Ebbe beletartozik többek között a hasi fájdalom, az ízületi fájdalom, a hátfájás, a csontfájdalom, a mellkasi fájdalom, az általános testi fájdalom, a fejfájás, az izomgörcsök, a musculoskeletalis fájdalom, a myalgia és a végtagfájdalom. Lásd 4.4 pont.</p>		

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

Immunogenitás

A klinikai vizsgálatokban átmenetileg a kezelés indukálta krizanlizumab-ellenes antitesteket mutattak ki 1 betegnél (0,9%) abból a 111 betegből, akik 5 mg/ttkg Adakveo-t kaptak.

Nem találtak arra utaló bizonyítékot, hogy a krizanlizumab-ellenes antitestek kialakulása miatt megváltozott volna a gyógyszer farmakokinetikája vagy módosult volna a biztonságossági profilja.

Gyermekek és serdülők

A mellékhatások gyakorisága, jellege és súlyossága 16 és 17 éves betegeknél várhatóan megegyezik a felnőtteknél megfigyelttel. A krizanlizumab biztonságosságát 3 olyan betegnél értékelték, akik 18 évesnél fiatalabbak voltak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatokban nem számoltak be túladagolás eseteiről.

Feltételezett túladagolás esetén támogató intézkedéseket kell tenni és tüneti kezelést kell nyújtani.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterapiás csoport: Egyéb haematologiai anyagok, ATC kód: B06AX01

#### Hatásmechanizmus

A krizanlizumab szelektív IgG2-kappa humanizált monoklonális antitest (*monoclonal antibody*, mAb), amely nagy affinitással kapcsolódik a P-szelektinhez és megakadályozza, hogy interakcióba lépjen a ligandumával, köztük a P-szelektin glikoprotein ligand-1-gyel (PSGL-1). Ezen kívül a krizanlizumab képes szétválasztani a kialakult P-szelektin/PSGL-1 komplexet. A P-szelektin az aktivált endothel-sejteken és vérlemezkéken expresszált adhéziós molekula. A gyulladás során alapvető szerepet tölt be a leukocyták kezdeti toborzásában és a vérlemezkék aggregációjában az ér sérülésének helyén. A sarlósejtes betegséggel járó krónikus proinflammatorikus állapotban túlzott mértékben expresszálódik a P-szelektin, a keringő vérsejtek és az endothelium aktiválódnak, valamint hiperadhezívvé válnak. A P-szelektin mediálta multicelluláris adhézió kulcsfontosságú tényező az érelzáródás és a vazookkluzív krízisek (VOC) patogenezisében. Sarlósejtes betegségben szenvedő betegeknél a P-szelektin emelkedett szintje mutatható ki.

Az aktivált endothelium és vérlemezkék felületén lévő P-szelektin megkötésével bizonyítottan hatásosan gátolhatók az endothel-sejtek, vérlemezkék, vörösvértestek és leukocyták közötti interakciók, és ez megakadályozza az érelzáródás kialakulását.

#### Farmakodinámiás hatások

A klinikai vizsgálatokban a krizanlizumab 5 mg/ttkg adagjával végzett kezelés a P-szelektin dózisfüggő, azonnali és tartós gátlását eredményezte (*ex vivo* mérés alapján) sarlósejtes betegségben szenvedő betegeknél.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

A hidroxikarbamidral együtt vagy anélkül alkalmazott krizanlizumab hatásosságát a SUSTAIN nevű, kulcsfontosságú (pivotális), 52 hetes, véletlenszerű besorolásos, placebokontrollos, kettős vak, multicentrikus vizsgálatban tanulmányozták olyan sarlósejtes betegségben szenvedő betegeknél, akiknek a kórelőzményében vazookkluzív krízisek (VOC) szerepeltek.

Ebben a vizsgálatban azokat az eseményeket tekintették VOC-nek, amelyek egészségügyi vizitet eredményeztek, vagyis közéjük tartozott minden akut fájdalomepizód, amelynek kizárólag vazookkluzív esemény volt az oka, egészségügyi vizitet tett szükségessé és *per os* vagy parenterális opioidokkal, vagy pedig parenterális nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID-okkal) végzett kezelést igényelt. Definíció alapján az akut mellkasi szindrómát, a hepaticus sequestratiót, a splenicus sequestratiót és a priapismust is VOC-nek tekintették (amennyiben egészségügyi vizitet tett szükségessé).



Összesen 198 sarlósejtes betegségben szenvedő, 16–63 éves (a határértékeket is beleértve; átlagéletkor: 30,1±10,3 év), a sarlósejtes betegség bármilyen genotípusával (ezek a következők voltak: HbSS [71,2%], HbSC [16,2%], HbS-béta0-thalassaemia [6,1%], HbS-béta+-thalassaemia [5,1%] és egyebek [1,5%]) és az elmúlt 12 hónapban 2–10 VOC kórelőzményével érintett (a betegek 62,6%-ának volt 2–4, míg 37,4%-ának volt 5–10 VOC-je) beteg kapott 1:1:1 arányú véletlen besorolás alapján Adakveo 5 mg/ttkg-ot, Adakveo 2,5 mg/ttkg-ot vagy placebót. A betegek többsége (91,9%) fekete vagy afroamerikai volt. A betegek Adakveo-t kaptak hidroxikarbamid (62,1%) vagy anélkül (37,9%). A randomizálás rétegzését annak alapján végezték, hogy a betegek kaptak-e már hidroxikarbamidot (igen/nem), illetve hány VOC következett be náluk az elmúlt 12 hónapban (2–4, 5–10). A betegek alkalmazhattak gyógyszert a fájdalom csillapítására (azaz paracetamolt, NSAID-okat és opioidokat), valamint időnként – szükség esetén – kaphattak vérátömlesztést. Krónikus vérátömlesztési programban (profilaktikus célból végzett, előre eltervezett vérátömlesztés-sorozat) részt vevő betegek nem vehettek részt a vizsgálatban.

Az Adakveo 5 mg/ttkg dóziséval végzett kezelés eredményeként 45,3%-kal alacsonyabb lett a vazookkluzív krízisek egy évre vetített medián száma, mint placebo alkalmazásakor (Hodges–Lehmann, a medián abszolút különbség -1,01 placebóval összehasonlítva, 95%-os CI [-2,00, 0,00]), ami statisztikailag szignifikánsnak bizonyult ( $p = 0,010$ ). A szövődeményekkel nem járó vazookkluzív krízisek (bármely VOC a fenti definíció szerint, leszámítva az akut mellkasi szindrómát, a hepaticus sequestratiót, a splenicus sequestratiót vagy a priapismust) egy évre vetített medián száma 62,9%-kal, a kórházban töltött napok egy évre vetített medián száma pedig 41,8%-kal volt kisebb az Adakveo 5 mg/ttkg csoportban, mint a placebo csoportban. A vizsgálatban bekövetkező vazookkluzív kríziseket egy független felülvizsgáló testület értékelte.

A kulcsfontosságú (pivotális) SUSTAIN vizsgálat fő hatásossági kimeneteleit a 3. és a 4. táblázat foglalja össze.

### 3. táblázat A sarlósejtes betegségben szenvedők bevonásával végzett SUSTAIN klinikai vizsgálat eredményei

Esemény	Adakveo 5 mg/ttkg (N = 67) (standard medián)	Placebo (N = 65) (standard medián)	Változás a placebóhoz képest	Hodges– Lehmann medián különbség (95%-os CI)	p-érték (Wilcoxon-féle rangösszeg)
<b>Elsődleges végpont</b> VOC-k egy évre vetített medián száma	1,63	2,98	-45,3%	-1,01 (-2,00, 0,00)	0,010
<b>Másodlagos végpontok</b>					
Kórházban töltött napok egy évre vetített medián száma	4,00	6,87	-41,8%	0,00 (-4,36, 0,00)	0,450
Szövődmény nélküli VOC-k egy évre vetített száma	1,08	2,91	-62,9%	-1,00 (-1,98, 0,00)	-
Kizárólag az elsődleges (egészségügyi vizitet eredményező VOC-k egy évre vetített száma) és a fő másodlagos (kórházban töltött napok egy évre vetített száma) végpont statisztikai szignifikanciáját tesztelték formálisan a vizsgálati terv szerint.					

Az elsődleges hatékonysági elemzésben igazolt klinikai hatást számos kiegészítő elemzés támasztotta alá, köztük a vizsgáló általi értékeléseken végzett negatív binomiális regresszió, amely a placebo csoport kimenetelein alapuló konzervatív módszerrel kezelte a kezelés korai abbahagyása miatt hiányzó adatokat (relatív kockázat [*relative risk*, RR]=0,74, 95%-os CI=0,52, 1,06).

Az Adakveo 5 mg/ttkg csoportban a vazoookkluzív krízisek egy évre vetített számának klinikailag szignifikáns csökkenését figyelték meg fontos alcsoportokban (hidroxi-karbamid alkalmazása, 2-4 vagy 5-10 VOC a megelőző 12 hónapban, valamint HbSS vagy nem HbSS genotípus; lásd 4. táblázat).

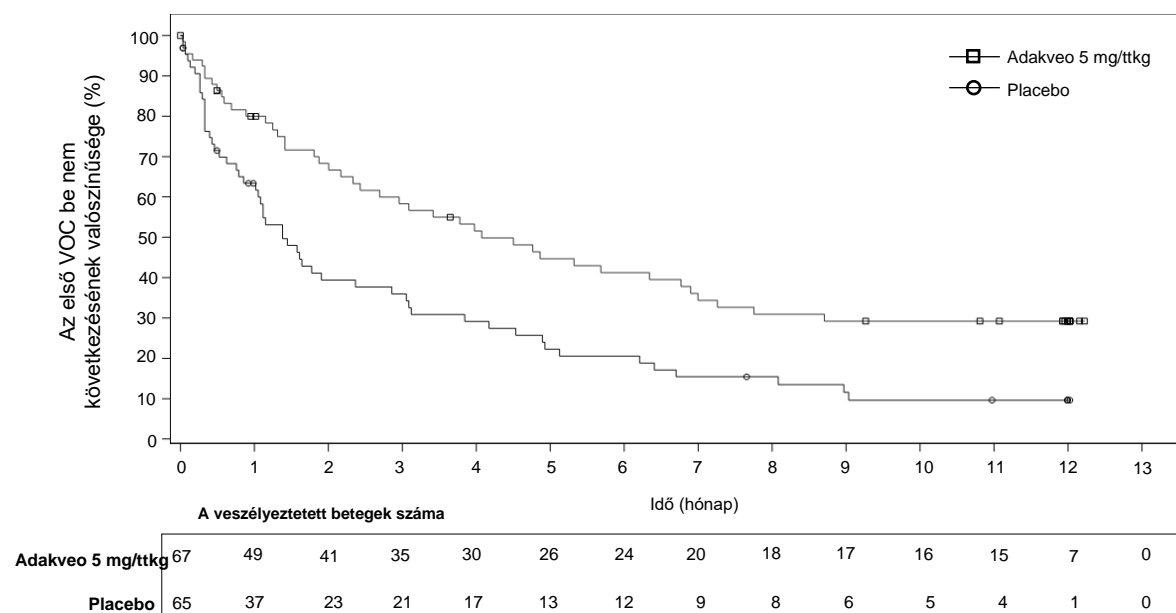
**4. táblázat VOC-k egy évre vetített száma a betegeknél – alcsoportok elemzése**

Alcsoport		Adakveo 5 mg/ttkg (N = 67) (standard medián)	Placebo (N = 65) (standard medián)	Változás a placebóhoz képest	Hodges–Lehmann medián különbség (95%-os CI)
Hidroxi-karbamid alkalmazása	Igen	n=42 2,43	n=40 3,58	-32,1%	-1,01 (-2,44, 0,00)
	Nem	n=25 1,00	n=25 2,00	-50,0%	-1,02 (-2,00, 0,00)
VOC-k száma az előző 12 hónapban	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)
A sarlósejtes betegség genotípusai, beleértve a HbSC-t	HbSS	n=47 1,97	n=47 3,01	-34,6%	-1,01 (-2,18, 0,00)
	Nem HbSS	n=20 0,99	n=18 2,00	-50,5%	-1,01 (-2,01, 0,00)

Megállapították, hogy a vizsgálatot teljesítő és VOC nélküli betegek aránya az Adakveo 5 mg/ttkg csoportban kétszeresére nőtt a placebocsoportéhoz képest (22% ill. 8%; esélyhányados [95%-os CI]: 3,57 [1,20, 10,63]). Hasonló különbséget figyelték meg a fontos alcsoportokban (hidroxi-karbamid alkalmazása, genotípus).

Ezen kívül az Adakveo 5 mg/ttkg-mal végzett kezelés mellett az első VOC-ig eltelt, Kaplan–Meier-becslés szerinti medián időtartam háromszor hosszabb volt, mint placebóval (4,07 ill. 1,38 hónap; relatív hazard (hazard ratio, HR) = 0,495, 95%-os CI: 0,331, 0,741) (1. ábra), a randomizálástól a második VOC-ig eltelt időtartam mediánja pedig kétszer hosszabb volt, mint placebóval (10,32 ill. 5,09 hónap; HR = 0,534, 95%-os CI: 0,329, 0,866).

**1. ábra Az első VOC-ig eltelt idő Kaplan–Meier-görbéje**



## Gyermekek és serdülők

A krizanlizumab hatásossága 16 és 17 éves betegeknél várhatóan megegyezik a felnőtteknél megfigyelttel. A 18 évesnél fiatalabb betegek közül három főt (2,7%) kezelték 5 mg/ttkg krizanlizumabbal klinikai vizsgálatokban.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Adakveo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően sarlósejtes betegségben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A krizanlizumab maximális szérumkoncentrációjának kialakulásához szükséges idő ( $t_{max}$ ) mediánja 1,92 óra volt dinamikus egyensúlyi állapotban, miután 5 mg/ttkg dózist adtak be intravénásan 30 perc alatt sarlósejtes betegségben szenvedő betegeknél.

### Eloszlás

A krizanlizumab az endogén humán antitestekére jellemző módon oszlik el a vascularis és extracellularis terekben. Az eloszlási térfogat ( $V_z$ ) 4,26 liter volt a krizanlizumab egyszeri 5 mg/ttkg intravénás infúzióját követően egészséges önkénteseknél.

### Biotranszformáció

Az antitesteket elsősorban proteolysis útján eliminálják a májban található lizoszomális enzimek, melyek kis peptidre és aminosavakra bontják azokat.

### Elimináció

Egészséges önkénteseknél a terminális eliminációs felezési idő ( $t_{1/2}$ ) mediánja 10,6 nap volt, az átlagos clearance 11,7 ml/óra volt a krizanlizumab 5 mg/ttkg adagolási szintje mellett. Sarlósejtes betegségben szenvedő betegeknél az eliminációs  $t_{1/2}$  átlaga az adagolási intervallumban 11,2 nap volt.

### Linearitás/nem-linearitás

A krizanlizumab-expozíció (átlag  $C_{max}$ ,  $AUC_{last}$  vagy  $AUC_{inf}$ ) nem lineárisan nőtt a 0,2–8 mg/ttkg dózistartományban egészséges önkénteseknél.

### Különleges betegcsoportok

#### Vesekárosodás

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben, amelyet 35 és 202 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup> közötti eGFR-értékű betegek bevonásával végeztek, nem észleltek klinikailag jelentős eltéréseket a krizanlizumab farmakokinetikájában enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a normális veseműködésű betegekhez képest. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekről túl kevés adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni erre a betegcsoportra vonatkozóan (lásd 4.2 pont).

### Májkárosodás

A krizanlizumab biztonságosságát és hatásosságát májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem igazolták. A krizanlizumab monoklonális antitest, amely katabolizmussal ürül (vagyis peptidekre és aminosavakra bomlik), és várhatóan nem szükséges megváltoztatni a dózisát májkárosodásban szenvedő betegeknél.

### Gyermekek és serdülők

A farmakokinetikát nem vizsgálták 16 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, szöveti keresztreaktivitási és ismételt adagolású dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A 26 hetes ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatban jávai makákók jól tolerálták a 4 hetenként egyszeri 50 mg/ttkg dózissal terjedő adagolási szinteken alkalmazott krizanlizumabot (ez legalább 13,5-szerese a humán klinikai expozíciónak a sarlósejtes betegségben szenvedő betegeknél négyhetente egyszeri 5 mg/ttkg dózis után kialakuló AUC alapján). Egyetlen vizsgált végpontban sem észleltek a krizanlizumabbal összefüggő elsődleges jelenséget. 50 mg/ttkg alkalmazásakor minimálistól közepesen súlyosig terjedő érgyulladás észleltek több szövetben is a 10 állat közül 2-nél, amelyet antigén-antitest-komplex reakciónak (főemlős anti-humán antitest) véltek. Egy haláleset következett be annak tulajdoníthatóan, hogy a kísérleti állat gyomortartalmát aspirált egy hatóanyag elleni antitesttől függő túlérzékenység mediálta reakciót követően, amely az infúzió beadása során lépett fel.

A krizanlizumab jávai makákók hemodinamikai és elektrokardiográfiás paramétereire kifejtett farmakológiai hatásait egy 26 hetes ismételt adagolású toxikológiai vizsgálatban tanulmányozták. A légzésszámot és neurológiai paramétereket is értékelték. Nem figyeltek meg a krizanlizumabbal összefüggő hatásokat az artériás vérnyomást vagy a szívfrekvenciát, a PR-, RR-, QRS-, QT- és szívfrekvenciával korrigált QT- (QTc) intervallumokat illetően az elektrokardiogramokon (EKG). A kvalitatív EKG-vizsgálat során nem észleltek sem szívritmuseltéréseket, sem kvalitatív elváltozásokat. Nem fordultak elő a krizanlizumabbal összefüggő hatások sem a légzésszámot, sem bármely vizsgált neurológiai paramétert illetően.

A krizanlizumabbal nem végeztek formális karcinogenitási, genotoxicitási és fiatalkori toxicitási vizsgálatokat.

Egy 26 hetes ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatban jávai makákóknak adtak be krizanlizumabot 4 hetenként 50 mg/ttkg dózissal terjedő adagokban (ez legalább 13,5-szerese a humán klinikai expozíciónak a sarlósejtes betegségben szenvedő betegeknél négyhetente egyszeri 5 mg/ttkg dózis után kialakuló AUC alapján). A krizanlizumab nem fejtett ki nemkívánatos hatásokat a hím és a nőstény szaporítószervekre sem.

Egy jávai makákókkal végzett kiterjesztett, a pre- és postnatalis fejlődést értékelő vizsgálatban vemhes állatok intravénás krizanlizumabot kaptak két hetente egy alkalommal az organogenesis időszakában, 10 és 50 mg/ttkg adagokban (ezek körülbelül 2,8-, illetve 16-szorosai a humán klinikai expozíciónak a sarlósejtes betegségben szenvedő betegeknél négyhetente egyszeri 5 mg/ttkg dózis után kialakuló AUC alapján). Nem figyeltek meg anyai toxicitást. A magzati veszteség (vetélés vagy halva születés) mindkét dózis mellett megemelkedett, és ez magasabb volt a harmadik trimeszterben. A majmokban bekövetkezett magzati veszteségek oka nem ismert, azonban lehetséges, hogy a krizanlizumab elleni antitestek kialakulása idézi elő. A szülés utáni 6 hónap során nem mutatkozott olyan, az utód növekedését és fejlődését érintő hatás, amelyet a krizanlizumabnak lehetne tulajdonítani.

A krizanlizumab mérhető szérumkoncentrációját mutatták ki újszülött majmokban a születés utáni 28. napon, ami megerősítette, hogy a krizanlizumab – az egyéb IgG antitestekhez hasonlóan – átjut a méhlepényen.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

szacharóz  
nátrium-citrát (E331)  
citromsav (E330)  
poliszorbát 80 (E433)  
injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan injekciós üveg

2 év

Hígított oldat

A készítmény felbontás utáni kémiai és fizikai stabilitása (a hígított oldatos infúzió készítésének megkezdésétől az infúzió beadásának végéig) szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) legfeljebb 8 óráig, 2 °C – 8 °C-on pedig legfeljebb 24 óráig igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal a készítményt, a felbontás és a beadás közötti tárolás időtartamáért és körülményeiért a felhasználó felelős. Ez az időtartam normál esetben nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2 °C – 8 °C-on, beleértve 4,5 órát szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) az infúzió készítésének megkezdésétől a beadás végéig, kivéve ha a hígítás kontrollált, validáltan aseptikus körülmények között történt.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti dobozban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

10 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz I-es típusú üvegből készült, 100 ml krizanlizumabot tartalmazó injekciós üvegben, bevonattal ellátott klórbutil gumidugóval, amelyet műanyag lepattintható lemezzel ellátott alumínium kupak zár le.

A csomag 1 db injekciós üveget tartalmaz.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Adakveo injekciós üvegek kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgálnak.

### Az infúzió elkészítése

A hígított oldatos infúziót egészségügyi szakembernek kell elkészítenie aseptikus technikák alkalmazásával.

Az Adakveo összdózisa és szükséges térfogata a beteg testtömegétől függ; 5 mg krizanlizumabot kell beadni testtömegkilogrammonként.

Az infúzió elkészítéséhez szükséges térfogat a következő egyenlettel számolható ki:

$$\text{Térfogat (ml)} = \frac{\text{A beteg testtömege (kg)} \times \text{rendelt dózis}}{\text{Az Adakveo koncentrációja}} \quad \frac{[5 \text{ mg/ttkg}]}{[10 \text{ mg/ml}]}$$

1. Szerezze be az előírt dózis beadásához szükséges számú injekciós üveget, majd hagyja, hogy szobahőmérsékletre melegedjenek (legfeljebb 4 óra alatt). Az Adakveo minden 10 ml-éhez egy injekciós üvegre van szükség.

Testtömeg (kg)	Dózis (mg)	Térfogat (ml)	Injekciós üvegek (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Szemrevételezéssel ellenőrizze az injekciós üvegeket.
  - Az injekciós üvegekben tiszta vagy opálos oldatnak kell lennie. Ne használja fel az oldatot, ha szemcsék vannak benne.
  - Az oldatnak színtelennek, esetleg enyhén barnássárga árnyalatúnak kell lennie.
3. Vegyen ki az Adakveo szükséges térfogatával megegyező térfogatot egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 5%-os glükóz-oldatot tartalmazó 100 ml-es infúziós zsákból, majd dobja ki a kivett mennyiséget.
  - Nem észleltek inkompatibilitásokat a hígított Adakveo oldat és polivinil-klorid (PVC), polietilén (PE) vagy polipropilén (PP) anyagú infúziós zsákok között.
4. Vegye ki az Adakveo szükséges mennyiségét az injekciós üvegekből, majd lassan fecskendezze be az előkészített infúziós zsákba.
  - Az oldat nem keverhető és nem adható be más gyógyszerekkel egyidejűleg ugyanazon az intravénás szereléken.
  - Az infúziós zsákhoz hozzáadott Adakveo térfogata a 10 ml és 96 ml közötti tartományban legyen, hogy az infúziós zsákban lévő oldat végleges koncentrációja 1 mg/ml és 9,6 mg/ml közé essen.
5. Keverje össze a hígított oldatot úgy, hogy óvatosan megfordítja az infúziós zsákot. **NE RÁZZA FEL!**

## Alkalmazás

Az Adakveo hígított oldatát steril, pirogénmentes 0,2 mikronos beépített szűrőn keresztül kell beadni intravénás infúzió formájában, 30 perc alatt. Nem észleltek inkompatibilitást az Adakveo és a PVC, PE-bevonatos PVC vagy poliuretán anyagú infúziós szerelvények, valamint a poliéter-szulfon (PES), poliamid (PA) vagy polyszulfon (PSU) beépített szűrőmembránok között.

Az Adakveo beadása után öblítse át a szerelvényt legalább 25 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os glükóz-oldattal.

## Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1476/001

## **9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. október 28.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. augusztus 12.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)  
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK  
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK  
TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS  
KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES  
FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA  
ÉRDEKÉBEN**



**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Novartis Pharma AG  
Lichtstrasse 35  
4056 Bazel  
Svájc

A gyártási tételek végfelfeledítéséért felelős gyártó(k) neve és címe

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Németország

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

**C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

**D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE  
VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES  
FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN**

Miután a forgalombahozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárat napja</b>
A krizanlizumab hatásosságának és biztonságosságának további tanulmányozása érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania egy III. fázisú vizsgálat, a CSEG101A2301 elsődleges elemzésének eredményeit. Ebben a vizsgálatban a krizanlizumabot hidroxikarbamidral, illetve anélkül alkalmazzák vazookkluzív krízisekkel érintett serdülő és felnőtt, sarlósejtes betegségben szenvedő betegeknél	A klinikai vizsgálati jelentés elsődleges elemzése: 2025. december
A krizanlizumab farmakokinetikájának, farmakodinámiájának és biztonságosságának további tanulmányozása érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania egy II. fázisú vizsgálat, a CSEG101A2202 végleges eredményeit. Ebben a vizsgálatban a krizanlizumabot hidroxikarbamidral, illetve anélkül alkalmazzák vazookkluzív krízissel érintett, sarlósejtes betegségben szenvedő betegeknél	Klinikai vizsgálati jelentés: 2025. december

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Adakveo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
krizanlizumab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg krizanlizumabot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: szacharóz, nátrium-citrát (E331), citromsav (E330), poliszorbát 80 (E433) és injekcióhoz való víz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg  
100 mg/10 ml

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás utáni intravénás alkalmazásra.  
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti dobozban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1476/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC

SN

NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Adakveo 10 mg/ml steril koncentrátum  
krizanlizumab  
i.v.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

100 mg/10 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## Betegájékoztató: Információk a beteg számára

### Adakveo 10 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz krizanlizumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Adakveo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Adakveo alkalmazása előtt
3. Hogyan fogják Önnél alkalmazni az Adakveo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Adakveo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az Adakveo és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

##### **Mi az Adakveo?**

Az Adakveo hatóanyaga a krizanlizumab, amely a monoklonális antitesteknek („mab”-oknak) nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

##### **Milyen esetben alkalmazzák az Adakveo-t?**

Az Adakveo a kiújuló fájdalmas krízisek megelőzésére szolgál 16 éves és idősebb, sarlósejtes betegségben szenvedő betegeknél. Az Adakveo-t hidroxikarbamidval kombinációban adhatják, azonban önmagában is alkalmazható.

A sarlósejtes betegség egy örökletes betegség, amely a vért érinti. Ebben az állapotban a vörösvértestek sarló alakúvá válnak és nehezen tudnak áthaladni a kis véreken. Továbbá sarlósejtes betegségben a fennálló idült gyulladás miatt károsodnak és tapadóssá válnak az erek. Ennek következtében a vörösvértestek hozzátapadnak az erek falához, emiatt időnként heveny fájdalomepizódok, valamint szervi károsodás lép fel.

##### **Hogyan hat az Adakveo?**

Sarlósejtes betegség szenvedő betegeknél magasabb a P-szelektin nevű fehérje szintje. Az Adakveo megkötö a P-szelektint. Ez megakadályozza, hogy a vörösvértestek hozzátapadjanak az érfalhoz, így megelőzhető a fájdalmas krízisek.

Amennyiben kérdései merülnek fel arra vonatkozóan, hogy az Adakveo hogyan fejti ki hatását vagy hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérjük, forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

## **2. Tudnivalók az Adakveo alkalmazása előtt**

### **Nem szabad Adakveo-t beadni Önnek:**

- ha allergiás a krizanlizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

#### **Az infúzióval összefüggő reakciók**

Az ilyen típusú gyógyszereket (úgynevezett monoklonális antitesteket) közvetlenül egy vénába (intravénásan) adják be, infúzió formájában. A szervezetbe adva ezek a gyógyszerek nemkívánatos reakciókat (mellékhatásokat) okozhatnak. Ilyen reakciók az infúzió beadása közben vagy az infúzió beadása utáni 24 óra során fordulhatnak elő.

**Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a következő tünetek bármelyikét tapasztalja az infúzió beadása közben vagy az infúzió beadása utáni 24 óra során, ezek ugyanis infúzióval összefüggő reakció jelei lehetnek:**

- Különböző testtájakon jelentkező fájdalom, fejfájás, láz, hideglelés vagy reszketés, hányinger, hányás, hasmenés, fáradtság, szédülés, viszketés, csalánkiütés, verejtékezés, légszomj vagy sípoló légzés. Lásd még: 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember rendszeresen ellenőrzi, nem alakulnak-e ki Önél ilyen, infúzióval összefüggő reakciókra utaló jelek és tünetek.

Ha infúzióval kapcsolatos reakciót észlel, lehetséges, hogy az Adakveo infúziót le kell állítani vagy lassabban kell beadni. Előfordulhat, hogy további gyógyszereket is kap az infúzióval összefüggő reakció tüneteinek kezelésére. Lehetséges, hogy a következő Adakveo infúzióit lassabban és/vagy olyan gyógyszerekkel együtt kell beadni, amelyek mérsékelik az infúzióval összefüggő reakciók kockázatát.

#### **Vérvizsgálatok az Adakveo-kezelés ideje alatt**

Ha bármilyen vérvizsgálatot kell végezni Önél, szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, hogy Adakveo-val kezelik. Ez azért fontos, mert ez a kezelés megzavarhatja a vérelemezkek megszámlálására végzett laborvizsgálatok egyikét.

#### **Gyermekek és serdülők**

Az Adakveo nem alkalmazható gyermekeknél vagy 16 évesnél fiatalabb serdülőknél.

#### **Egyéb gyógyszerek és az Adakveo**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

#### **Terhesség és szoptatás**

Az Adakveo-t még nem vizsgálták terhes nőknél, emiatt korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a gyógyszer biztonságosságáról terhes nőknél.

Ha Ön terhes, illetve teherbe tudna esni és nem alkalmaz fogamzásgátlást, nem javasolt az Adakveo alkalmazása.

Nem ismert, hogy az Adakveo vagy egyes összetevői bejutnak-e az anyatejbe.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa megbeszéli Önrel az Adakveo terhesség vagy szoptatás alatti alkalmazásának lehetséges kockázatait.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Adakveo kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha fáradtságot, aluszékonyságot vagy szédülést tapasztal, addig ne vezessen vagy kezeljen gépeket, amíg jobban nem érzi magát.

### **Az Adakveo nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **3. Hogyan fogják Önnél alkalmazni az Adakveo-t?**

Az Adakveo-t egy orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberek egyike adja be Önnek.

Amennyiben kérdései merülnek fel az Adakveo beadására vonatkozóan, kérjük, forduljon az infúziót beadó orvoshoz vagy egészségügyi szakemberhez.

Kezelőorvosa elmondja Önnek, mikor kerül sor az infúziókra és a követő vizitekre.

#### **Mennyi Adakveo-t adnak be Önnek?**

Az ajánlott adag 5 mg testtömegkilogrammonként. Az első infúziót a 0. héten adják be Önnek, a másodikat pedig két héttel később (a 2. héten). Utána 4 hetenként fog infúziót kapni.

#### **Hogyan adják be az infúziót?**

Az Adakveo-t közvetlenül egy vénába (intravénásan) adják be, 30 percig tartó infúzió formájában.

Az Adakveo önmagában vagy hidroxikarbamidral együtt is alkalmazható.

#### **Meddig tart az Adakveo-kezelés?**

Beszélje meg kezelőorvosával, hogy mennyi ideig kell kezelést kapnia. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az állapotát, hogy ellenőrizze, a kívánt hatást fejti-e ki a kezelés.

#### **Ha kimaradt egy Adakveo infúzió**

Nagyon fontos, hogy mindegyik infúziót adják be Önnek. Ha kimaradt egy esedékes infúzió, a lehető leghamarabb egyeztessen új időpontot a kezelőorvosával.

#### **Ha idő előtt abbahagyja az Adakveo-kezelést**

Csak akkor hagyja abba az Adakveo-kezelést, ha kezelőorvosa szerint ez már lehetséges.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek**

**Azonnal szójjon az infúziót beadó orvosnak vagy egészségügyi szakembernek**, ha a következő tünetek bármelyike alakul ki Önnél az infúzió beadása közben, vagy az infúzió beadását követő 24 órán belül:

- különböző testtájakon jelentkező fájdalom, fejfájás, láz, hideglelés vagy reszketés, hányinger, hányás, hasmenés, fáradtság, szédülés, viszketés, csalánkiütés, verejtékezés, légszomj vagy sípoló légzés.

Ezek az infúzióval összefüggő reakció jelei lehetnek, amely egy gyakori mellékhatás (vagyis 10 ember közül legfeljebb 1 főt érinthet).

### **További lehetséges mellékhatások**

A további lehetséges mellékhatások közé az alább felsoroltak tartoznak. Amennyiben ezek a mellékhatások súlyossá válnak, szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

### **Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)**

- ízületi fájdalom (artralgia);
- hányinger;
- hátfájás;
- láz;
- alhasi vagy gyomortáji fájdalom, hasi érzékenység és hasi kellemetlen érzet.

### **Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- hasmenés;
- viszketés (beleértve a hüvelyi-szeméremtesti viszketést);
- hányás;
- izomfájdalom (mialgia);
- fájdalom a mellkasi izmokban vagy csontokban (muszkuloszkeletális mellkasi fájdalom);
- torokfájás (orofaringeális fájdalom);
- kivörösödés, vagy duzzanat és fájdalom az infúzió beadási helyén.

### **Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg)**

- különböző testtájakon jelentkező, bármilyen erősségű (enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos) fájdalom az infúzió beadása közben vagy az infúzió utáni 24 órán belül, ami infúzióval összefüggő reakció jele lehet.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Adakveo-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti dobozban tárolandó. Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Az infúziós oldatot azonnal fel kell használni hígítás után.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz az Adakveo?

- A készítmény hatóanyaga a krizanlizumab. Minden 10 ml-es injekciós üveg 100 mg krizanlizumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: szacharóz, nátrium-citrát (E331), citromsav (E330), poliszorbát 80 (E433) és injekcióhoz való víz.

### Milyen az Adakveo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Adakveo koncentrátum oldatos infúzióhoz színtelentől enyhén barnássárgáig terjedő színű folyadék.

Az Adakveo 1 injekciós üveget tartalmazó csomagolásban érhető el.

### A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

### Gyártó

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **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

#### **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

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információt az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## **Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

Az Adakveo injekciós üvegek kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgálnak.

### Az infúzió elkészítése

A hígított oldatos infúziót egészségügyi szakembernek kell elkészítenie aseptikus technikák alkalmazásával.

Az Adakveo összdózisa és szükséges térfogata a beteg testtömegétől függ; 5 mg krizanlizumabot kell beadni testtömegkilogrammonként.

Az infúzió elkészítéséhez szükséges térfogat a következő egyenlettel számolható ki:

$$\text{Térfogat (ml)} = \frac{\text{A beteg testtömege (kg)} \times \text{rendelt dózis}}{\text{Az Adakveo koncentrációja}} \quad \begin{matrix} [5 \text{ mg/ttkg}] \\ [10 \text{ mg/ml}] \end{matrix}$$

1. Szerezze be az előírt dózis beadásához szükséges számú injekciós üveget, majd hagyja, hogy szobahőmérsékletre melegedjenek (legfeljebb 4 óra alatt). Az Adakveo minden 10 ml-éhez egy injekciós üvegre van szükség.

<b>Testtömeg (kg)</b>	<b>Dózis (mg)</b>	<b>Térfogat (ml)</b>	<b>Injekciós üvegek (n)</b>
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Szemrevételezéssel ellenőrizze az injekciós üvegeket.
  - Az injekciós üvegekben tiszta vagy opálos oldatnak kell lennie. Ne használja fel az oldatot, ha szemcsék vannak benne.
  - Az oldatnak színtelennek, esetleg enyhén barnássárga árnyalatúnak kell lennie.
3. Vegyen ki az Adakveo szükséges térfogatával megegyező térfogatot egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 5%-os glükóz-oldatot tartalmazó 100 ml-es infúziós zsákból, majd dobja ki a kivett mennyiséget.
  - Nem észleltek inkompatibilitásokat a hígított Adakveo oldat és polivinil-klorid (PVC), polietilén (PE) vagy polipropilén (PP) anyagú infúziós zsákok között.
4. Vegye ki az Adakveo szükséges mennyiségét az injekciós üvegekből, majd lassan fecskendezze be az előkészített infúziós zsákba.
  - Az oldat nem keverhető és nem adható be más gyógyszerekkel egyidejűleg ugyanazon az intravénás szereléken.
  - Az infúziós zsákhoz hozzáadott Adakveo térfogata a 10 ml és 96 ml közötti tartományban legyen, hogy az infúziós zsákban lévő oldat végleges koncentrációja 1 mg/ml és 9,6 mg/ml közé essen.
5. Keverje össze a hígított oldatot úgy, hogy óvatosan megfordítja az infúziós zsákot. **NE RÁZZA FEL!**

### A hígított oldat tárolása

A készítmény felbontás utáni kémiai és fizikai stabilitása (a hígított oldatos infúzió készítésének megkezdésétől az infúzió beadásának végéig) szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) legfeljebb 8 óráig, 2 °C – 8 °C-on pedig legfeljebb 24 óráig igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a hígított oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal a készítményt, a felbontás és a beadás közötti tárolás időtartamáért és körülményeiért a felhasználó felelős. Ez az időtartam normál esetben nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2 °C – 8 °C-on, beleértve 4,5 órát szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) az infúzió készítésének megkezdésétől a beadás végéig, kivéve ha a hígítás kontrollált, validáltan aseptikus körülmények között történt.

### Alkalmazás

Az Adakveo hígított oldatát steril, pirogénmentes 0,2 mikronos beépített szűrőn keresztül kell beadni intravénás infúzió formájában, 30 perc alatt. Nem észleltek inkompatibilitást az Adakveo és a PVC, PE-bevonatos PVC vagy poliuretán anyagú infúziós szerelések, valamint a poliéter-szulfon (PES), poliamid (PA) vagy poliszulfon (PSU) beépített szűrőmembránok között.

Az Adakveo beadása után öblítse át a szerelést legalább 25 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 5%-os glükóz-oldattal.

### Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.