

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Adakveo 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml infuusiokonsentraattia liuosta varten sisältää 10 mg kritsanlitsumabia.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg kritsanlitsumabia.

Kritsanlitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka valmistetaan kiinanhamsterin munasarjasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Väritön tai hieman rusehtavankeltainen neste, jonka pH on 6 ja osmolaliteetti 300 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Adakveo on tarkoitettu toistuvien vaskulaaristen kriisien ennaltaehkäisyyn sirppisolautautia sairastavilla, 16 vuotta täyttäneillä potilailla. Sitä voidaan antaa yhdessä hydroksiurea/hydroksikarbamidihoidon (HU/HC) kanssa tai ainoana lääkkeenä potilaille, joille HU/HC ei sovellu tai ei tuota riittävää vastetta.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon voi aloittaa lääkäri, joka on perehtynyt sirppisolautaudin hoitoon.

Annostus

Suosittelun annos

Suosittelun annos on 5 mg/kg kritsanlitsumabia annettuna 30 minuutin aikana infuusiona laskimoon viikolla 0, viikolla 2 ja tämän jälkeen 4 viikon välein.

Kritsanlitsumabia voidaan käyttää ainoana hoitona tai HU/HC-hoidon kanssa.

Annoksen viivästyminen tai unohtuminen

Jos annos jää väliin, se on annettava mahdollisimman pian.

- Jos kritsanlitsumabiannos annetaan 2 viikon kuluessa siitä, kun annos olisi pitänyt antaa, lääkkeenantoa jatketaan potilaan alkuperäisen aikataulun mukaisesti.
- Jos kritsanlitsumabiannos annetaan yli 2 viikon kuluttua siitä, kun annos olisi pitänyt antaa, lääkkeenantoa jatketaan 4 viikon välein annoksen antamisesta lähtien.

Infuusioon liittyvien reaktioiden hoito

Taulukossa 1 on yhteenveto suosituksista infuusioon liittyvien reaktioiden hoitoon (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8).

Taulukko 1 Suositukset infuusioon liittyvien reaktioiden hoitoon

Haittavaikutuksen vaikeusaste	Hoitosuositus
Lievät (aste 1) ja keskivaikeat (aste 2) infuusioon liittyvät reaktiot	Keskeytä infuusio välillä tai pienennä infuusionopeutta. Aloita oireenmukainen hoito.* Harkitse seuraavien infuusioiden kohdalla esilääkitystä ja/tai pienempää infuusionopeutta.
Vaikea-asteiset ($\geq$ aste 3) infuusioon liittyvät reaktiot	Lopeta Adakveo-hoito. Aloita oireenmukainen hoito.*
* Esim. Antipyreettinen, analgeettinen ja/tai antihistamiinilääkitys. Kortikosteroideja on käytettävä sirppisolutautipotilaille varoen, ellei niiden käyttö ole kliinisesti aiheellista (esim. anafylaksian hoito).	

Erityisryhmät

Iäkkäät

Kritsanlitsumabin käyttöä ei ole tutkittu iäkkäillä potilailla. Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille, sillä ikä ei vaikuta kritsanlitsumabin farmakokinetiikkaan aikuisilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulosten mukaan annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille käytöstä on liian vähän tietoa, jotta tästä populaatiosta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä.

Maksan vajaatoiminta

Kritsanlitsumabin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Kritsanlitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka poistuu elimistöstä kataboloitumalla (pilkkoutumalla peptideiksi ja aminohapoiksi), eikä annoksen muuttaminen odotettavasti ole tarpeen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Kritsanlitsumabin turvallisuutta ja tehoa 6 kuukauden – alle 16 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Ei ole asianmukaista käyttää kritsanlitsumabia alle 6 kuukauden ikäisille lapsille toistuvien vaskokklusiivisten kriisien ennaltaehkäisyyn.

Antotapa

Adakveo laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteliuoksella tai 5 % glukoosiliuoksella ennen antoa.

Laimennettu liuos annetaan steriilin, pyrogeenittoman, kiinteän 0,2 mikrometrin suodattimen kautta infuusiona laskimoon 30 minuutin aikana. Sitä ei saa antaa nopeana laskimoinfuusiona / laskimoboluksena.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys kiinanhamsterin munasarjasoluissa valmistetuille aineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa infuusioon liittyviä reaktioita (määritelmänä infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusiosta tapahtuva reaktio) havaittiin 3 potilaalla (2,7 %), jotka saivat kritsanlitsumabihoitoa annoksella 5 mg/kg (ks. kohta 4.8).

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on ilmoitettu infuusioon liittyviä reaktioita, mukaan lukien vaikea-asteisia kiputapahtumia, joissa kivun sijainti, vaikeusaste ja/tai luonne poikkesivat potilaan lähtötasosta. Useat tapaukset vaativat sairaalahoitoa. Suurin osa näistä infuusioon liittyvistä reaktioista ilmaantui ensimmäisen tai toisen infuusiokerran aikana tai muutaman tunnin kuluessa näiden päättymisestä. Kuitenkin on ilmoitettu myös tapauksia, joissa vaikea-asteista kipua on ilmaantunut ensimmäisen kerran vasta myöhempien infuusiokertojen yhteydessä, edeltävien hyvin siedettyjen infuusiokertojen jälkeen. Joillekin potilaille, erityisesti steroidihoitoa saaneille, on kehittynyt myös myöhempiä komplikaatioita kuten äkillinen rintaoireyhtymä ja rasvaembolia.

Potilaille on kerrottava infuusioon liittyvien reaktioiden oireista ja löydöksistä ja potilaiden tilaa on seurattava niiden varalta. Oireita ja löydöksiä voivat olla kipu eri paikoissa, päänsärky, kuume, vilunväristykset, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, uupumus, huimaus, kutina, nokkosihottuma, hikoilu, hengenahdistus tai hengityksen vinkuminen (ks. kohta 4.8).

Vaikean infuusioon liittyvän reaktion ilmaantuessa kritsanlitsumabihoito lopetetaan, ja annetaan asianmukaista hoitoa (ks. kohta 4.2).

Katso kohdasta 4.2 suositukset lievän tai keskivaikean infuusioon liittyvän reaktion hoitoon.

Kortikosteroideja on käytettävä sirppisolutautipotilaille varoen, ellei niiden käyttö ole kliinisesti aiheellista (esim. anafylaksian hoito).

Vaikutus laboratoriotutkimuksiin: automatisoitu trombosyyttiarvojen laskenta

Kliinisissä tutkimuksissa kritsanlitsumabihoiton on havaittu häiritsevän automatisoitua trombosyyttiarvojen laskentaa (trombosyytit kasautuvat) etenkin EDTA-putkia (etyleenidiamiinitetraetikkahappoa sisältäviä putkia) käytettäessä. Tämä voi johtaa ei-arvioitavissa oleviin tai virheellisesti pienentyneisiin trombosyyttiarvoihin. Ei ole näyttöä siitä, että kritsanlitsumabi pienentäisi verenkierron trombosyyttimäärää tai että sillä olisi aggregaatiota edistävä vaikutus *in vivo*.

Laboratoriokokeita häiritsevän vaikutuksen todennäköisyyden pienentämiseksi on suositeltavaa suorittaa koe mahdollisimman pian (4 tunnin kuluessa verenotosta) tai käyttää sitraattiputkia. Trombosyyttiarvot voidaan tarvittaessa arvioida ääreisveren sivelyvalmisteiden avulla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injeksiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kritsanlitsumabin ja muiden lääkevalmisteiden välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu erityisissä tutkimuksissa.

Monoklonaalisten vasta-aineiden metabolia ei tapahdu sytokromi P450 (CYP450) -entsyymien välityksellä. Tästä syystä lääkevalmisteiden, jotka ovat CYP450-entsyymien substraatteja, estäjiä tai indusoreja, ei odoteta vaikuttavan kritsanlitsumabin farmakokinetiikkaan. Kliinisissä tutkimuksissa HU/HC-hoidolla ei ollut vaikutusta kritsanlitsumabin farmakokinetiikkaan potilailla.

Monoklonaalisten vasta-aineiden metaboliareittien vuoksi kritsanlitsumabilla ei odoteta olevan vaikutusta samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden altistukseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoa Adakveo-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeista saatuihin tietoihin perustuen kritsanlitsumabi voi mahdollisesti aiheuttaa sikiökuolema, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Adakveo-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää sekä raskauden aikana, että sellaisten naisten hoidossa, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Terveystieteiden ammattilaisia kannustetaan ilmoittamaan kaikista raskaustapauksista ja raskaudenaikaisista komplikaatioista (alkaen päivästä 105 ennen viimeisten kuukautisten alkamispäivää) paikalliselle myyntiluvan haltijan edustajalle (ks. pakkausseloste), jotta näitä potilaita voidaan seurata PRegnancy outcomes Intensive Monitoring -ohjelmassa (PRIM). Lisäksi kaikki raskauteen liittyvät haittatapahtumat täytyy raportoida [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö kritsanlitsumabi ihmisen rintamaitoon Adakveo-valmisteen annon jälkeen. Kritsanlitsumabin vaikutuksesta imetettävään vastasyntyneeseen/imeväiseen tai sen vaikutuksesta maidoneritykseen ei ole tietoa.

Monet lääkevalmisteet, myös vasta-aineet, voivat erittyä ihmisen rintamaitoon, ja näin ollen vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Adakveo-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Adakveo-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Saatavilla olevat ei-kliiniset tiedot eivät viittaa siihen, että kritsanlitsumabihoito vaikuttaisi hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Adakveo-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Kritsanlitsumabin annostelun jälkeen voi esiintyä huimausta, uupumusta ja uneliaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (≥ 10 %:lla potilaista) Adakveo 5 mg/kg -ryhmässä olivat nivelkipu, pahoinvointi, selkäkipu, kuume ja vatsakipu. Nämä haittavaikutukset, samoin kuin lihaskipu, tuki- ja liikuntaelinperäinen rintakipu ja ripuli voivat olla infuusioon liittyvän reaktion oireita ja löydöksiä ilmaantuessaan infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusiosta (ks. kohta 4.4). Kuume- ja nivelkiputapahtumista osa (molemmista 0,9 %) oli vaikea-asteisia. Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu infuusioon liittyviin reaktioihin lukeutuvia vaikea-asteisia kiputapahtumia.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 luetellaan yhdistetyt haittavaikutustiedot kahdesta tutkimuksesta: SUSTAIN-avaintutkimuksesta ja yksihaaraisesta, avoimesta farmakokinetiikka/farmakodynamiikka- ja turvallisuustutkimuksesta. Kritsanlitsumabin käyttö yhdistelmänä HU/HC-hoidon kanssa ei johtanut merkittäviin eroihin turvallisuusprofiilissa. Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset luetellaan myös taulukossa 2.

Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on järjestetty yleisyysjärjestykseen yleisimmästä alkaen. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Kunkin haittavaikutuksen kohdalla mainittava yleisyysluokka perustuu seuraavaan käytäntöön: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2 Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Suunielun kipu
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, vatsakipu*
	Yleinen	Ripuli, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Kutina*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelkipu, selkäkipu
	Yleinen	Lihaskipu, tuki- ja liikuntaelinperäinen rintakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume
	Yleinen	Infuusiokohdan reaktio*
	Tuntematon	Kipu [#]
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Yleinen	Infuusioon liittyvä reaktio
*Seuraavat termiryhmät sisältävät seuraavat MedDRA-termit: - Vatsakipu: vatsakipu, ylävatsakipu, alavatsakipu, epämurkava tunne vatsassa ja vatsan aristus - Kutina: kutina ja ulkosynnyttimien ja emättimen kutina - Infuusiokohdan reaktio: Infuusiokohdan ekstrasvasaatio, infuusiokohdan kipu ja infuusiokohdan turvotus		
[#] Ei paikkoihin infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusiosta ilmaantuva kipu (esim. mahdollinen infuusioon liittyvä reaktio). Sisältää mm. vatsakivun, nivelkivun, selkäkivun, luukivun, rintakivun, yleisen kivun kehossa, päänsäryn, lihaskrampit, tuki- ja liikuntaelinperäisen kivun, lihaskivun, raajakivun. Ks. kohta 4.4.		

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa hoidosta johtuvia kritsanlitsumabivasta-aineita havaittiin ohimenevästi 1 potilaalla (0,9 %) Adakveo 5 mg/kg -hoitoa saaneista 111 potilaasta.

Ei ollut näyttöä siitä, että kritsanlitsumabivasta-aineiden kehittyminen muuttaisi farmakokinetiikkaa tai turvallisuusprofiilia.

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten yleisyyden, tyyppin ja vaikeusasteen voidaan odottaa olevan 16- ja 17-vuotiailla potilailla samanlaisia kuin aikuisillakin. Kritsanlitsumabin turvallisuutta arvioitiin kolmella < 18-vuotiaalla potilaalla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmoitettu yhtään yliannostustapausta.

Yliannostusta epäiltäessä on aloitettava yleiset tukitoimet ja oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hematologiset valmisteet, ATC-koodi: B06AX01

Vaikutusmekanismi

Kritsanlitsumabi on selektiivinen IgG2-kappa-ryhmän humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine (mAb), joka sitoutuu P-selektiiniin suurella affiniteetillä ja estää sen vuorovaikutusta ligandien, mm. P-selektiinin glykoproteiini-ligandi-1:n kanssa. Kritsanlitsumabi voi myös hajottaa aiemmin muodostuneen P-selektiini/PSGL-1 -kompleksin. P-selektiini on adheesiomolekyyli, joka ilmentyy aktivoituneiden endoteelisolujen ja trombosyyttien pinnalla. Sillä on keskeinen rooli valkosolujen alkuvaiheen rekrytoinnissa ja trombosyyttien aggregaatiossa verisuonivauriokohtaan tulehdusreaktion aikana. Sirppisolutautiin liittyvässä kroonisessa proinflammatorisessa tilassa P-selektiini yli-ilmentyy, verenkierron verisolut ja endoteeli aktivoituvat ja niistä tulee hyperadhesiivisia. P-selektiinin välittämä multiselulaarinen adheesio on keskeinen tekijä vaso-okklusion ja vaso-okklusiivisten kriisien patogeenisissä. Sirppisolutautia sairastavilla potilailla havaitaan suurentuneita P-selektiinipitoisuuksia.

Valmisteen sitoutumisen aktivoituneen endoteelin ja trombosyyttien pinnalla olevaan P-selektiiniin on osoitettu estävän tehokkaasti endoteelisolujen, trombosyyttien, punasolujen ja valkosolujen välistä vuorovaikutusta ja siten ehkäisevän vaso-okklusiota.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa kritsanlitsumabi 5 mg/kg -hoito esti sirppisolautipotilailla P-selektiiniä annosriippuvaisesti, välittömästi ja pitkäkestoisesti (mitattuna *ex vivo*).

Kliininen teho ja turvallisuus

Kritsanlitsumabin tehoa käytettynä yhdessä HU/HC-hoidon kanssa tai yksinään arvioitiin SUSTAIN-avaintutkimuksessa, joka oli 52-viikkoinen satunnaistettu, lumekontrolloitu, kaksoissokkoutettu kliininen monikeskustutkimus sirppisolautipotilailla, joilla oli anamneesissa vaso-okklusiivisia kriisejä.

Tässä tutkimuksessa vaso-okklusiivisen kriisin määritelmänä oli terveydenhuoltokäyntiin johtanut tapahtuma. Määritelmä kattoi kaikki terveydenhuoltokäyntiin johtaneet akuutit kipukohtaukset, joilla ei ollut muuta aiheuttajaa kuin vaso-okklusiivinen tapahtuma, ja jotka vaativat suun kautta tai parenteraalisesti annettua opioidihoitoa tai parenteraalisesti annettua tulehduskipulääkehoitoa. Myös äkillinen rintaoireyhtymä (*acute chest syndrome*), maksan sekvestraatio, pernan sekvestraatio ja (terveydenhuoltokäyntiä vaativa) priapismi katsottiin määritelmän mukaan vaso-okklusiiviseksi kriisiksi.

Yhteensä 198 sirppisolautipotilasta, iältään 16–63 vuotta (ääriarvot mukaan lukien; ikäkeskiarvo $30,1 \pm 10,3$ vuotta), joiden sirppisolautaudin genotyyppi oli mikä tahansa (mukaan lukien HbSS [71,2 %], HbSC [16,2 %], HbS-beeta0-talassemia [6,1 %], HbS-beeta+-talassemia [5,1 %] ja muut genotyypit [1,5 %]) ja joilla oli anamneesissa 2–10 vaso-okklusiivista kriisiä edeltäneiden 12 kk aikana (62,6 %:lla potilaista oli 2–4 kriisiä ja 37,4 %:lla 5–10 kriisiä), satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan joko Adakveo 5 mg/kg -hoitoa, Adakveo 2,5 mg/kg -hoitoa tai lumelääkettä. Valtaosa potilaista (91,9 %) oli mustia tai afrikkalaistaustaisia amerikkalaisia. Potilaat saivat Adakveo-hoitoa HU/HC-hoidon kanssa (62,1 %) tai ilman sitä (37,9 %). Satunnaistaminen stratifioitiin sen mukaan, saiko potilas jo HU/HC-hoitoa (kyllä/ei), ja edeltäneiden 12 kk aikana tapahtuneiden vaso-okklusiivisten kriisien määrän mukaan (2–4, 5–10). Potilaat saivat käyttää lääkevalmisteita kivunlievitykseen (parasetamolia, tulehduskipulääkkeitä tai opioideja) ja heille voitiin antaa yksittäisiä verensiirtoja tarvittaessa. Tutkimukseen ei otettu potilaita, jotka olivat jatkuvien verensiirtojen hoito-ohjelmissa (suunniteltu sarja ennaltaehkäiseviksi tarkoitettuja verensiirtoja).

Adakveo 5 mg/kg -hoito pienensi vaso-okklusiivisten kriisien ilmaantumisen vuotuista mediaania 45,3 % verrattuna lumehoittoon (Hodges–Lehmann, absoluuttisen eron mediaani -1,01 verrattuna lumelääkkeeseen, 95 % lv [-2,00, 0,00]), ja ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,010$). Komplisoitumattomien vaso-okklusiivisten kriisien (vaso-okklusiiviset kriisit edellä määriteltyyn tapaan pois lukien äkillinen rintaoireyhtymä, maksan sekvestraatio, pernan sekvestraatio tai priapismi) vuotuisen määrän mediaani oli Adakveo 5 mg/kg -ryhmässä 62,9 % pienempi kuin lumeryhmässä ja sairaalahoitopäivien määrä 41,8 % pienempi kuin lumeryhmässä. Tutkimuksen aikana ilmenneet vaso-okklusiiviset kriisit arvioi riippumaton arviointitoimikunta.

SUSTAIN-avaintutkimuksen tärkeimmät tehotulosmuuttujat esitetään yhteenvedona taulukoissa 3 ja 4.

Taulukko 3 Kliinisen SUSTAIN-tutkimuksen tulokset sirppisolautaudissa

Tapahtuma	Adakveo 5 mg/kg (N = 67) (standardi- mediaani)	Lume (N = 65) (standardi- mediaani)	Muutos vs. lume	Mediaaniero, Hodges– Lehmann (95 % lv)	p-arvo (Wilcoxonin järjestys- summatesti)
Ensisijainen päätetapahtuma Vaso-okklusiivisten kriisien vuotuinen määrä	1,63	2,98	-45,3 %	-1,01 (-2,00; 0,00)	0,010
Toissijaiset päätetapahtumat					
Sairaalahoitopäivien vuotuinen määrä	4,00	6,87	-41,8 %	0,00 (-4,36; 0,00)	0,450
Komplisoitumattomien vaso-okklusiivisten kriisien vuotuinen määrä	1,08	2,91	-62,9%	-1,00 (-1,98; 0,00)	-
Tutkimussuunnitelman mukaisesti vain ensisijainen päätetapahtuma (terveydenhuoltokäyntiin johtaneiden vaso-okklusiivisten kriisien vuotuinen määrä) ja tärkein toissijainen päätetapahtuma (sairaalahoitopäivien vuotuinen määrä) testattiin muodollisesti tilastollisen merkitsevyyden osalta.					

Ensisijaisessa tehoanalyysissä osoitettua kliinistä vaikutusta tukivat useat lisäanalyysit, mukaan lukien negatiivinen binomiregressio tutkijoiden arvioimista lumeryhmän hoitotuloksista, joissa hoidon varhaisesta lopettamisesta johtuvaa puuttuvaa tietoa käsiteltiin konservatiivisella menetelmällä (RR = 0,74; 95 % lv = 0,52; 1,06).

Adakveo 5 mg/kg -ryhmässä vaso-okklusiivisten kriisien vuotuisessa määrässä havaittiin kliinisesti merkittävää pienenemistä keskeisissä alaryhmissä (HU/HC-hoidon käyttö, 2–4 tai 5–10 vaso-okklusiivista kriisiä edeltävien 12 kuukauden aikana sekä HbSS-genotyyppi tai muu kuin HbSS-genotyyppi; ks. taulukko 4).

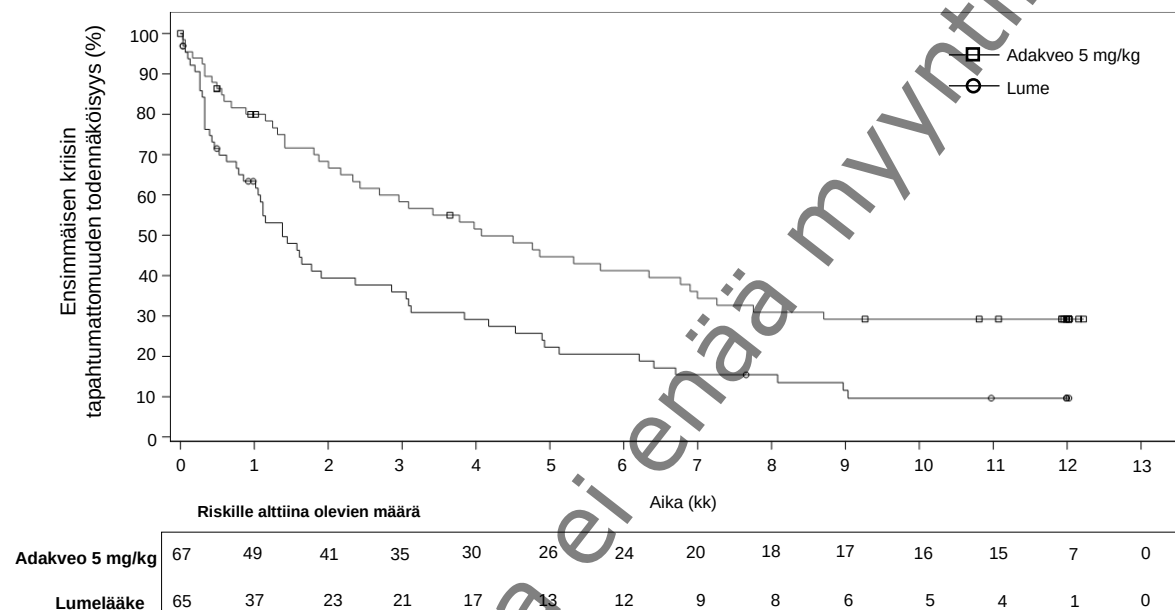
Taulukko 4 Vaso-okklusiivisten kriisien vuotuinen määrä – alaryhmäanalyysit

Alaryhmä		Adakveo 5 mg/kg (N = 67) (standardi- mediaani)	Lume (N = 65) (standardi- mediaani)	Muutos vs. lume	Mediaaniero, Hodges–Lehmann (95 % lv)
HU/HC-hoidon käyttö	Kyllä	n = 42 2,43	n = 40 3,58	-32,1 %	-1,01 (-2,44; 0,00)
	Ei	n = 25 1,00	n = 25 2,00	-50,0 %	-1,02 (-2,00; 0,00)
Vaso-okklusiivisten kriisien määrä edeltäneiden 12 kk aikana	2–4 kriisiä	n = 42 1,14	n = 41 2,00	-43,0 %	-0,05 (-1,56; 0,01)
	5–10 kriisiä	n = 25 1,97	n = 24 5,32	-63,0 %	-2,74 (-5,00; -0,83)
Sirppisolautaudin genotyypit, mukaan lukien HbSC	HbSS	n = 47 1,97	n = 47 3,01	-34,6 %	-1,01 (-2,18; 0,00)
	Muu kuin HbSS	n = 20	n = 18	-50,5 %	-1,01
	HbSS	0,99	2,00		(-2,01; 0,00)

Adakveo 5 mg/kg -ryhmässä niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut vaso-okklusiivisia kriisejä ja jotka olivat mukana tutkimuksen loppuun saakka, suureni yli kaksinkertaisesti verrattuna lumehoitoon (22 % vs. 8 %; vetosuhde (odds ratio) [95 % lv]: 3,57 [1,20; 10,63]). Samankaltainen ero havaittiin myös keskeisissä alaryhmissä (HU/HC-hoidon käyttö, genotyyppi).

Adakveo 5 mg/kg -hoitoon liittyi myös lumehoitoon verrattuna kolme kertaa pidempi Kaplan–Meierin estimaatin perusteella arvioitu mediaaniaika ensimmäiseen vaso-okklusiiviseen kriisiin (4,07 kk vs. 1,38 kk; riskitiheyksien suhde (hazard ratio, HR) = 0,495, 95 % lv: 0,331; 0,741) (kuva 1) ja lumehoitoon verrattuna kaksi kertaa pidempi mediaaniaika satunnaistamisesta toiseen vaso-okklusiiviseen kriisiin (10,32 kk vs. 5,09 kk; HR = 0,534, 95 % lv: 0,329; 0,866).

Kuva 1 Kaplan–Meier-käyrä, aika ensimmäiseen vaso-okklusiiviseen kriisiin



Pediatriset potilaat

Kritsanlitsumabin tehon voidaan odottaa olevan 16- ja 17-vuotiailla potilailla samanlainen kuin aikuisillakin. Kliinisissä tutkimuksissa kritsanlitsumabi 5 mg/kg -hoitoa saaneista potilaista kolme (2,7 %) oli alle 18-vuotiaita.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Adakveo-valmisteen käytöstä sirppisolutaudin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Mediaaniaika ($T_{\max}$), joka kului kritsanlitsumabin huippupitoisuuden saavuttamiseen seerumissa, oli vakaassa tilassa 1,92 tuntia, kun valmistetta annettiin sirppisolautipotilaille 5 mg/kg laskimoon 30 minuutin kuluessa.

Jakautuminen

Kritsanlitsumabin jakautuminen on tyypillinen ihmisen endogeenisille vasta-aineille verisuonistossa ja solunulkoisessa tilassa. Jakautumistilavuus (V_z) oli 4,26 litraa, kun terveille koehenkilöille annettiin 5 mg/kg kritsanlitsumabia kerta-annosinfuusiona laskimoon.

Biotransformaatio

Vasta-aineet eliminoituvat lähinnä maksassa proteolyysin kautta; lysosomaaliset entsyymit pilkkovat ne pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi.

Eliminaatio

Terveillä koehenkilöillä terminaalisen eliminaation puoliintumisaian keskiarvo ($T_{1/2}$) oli 10,6 vrk, ja puhdistuman keskiarvo oli 11,7 ml/h kritsanlitsumabin annostasolla 5 mg/kg. Sirppisolautipotilailla eliminaation $T_{1/2}$ -keskiarvo annosteluvälin aikana oli 11,2 vrk.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Altistus kritsanlitsumabille ($C_{\max}$ -keskiarvo, AUC_{last} tai AUC_{inf}) suureni terveillä koehenkilöillä ei-lineaarisesti annosalueella 0,2–8 mg/kg.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä potilailla, joiden glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR, estimated glomerular filtration rate) vaihteli välillä 35–202 ml/min/1,73 m², kritsanlitsumabin farmakokinetikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on liian vähän tietoa, jotta tästä populaatiosta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Kritsanlitsumabin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Kritsanlitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka poistuu elimistöstä kataboloitumalla (pilkkoutumalla peptideiksi ja aminohapoiksi), eikä annoksen muuttaminen odotettavasti ole tarpeen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 16-vuotiailla pediatriisilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, kudosten ristireaktiivisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

26-viikkoisessa toistuvaisannoksilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa kritsanlitsumabin anto jaavanmakakeille enintään annostasolla 50 mg/kg/annos 4 viikon välein (vähintään 13,5 kertaa ihmiselle koitua kliininen altistus perustuen AUC-arvoon sirppisolutautipotilailla, jotka saivat 5 mg/kg 4 viikon välein) oli yleensä ottaen hyvin siedetty. Minkään arvioidun päätapahtuman suhteen ei havaittu ensisijaisesti kritsanlitsumabiin liittyviä löydöksiä. Annostasolla 50 mg/kg kahdella 10 eläimestä havaittiin minimaalista-kohtalaista verisuoni-inflammaatiota useissa kudoksissa. Tämän katsottiin olevan reaktio antigeeni-vasta-ainekompleksille (kädellisten ihmisvasta-aine). Yksi eläin kuoli, minkä katsottiin johtuneen mahansisällön aspiraatiosta infuusioreaktion jälkeen. Reaktio johtui lääkevasta-aineen aiheuttamasta yliherkkyydestä.

Kritsanlitsumabin farmakologisia vaikutuksia jaavanmakakin hemodynamiikkaan ja elektrokardiografiaan liittyviin parametreihin arvioitiin 26-viikkoisessa toistuvaisannosten toksisuustutkimuksessa. Myös hengitystiheyttä ja neurologisia parametreja arvioitiin. Kritsanlitsumabi ei vaikuttanut valtimoverenpaineeseen, eikä elektrokardiografiassa (EKG) tarkasteltuihin syketiheyteen tai PR-, RR-, QRS-, QT- tai syketiheyden suhteen korjattuun QT-aikaan (QTc-aikaan). Kvalitatiivisessa EKG-arvioinnissa ei havaittu rytmipoikkeavuuksia eikä kvalitatiivisia muutoksia. Kritsanlitsumabi ei vaikuttanut hengitystaajuuteen eikä mihinkään arvioituun neurologiseen parametriin.

Kritsanlitsumabilla ei ole tehty muodollisia karsinogeenisuutta, genotoksisuutta eikä nuoriin eläimiin kohdistuvaa toksisuutta arvioivia tutkimuksia.

26-viikkoisessa toistuvaisannoksilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa kritsanlitsumabia annettiin jaavanmakakeille 4 viikon välein enintään 50 mg/kg annoksilla (vähintään 13,5 kertaa ihmiselle koitua kliininen altistus perustuen AUC-arvoon sirppisolutautipotilailla, jotka saivat 5 mg/kg 4 viikon välein). Kritsanlitsumabi ei aiheuttanut uros- eikä naarasapinoiden lisääntymiselimiin kohdistuneita haittavaikutuksia.

Tehostetussa pre- ja postnataalisin kehityksen tutkimuksessa jaavanmakakilla kantaville eläimille annettiin kritsanlitsumabia laskimoon kahden viikon välein organogeneesin aikana 10 mg/kg ja 50 mg/kg annoksilla (10 mg/kg annos vastaa noin 2,8-kertaisesti ja 50 mg/kg noin 16-kertaisesti ihmiselle koituvaa kliinistä altistusta perustuen AUC-arvoon sirppisolutautipotilailla, jotka saivat 5 mg/kg 4 viikon välein). Emoon kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Kummallakin annoksella havaittiin sikiökuolemien (keskenmenojen ja kohtukuolemien) määrän suurenemista, joka oli voimakkaampaa kolmannella tiineyskolmanneksella. Ei tiedetä, mikä aiheuttaa sikiökuolemia apinoilla, mutta kyseessä voivat olla kritsanlitsumabia vastaan kehittyneet lääkevasta-aineet. Syntymän jälkeisten 6-kuukauden aikana ei esiintynyt poikasten kasvuun ja kehitykseen kohdistuneita vaikutuksia, joiden olisi katsottu liittyvän kritsanlitsumabiin.

Vastasyntyneillä apinoilla havaittiin syntymän jälkeisen päivän 28 kohdalla mitattavissa olevia kritsanlitsumabipitoisuuksia seerumissa. Tämä vahvistaa sen, että kritsanlitsumabi läpäisee istukan, kuten muutkin IgG-vasta-aineet.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkaroosi
Natriumsitraatti (E331)
Sitruunahappo (E330)
Polysorbaatti 80 (E433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta

Laimennettu liuos

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina laimennetun infuusionesteen valmistelun alusta lähtien infuusion loppuun saakka enintään 8 tunnin ajan huoneenlämmössä (enintään 25 °C) ja kaikkiaan enintään 24 tunnin ajan 2–8 °C lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu infuusioneste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Ne ovat normaalisti kuitenkin enintään 24 tuntia 2 °C–8 °C lämpötilassa sisältäen 4,5 tunnin ajan huoneenlämmössä (enintään 25 °C) valmistelun aloittamisesta infuusion loppuun saattamiseen asti, ellei laimennus tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).
Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten tyypin I lasista valmistetussa injektiopullossa, jossa on pinnoitettu klorobutyylikumitulppa ja joka on sinetöity alumiinikorkilla, jossa on muovista tehty nostolevy. Sisältää 100 mg kritsanlitsumabia.

Pakkauksessa on 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Adakveo-injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Infuusionesteen valmistelu

Terveydenhuoltohenkilöstön on valmistettava laimennettu infuusioneste, liuos käyttäen aseptista tekniikkaa.

Adakveo-kokonaisannos ja tarvittava tilavuus riippuvat potilaan painosta; yhtä painokiloa kohti annetaan 5 mg kritsanlitsumabia.

Infuusionesteen valmistamiseen käytettävä tilavuus lasketaan seuraavalla kaavalla:

$$\text{Tilavuus (ml)} = \frac{\text{Potilaan paino (kg)} \times \text{lääkemääräyksen mukainen annos [5 mg/kg]}}{\text{Adakveo-pitoisuus [10 mg/ml]}}$$

1. Ota lääkemääräyksen mukaiseen annokseen tarvittava määrä injektiopulloja huoneenlämpöön (enintään 4 tunniksi). Kutakin 10 ml:aa Adakveo-valmistetta varten tarvitaan yksi injektiopullo (ks. seuraava taulukko).

Paino (kg)	Annos (mg)	Tilavuus (ml)	Injektiopulloja (lukumäärä)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Tarkasta injektiopullot silmämääräisesti.
 - Injektiopulloissa olevan liuoksen pitää olla kirkasta tai opalisoivaa. Ei saa käyttää, jos liuoksessa on hiukkasia.
 - Liuoksen pitää olla väritöntä tai siinä voi olla hieman rusehtavankeltainen sävy.
3. Poista ja hävitä tarvittavaa Adakveo-tilavuutta vastaava liuosmäärä 100 ml:n infuusiopussista, jossa on joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteliuosta tai 5 % glukoosiliuosta.
 - Laimennetun Adakveo-liuoksen ja polyvinyylikloridista (PVC), polyeteenistä (PE) tai polypropeenista (PP) valmistettujen infuusiopussien välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuuksia.
4. Vedä tarvittava Adakveo-tilavuus injektiopulloista ja injisoi se hitaasti edellisessä kohdassa valmistettuun infuusiopussiin.
 - Liuosta ei saa sekoittaa eikä antaa yhtä aikaa muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusioletkun kautta.
 - Infuusiopussiin lisättävän Adakveo-tilavuuden on oltava 10 ml–96 ml, jotta infuusiopussissa olevaksi lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 1 mg/ml–9,6 mg/ml.
5. Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä infuusiopussia varovasti ylösalaisin. ÄLÄ RAVISTA.

Anto

Laimennettu Adakveo-liuos annetaan steriilin, pyrogeenittoman 0,2 mikrometrin kiinteän suodattimen kautta infuusiona laskimoon 30 minuutin aikana. Yhteensopimattomuuksia ei ole havaittu Adakveo-valmisteen ja PVC:stä, PE-päällystetystä PVC:stä tai polyuretaanista valmistettujen infuusiosettien eikä polyeetterisulfonista (PES), polyamidista (PA) tai polysulfonista (PSU) valmistettujen kiinteiden suodatinkalvojen välillä.

Adakveo-valmisteen annon jälkeen letku huuhdellaan vähintään 25 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteliuosta tai 5 % glukoosiliuosta.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1476/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28. lokakuuta 2020
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12. elokuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
Sveitsi

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Itävalta

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Jotta kritsanlitsumabin tehoa ja turvallisuutta voidaan arvioida tarkemmin, myyntiluvan haltijan on toimitettava tulokset vaiheen III CSEG101A2301-tutkimuksen ensisijaisesta analyysistä; tutkimuksessa arvioidaan kritsanlitsumabia hydroksiurea/hydroksikarbamidihoidon kanssa tai ilman sitä nuorilla ja aikuisilla sirppisolutautipotilailla, joilla on vaso-okklusiivisia kriisejä	Ensisijaisen analyysin kliininen tutkimus-raportti: Joulukuu 2025
Jotta kritsanlitsumabin farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa ja turvallisuutta voidaan arvioida tarkemmin, myyntiluvan haltijan on toimitettava lopulliset tulokset vaiheen II CSEG101A2202-tutkimuksesta, jossa arvioidaan kritsanlitsumabia hydroksiurea/hydroksikarbamidihoidon kanssa tai ilman sitä sirppisolutautipotilailla, joilla on vaso-okklusiivisia kriisejä	Kliininen tutkimus-raportti: Joulukuu 2025

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Adakveo 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
kritisnlitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 10 ml injektiopullo sisältää 100 mg kritisnlitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: sakkaroosi, natriumsitraatti (E331), sitruunahappo (E330), polysorbaatti 80 (E433),
injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo
100 mg/10 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laimennettuna laskimoon.
Yhtä käyttökertaa varten.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1476/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT INJEKTIOPULLON ETIKETTI
--

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)
--

Adakveo 10 mg/ml steriili konsentraatti
kritisnlitsumabi
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ
--

100 mg/10 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Adakveo 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten kritisnlitsumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Adakveo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Adakveo-valmistetta
3. Miten Adakveo-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Adakveo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Adakveo on ja mihin sitä käytetään

Mitä Adakveo on

Adakveo-valmisteen vaikuttava aine, kritisnlitsumabi, kuuluu monoklonaalisten vasta-aineiden ("mabien") lääkeryhmään.

Mihin Adakveo-valmistetta käytetään

Adakveo-valmistetta käytetään ehkäisemään toistuvien kipukriisien esiintymistä 16 vuotta täyttäneillä potilailla, joilla on sirppisolutauti. Adakveo-valmistetta voidaan antaa yhdistelmänä hydroksiurean/hydroksikarbamidin kanssa. Sitä voidaan kuitenkin käyttää myös yksinään.

Sirppisolutauti on periytyvä veritauti, jossa punasolut muuttuvat sirpin muotoisiksi eli sirppiytyvät. Sirppiytyneet punasolut eivät mahdu hyvin kulkeutumaan pienissä verisuonissa. Sirppisolutautiin liittyy myös krooninen tulehdustila, joka vaurioittaa verisuonia ja muuttaa ne tahmeiksi. Tällöin verisolut takertuvat verisuoniin, mikä aiheuttaa äkillisiä kipukohtauksia ja elinvaurioita.

Miten Adakveo vaikuttaa

Sirppisolutautia sairastavilla potilailla on tavallista enemmän P-selektiiniksi kutsuttua proteiinia. Adakveo sitoutuu P-selektiiniin. Tällöin verisolut lakkaavat takertumasta verisuonien seinämiin, mikä ehkäisee kipukriisejä.

Jos sinulla on kysyttävää Adakveo-valmisteen vaikutuksesta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Adakveo-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Adakveo-valmistetta:

- jos olet allerginen kritisnlitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Infuusioon liittyvät reaktiot

Tämäntyyppiset lääkkeet (monoklonaaliset vasta-aineet) annetaan infuusiona laskimoon.

Lääkeinfuusio voi aiheuttaa epätoivottuja reaktioita (haittavaikutuksia). Näitä reaktioita voi tapahtua infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusiosta.

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusiosta, sillä nämä voivat olla merkkejä infuusioon liittyvästä reaktiosta:

- Kipu eri paikoissa, päänsärky, kuume, vilunväristykset tai hytinä, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, väsymys, huimaus, kutina, nokkosihottuma, hikoilu, hengenahdistus tai hengityksen vinkuminen. Ks. myös kohta 4, ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

Lääkäri tai sairaanhoitaja voi seurata vointiasi infuusioon liittyvien reaktioiden oireiden ja löydösten varalta.

Jos saat infuusioon liittyvän reaktion, voidaan Adakveo-infuusio joutua keskeyttämään tai infuusionopeutta pienentämään. Sinulle saatetaan antaa muita lääkkeitä infuusioon liittyvän reaktion oireiden hoitamiseksi. Infuusioon liittyvän reaktion riskin pienentämiseksi seuraavat Adakveo-infuusiosi saatetaan antaa hitaammin ja/tai lääkkeiden kanssa.

Verikokeet Adakveo-hoidon aikana

Jos sinun on mentävä verikokeeseen, kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, että saat Adakveo-hoitoa.

Tämä on tärkeää, sillä tämä hoito voi häiritä laboratoriotutkimusta, jolla mitataan veren verihiutalemäärää.

Lapset ja nuoret

Adakveo-valmistetta ei saa käyttää alle 16-vuotiaalle lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Adakveo

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Adakveo-valmisteen käyttöä raskaana oleville naisille ei ole tutkittu, joten sen turvallisuudesta raskauden aikana on niukasti tietoa.

Jos olet raskaana tai jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi ja et käytä ehkäisyä, ei Adakveo-valmisteen käyttö ole suositeltavaa.

Ei tiedetä, erittyvätkö Adakveo tai sen aineosat rintamaitoon.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä. Lääkäri keskustelee kanssasi Adakveo-hoidon mahdollisista riskeistä raskauden ja imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Adakveo-valmisteella voi olla vähäinen vaikutus kykyysi ajaa tai käyttää koneita. Jos sinulla ilmenee väsymystä, uneliaisuutta tai huimausta, älä aja tai käytä koneita, ennen kuin tunnet olosi paremmaksi.

Adakveo sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Adakveo-valmistetta annetaan

Adakveo-valmisteen antaa lääkäri tai sairaanhoitaja.

Jos sinulla on kysymyksiä Adakveo-valmisteen käytöstä, käänny infuusion antavan lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Lääkäri kertoo sinulle, milloin infuusiota annetaan ja milloin sinulla on seurantakäynti.

Kuinka paljon Adakveo-valmistetta annetaan

Suosittelun annos on 5 mg painokiloa kohti. Ensimmäinen infuusio annetaan viikolla 0 ja seuraava infuusio kaksi viikkoa myöhemmin (viikolla 2). Tämän jälkeen saat infuusion aina 4 viikon välein.

Miten infuusio annetaan

Adakveo annetaan laskimoon infuusiona, joka kestää 30 minuuttia.

Adakveo-hoitoa voidaan käyttää ainoana hoitona tai hydroksiurea/hydroksikarbamidihoidon kanssa.

Kuinka kauan Adakveo-hoito kestää

Keskustele lääkärisi kanssa siitä, kauanko sinun on käytettävä hoitoa. Lääkäri seuraa vointiasi säännöllisesti varmistaakseen, että hoidolla on toivottu vaikutus.

Jos unohdat Adakveo-infuusion

On hyvin tärkeää, että saat kaikki infuusiota. Jos infuusiokäynti jää väliin, ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian ja sovi uusi vastaanottoaika.

Jos lopetat Adakveo-hoidon

Älä lopeta Adakveo-hoitoa, ellei lääkärisi kerro, että voit lopettaa sen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

Kerro heti infuusiota antavalle lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista oireista infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusiosta:

- kipu eri paikoissa, päänsärky, kuume, vilunväristykset tai hytinä, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, väsymys, huimaus, kutina, nokkosihottuma, hikoilu, hengenahdistus tai hengityksen vinkuminen.

Nämä oireet voivat olla infuusioon liittyvän reaktion merkkejä. Infuusioon liittyvä reaktio on yleinen haittavaikutus (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä).

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Muita mahdollisia haittavaikutuksia luetellaan seuraavassa. Jos nämä haittavaikutukset muuttuvat vaikeiksi, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 potilaalla 10:stä)

- nivelkipu
- pahoinvointi
- selkäkipu
- kuume
- ala- tai ylävatsan kipu, vatsan aristus ja epämiellyttävät tuntemukset vatsan alueella

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä)

- ripuli
- kutina (mukaan lukien emättimen ja ulkosynnyttimien kutina)
- oksentelu
- lihaskipu
- tuki- ja liikuntaelinperäinen rintakipu
- kurkkukipu
- infuusiokohdan punoitus tai turvotus ja kipu

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- voimakkuudeltaan lievä, keskivaikea tai vaikea, eri paikkoihin ilmaantuva kipu infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusiosta, joka voi olla merkki infuusioon liittyvästä reaktiosta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Adakveo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.

Infuusioliuos on käytettävä välittömästi laimennuksen jälkeen.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Adakveo sisältää

- Vaikuttava aine on kritsanlitsumabi. Yksi 10 ml injektiopullo sisältää 100 mg kritsanlitsumabia.
- Muut aineet ovat sakkaroosi, natriumsitraatti (E331), sitruunahappo (E330), polysorbaatti 80 (E433) ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Adakveo infuusiokonsentraatti, liuosta varten on väritön tai hieman rusehtavankeltainen neste.

Adakveo-pakkauksissa on 1 injektiopullo.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Italia

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

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Adakveo-injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Infuusionesteen valmistelu

Terveydenhuoltohenkilöstön on valmistettava laimennettu infuusioneste, liuos käyttäen aseptista tekniikkaa.

Adakveo-kokonaisannos ja tarvittava tilavuus riippuvat potilaan painosta; yhtä painokiloa kohti annetaan 5 mg kritsanlitsumabia.

Infuusionesteen valmistamiseen käytettävä tilavuus lasketaan seuraavalla kaavalla:

$$\text{Tilavuus (ml)} = \frac{\text{Potilaan paino (kg)} \times \text{lääkemääräyksen mukainen annos [5 mg/kg]}}{\text{Adakveo-pitoisuus [10 mg/ml]}}$$

1. Ota lääkemääräyksen mukaiseen annokseen tarvittava määrä injektiopulloja huoneenlämpöön (enintään 4 tunniksi). Kutakin 10 ml:aa Adakveo-valmistetta varten tarvitaan yksi injektiopullo (ks. seuraava taulukko).

Paino (kg)	Annos (mg)	Tilavuus (ml)	Injektiopulloja (lukumäärä)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Tarkasta injektiopullot silmämääräisesti.
 - Injektiopulloissa olevan liuoksen pitää olla kirkasta tai opalisoivaa. Ei saa käyttää, jos liuoksessa on hiukkasia.
 - Liuoksen pitää olla väritöntä, tai siinä voi olla hieman rusehtavankeltainen sävy.
3. Poista ja hävitä tarvittavaa Adakveo-tilavuutta vastaava liuosmäärä 100 ml:n infuusiopussista, jossa on joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteliuosta tai 5 % glukoosiliuosta.
 - Laimennetun Adakveo-liuoksen ja polyvinyylikloridista (PVC), polyeteenistä (PE) tai polypropeenista (PP) valmistettujen infuusiopussien välillä ei ole havaittu yhteensopimattomuuksia.
4. Vedä tarvittava Adakveo-tilavuus injektiopulloista ja injisoi se hitaasti edellisessä kohdassa valmistettuun infuusiopussiin.
 - Liuosta ei saa sekoittaa eikä antaa yhtä aikaa muiden lääkevalmisteiden kanssa saman infuusioletkun kautta.
 - Infuusiopussiin lisättävän Adakveo-tilavuuden on oltava 10 ml–96 ml, jotta infuusiopussissa olevaksi lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan 1 mg/ml–9,6 mg/ml.
5. Sekoita laimennettu liuos kääntelemällä infuusiopussia varovasti ylösalaisin. ÄLÄ RAVISTA.

Laimennetun liuoksen säilytys

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina laimennetun infuusionesteen valmistelun alusta lähtien infuusion loppuun saakka enintään 8 tunnin ajan huoneenlämmössä (enintään 25 °C) ja kaikkiaan enintään 24 tunnin ajan 2–8 °C lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu infuusioneste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Ne ovat normaalisti kuitenkin enintään 24 tuntia 2 °C–8 °C lämpötilassa sisältäen 4,5 tunnin ajan huoneenlämmössä (enintään 25 °C) valmistelun aloittamisesta infuusion loppuun saattamiseen asti, ellei laimennus tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Anto

Laimennettu Adakveo-liuos annetaan steriilin, pyrogeenittoman, 0,2 mikrometrin kiinteän suodattimen kautta infuusiona laskimoon 30 minuutin aikana. Yhteensopimattomuuksia ei ole havaittu Adakveo-valmisteen ja PVC:stä, PE-päällystetystä PVC:stä tai polyuretaanista valmistettujen infuusiosettien eikä polyeetterisulfonista (PES), polyamidista (PA) tai polysulfonista (PSU) valmistettujen kiinteiden suodatinkalvojen välillä.

Adakveo-valmisteen annon jälkeen letku huuhdellaan vähintään 25 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteliuosta tai 5 % glukoosiliuosta.

Hävittäminen

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.