

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

A koncentrátum oldatos infúzióhoz 10 mg krizanlizumabot tartalmaz milliliterenként.

100 mg krizanlizumabot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként.

A krizanlizumab 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

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

A krizanlizumab önmagában vagy hidroxikarbammiddal együtt is alkalmazható.

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

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

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 dózist 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 után 24 órán belül kialakuló) reakciókat figyeltek meg 2 olyan betegnél (1,8%), akiket 5 mg/ttkg krizanlizumabbal kezeltek. Folyamatosan ellenőrizni kell, hogy nem alakulnak-e ki a betegeknél az infúzióval összefüggő reakciók jelei és tünetei, melyek a következők lehetnek: láz, hidegrázás, hányinger, hányás, kimerültség, szédülés, viszketés, csalánkiütés, izzadás, légszomj vagy sípoló légzés. Súlyos reakció esetén abba kell hagyni a krizanlizumab alkalmazását és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Laborvizsgálatra kifejtett zavaró hatás: automatizált vérlemezkeszám-meghatározás

Klinikai vizsgálatokban az automatizált vérlemezkeszám-meghatározásra kifejtett zavaró hatást (a vérlemezkek aggregációját) figyeltek meg krizanlizumabbal kezelt betegeknél, különösen akkor, ha EDTA-t (etilén-diamin-tetraecetsavat) tartalmazó kémcsöveket alkalmaztak. Ennek következtében a vérlemezkeszám értékelhetetlenné válhat vagy a vizsgálat valószínűleg 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 forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez (lásd a betegtájékoztatóban), így ugyanis ezek a betegek figyelemmel kísérhetőek a terhesség kimenetelét intenzíven monitorozó PRIM (*P*regnancy *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 pyrexia és a hasi fájdalom voltak. A pyrexia és az arthralgia esetében figyeltek meg súlyos eseményeket (mindkettőnél 0,9%-ban).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. 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 hidroxikarbamidokkal kombinációban történő alkalmazása nem eredményezte a biztonságossági profil bármilyen lényeges megváltozását.

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 ($< 1/10\ 000$).

1. táblázat A klinikai vizsgálatokban 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*
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"> - Hasi fájdalom: hasi fájdalom, felhasi fájdalom, gyomortáji fájdalom, hasi kellemetlen érzés, valamint hasi érzékenység - Viszketés: viszketés és vulvovaginalis viszketés - Reakció az infúzió beadásának helyén: extravasatio az infúzió beadásának helyén, fájdalom az infúzió beadásának helyén, valamint duzzanat az infúzió beadásának helyén 		

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 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatokban nem számoltak be túlادagolás eseteiről.

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás 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 vörösvérsejtek és az endothelium aktiválódnak, valamint hiperadhezív 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 hidroxikarbamidokkal 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 hidroxikarbamidokkal (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 2. és a 3. táblázat foglalja össze.

2. 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)
Elsődleges végpont VOC-k egy évre vetített medián száma	1,63	2,98	-45,3%	-1,01 (-2,00, 0,00)	0,010
Másodlagos végpontok					
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 vazookkluzív 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 3. táblázat).

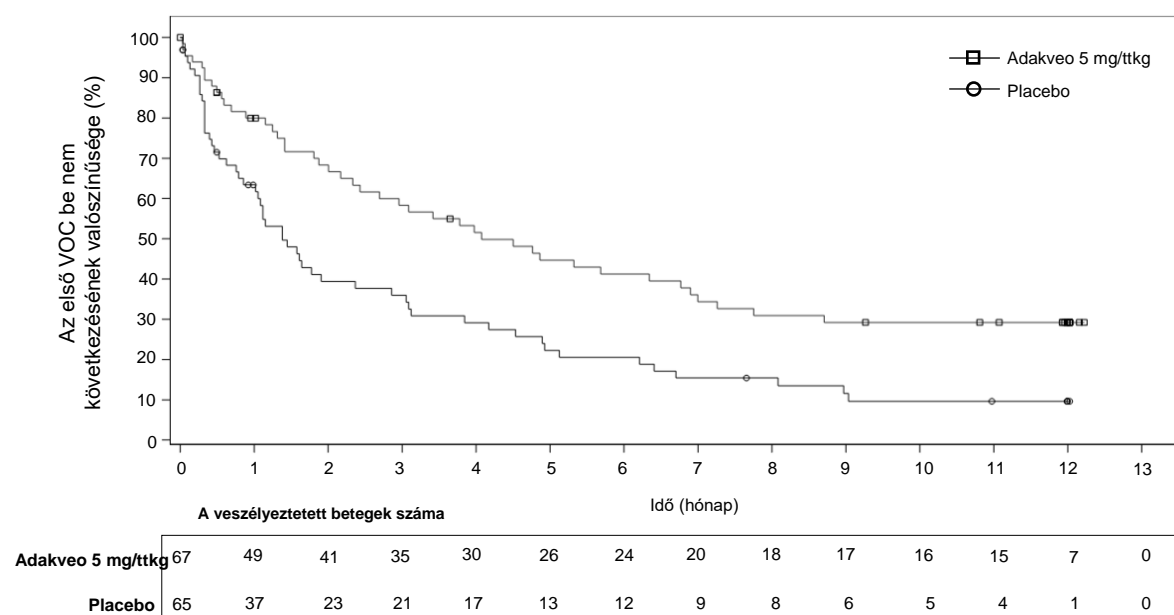
3. táblázat VOC-k egy évre vetített száma a betegeknél – alcsoportok elemzései

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 figyeltek 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 peptidekre 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 7,5 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 m² 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-szorosa 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 (vetelés vagy halva születés) mindkét dózis mellett megemelkedett, és ez magasabb volt a harmadik trimeszterben. A majmoknál 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 majmoknál 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

18 hónap

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 aszeptikus 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 aszeptikus 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:

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

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 zsákokat. **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 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.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1476/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel 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 FORGALOMBA HOZATALI 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 FORGALOMBA
HOZATALI 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 végfelszabadításáért 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 FORGALOMBA HOZATALI 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 forgalomba hozatali 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 forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali 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 FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN**

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikkének (4) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A krizanlizumab hatásosságának és biztonságosságának további tanulmányozása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania egy III. fázisú vizsgálat, a CSEG101A2301 elsődleges elemzésének eredményeit. Ebben a vizsgálatban a krizanlizumabot hidroxikarbamid, 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 forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania egy II. fázisú vizsgálat, a CSEG101A2202 végleges eredményeit. Ebben a vizsgálatban a krizanlizumabot hidroxikarbamid, 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 FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI 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 hidroxikarbamidokkal 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 betegségben szenvedő betegeknél magasabb a P-szelektin nevű fehérje szintje. Az Adakveo megkötöti a P-szelektint. Ez megakadályozza, hogy a vörösvértestek hozzátapadjanak az érfalhoz, így megelőzhetőek 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 utáni 24 óra során fordulhatnak elő.

Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a következő tünetek bármelyikét tapasztalja, ezek ugyanis infúzióval összefüggő reakció jelei lehetnek:

- láz, hideglelés, reszketés, hányinger, hányás, fáradtság, szédülés, fájdalom az infúziós tű beszúrásának helyén, hólyagok, viszketés, légszomj vagy sípoló légzés. Lásd még: 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”.

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

Vérvizsgálatok az Adakveo-kezelés ideje alatt

Ha bármilyen vérvizsgálatot kell végezni Önnél, 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 Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel 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 hidroxikarbamidokkal 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 szóljon az infúziót beadó orvosnak vagy egészségügyi szakembernek, ha a következők bármelyike alakul ki Önnél:

- láz, hideglelés, reszketés, hányinger, hányás, fáradtság, szédülés, fájdalom az infúziós tű beszúrásának helyén, hólyagok, viszketés, 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.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban 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 forgalomba hozatali 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 forgalomba hozatali 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

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

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
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 információ 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:

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

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!**

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 aszeptikus 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.

IV. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL A FELTÉTELES FORGALOMBA
HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSÁVAL KAPCSOLATBAN ELŐADOTT
KÖVETKEZTETÉSEK**

Az Európai Gyógyszerügynökség által előadott következtetések az alábbiakra vonatkozóan:

- **Feltételes forgalomba hozatali engedély**

A kérelem áttekintése alapján a CHMP azon a véleményen van, hogy a kockázat-előny profil kedvező a feltételes forgalomba hozatali engedély megadásának ajánlásához, ahogy azt az európai nyilvános értékelő jelentés bővebben kifejti.