

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Adakveo 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Jedna fiolka o pojemności 10 ml zawiera 100 mg kryzanlizumabu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy)

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

## 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### Dawkowanie

#### Zalecana dawka

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

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

### Opóźnienie lub pominięcie dawki

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

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

### Postępowanie z reakcjami związanymi z infuzją

W Tabeli 1 podsumowano zalecenia dotyczące postępowania z reakcjami związanymi z infuzją (patrz także Punkty 4.4 i 4.8).

**Tabela 1 Zalecenia dotyczące postępowania z reakcjami związanymi z infuzją**

<b>Nasilenie działania niepożądanego</b>	<b>Zalecenia dotyczące postępowania</b>
Łagodne (stopnia 1.) do umiarkowanych (stopnia 2.) reakcje związane z infuzją	Czasowo przerwać infuzję lub zmniejszyć prędkość infuzji. Rozpocząć leczenie objawowe.* W kolejnych infuzjach rozważyć premedykację i (lub) mniejszą prędkość infuzji.
Ciężkie (stopnia $\geq 3$ .) reakcje związane z infuzją	Zakończyć leczenie produktem Adakveo. Rozpocząć leczenie objawowe.*
* Np. lek przeciwgorączkowy, przeciwbólowy i (lub) przeciwhistaminowy. Należy zachować ostrożność stosując kortykosteroidy u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, chyba, że istnieją wskazania kliniczne (np. leczenie anafilaksji).	

### Szczególne populacje pacjentów

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

#### Zaburzenia czynności nerek

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Dzieci i młodzież

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

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

### Sposób podawania

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

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

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

#### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Nadwrażliwość na produkty komórek jajnika chomika chińskiego (CHO).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Identyfikowalność

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

##### Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych u 3 pacjentów (2,7%) leczonych kryzalizumabem w dawce 5 mg/kg mc. obserwowano reakcje związane z infuzją (definiowane jako reakcje występujące podczas infuzji lub w ciągu 24 godzin od infuzji) (patrz punkt 4.8).

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki reakcji związanych z infuzją, w tym zdarzenia silnego bólu, różniące się umiejscowieniem, nasileniem i (lub) charakterem względem stanu początkowego u danego pacjenta, a w kilku przypadkach wymagające hospitalizacji. Większość tych reakcji związanych z infuzją wystąpiła podczas infuzji lub w ciągu kilku godzin od zakończenia pierwszej lub drugiej infuzji. Jednak zgłaszano także późniejsze wystąpienie zdarzeń silnego bólu, po infuzjach, które wcześniej były dobrze tolerowane. U niektórych pacjentów wystąpiły także kolejne powikłania takie jak ostry zespół bólowy klatki piersiowej i zator tłuszczowy, zwłaszcza u pacjentów leczonych steroidami.

Należy monitorować stan pacjentów i poinformować ich w zakresie przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych z infuzją, które mogą obejmować ból o różnym umiejscowieniu, ból głowy, gorączkę, dreszcze, nudności, wymioty, biegunkę, uczucie zmęczenia, zawroty głowy, świąd, pokrzywkę, poty, duszności lub świszczący oddech (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji związanej z infuzją kryzalizumab należy odstawić i rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2).

Zalecenia dotyczące postępowania z łagodnymi lub umiarkowanymi reakcjami związanymi z infuzją, patrz punkt 4.2.

Należy zachować ostrożność stosując kortykosteroidy u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, chyba, że istnieją wskazania kliniczne (np. leczenie anafilaksji).

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

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

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

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

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

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

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

Aby pomóc ustalić wpływ produktu na kobiety w ciąży zachęca się osoby z fachowego personelu medycznego do zgłaszania wszystkich przypadków ciąży i powikłań podczas ciąży (w okresie od 105 dni poprzedzających ostatnią menstruację wstecz) miejscowemu przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego (patrz ulotka dołączona do opakowania), co ma umożliwić monitorowanie tych pacjentek w ramach programu intensywnego monitorowania wyników ciąży (ang. PRegnancy outcomes Intensive Monitoring, PRIM). Ponadto wszelkie zdarzenia niepożądane w ciąży należy zgłaszać za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

##### Karmienie piersią

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

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

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

##### Płodność

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

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$  pacjentów) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Adakveo w dawce 5 mg/kg mc. były: bóle stawów, nudności, ból pleców, gorączka i ból brzucha. Te działania niepożądane, wraz z bólem mięśni, mięśniowo-szkieletowym bólem w klatce piersiowej i biegunką, mogą być przedmiotowymi i podmiotowymi objawami reakcji związanej z infuzją, jeśli będą obserwowane podczas infuzji lub w ciągu 24 godzin od infuzji (patrz punkt 4.4). Zdarzenia o nasileniu ciężkim obserwowano w odniesieniu do gorączki i bólu stawów (po 0,9%). Zdarzenia silnego bólu będące częścią reakcji związanych z infuzją były zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

##### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 2 wymieniono działania niepożądane w oparciu o dane zbiorcze pochodzące z dwóch badań: badania rejestracyjnego SUSTAIN oraz otwartego badania farmakokinetyki/farmakodynamiki i bezpieczeństwa stosowania z jedną grupą terapeutyczną. Stosowanie kryzanlizumabu w skojarzeniu z HU/HC nie spowodowało żadnych znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa. W Tabeli 2 przedstawiono także działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

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

**Tabela 2 Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych i podczas monitorowania po wprowadzeniu produktu do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, ból brzucha*
	Często	Biegunka, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów, ból pleców
	Często	Ból mięśni, mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka
	Często	Reakcje w miejscu infuzji*
	Nieznana	Ból#
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Reakcje związane z infuzją
<p>*Następujące terminy zbiorcze zawierają podane preferowane terminy wg MedDRA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ból brzucha: ból brzucha, ból w górnej części brzucha, ból w dolnej części brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej i tkliwość dotykowa brzucha</li> <li>- Świąd: świąd oraz świąd sromu i pochwy</li> <li>- Reakcje w miejscu infuzji: wynaczynienie w miejscu infuzji, ból w miejscu infuzji i obrzęk w miejscu infuzji</li> </ul> <p># Ból o różnym umiejscowieniu występujący podczas infuzji lub w ciągu 24 godzin od infuzji (np. potencjalna reakcja związana z infuzją). Obejmuje on między innymi ból brzucha, bóle stawów, ból pleców, ból kości, ból w klatce piersiowej, ogólny ból ciała, ból głowy, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni, ból kończyny. Patrz punkt 4.4.</p>		

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Immunogenność

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

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

##### Dzieci i młodzież

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

##### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki hematologiczne, kod ATC: B06AX01

#### Mechanizm działania

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

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

#### Działanie farmakodynamiczne

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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



Łącznie 198 pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku od 16 do 63 lat (włącznie; średni wiek 30,1±10,3 roku), z niedokrwistością sierpowatokrwinkową o dowolnym genotypie (w tym HbSS [71,2%], HbSC [16,2%], HbSbeta0-talasemia [6,1%], HbSbeta+-talasemia [5,1%] i inne [1,5%]) oraz występowaniem w wywiadzie od 2 do 10 VOC w ciągu ostatnich 12 miesięcy (u 62,6% i 37,4% pacjentów wystąpiło odpowiednio 2-4 lub 5-10 zdarzeń VOC) zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Adakveo w dawce 5 mg/kg mc., Adakveo w dawce 2,5 mg/kg mc. lub placebo. Większość pacjentów stanowiły osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie (91,9%). Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Adakveo z (62,1%) lub bez (37,9%) HU/HC. Stratyfikacja randomizacji uwzględniała pacjentów już otrzymujących HU/HC (tak/nie) oraz liczbę VOC w ciągu ostatnich 12 miesięcy (2 do 4, 5 do 10). Pacjenci mogli przyjmować produkty lecznicze w celu złagodzenia bólu (tj. paracetamol, NLPZ i opioidy) oraz otrzymywać sporadycznie transfuzje krwi „w razie potrzeby”. Pacjenci uczestniczący w programie przewlekłych transfuzji (zaplanowana wcześniej seria transfuzji w celach profilaktycznych) byli wykluczeni z badania.

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

Główne wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu rejestracyjnym SUSTAIN podsumowano w Tabelach 3 i 4.

**Tabela 3 Wyniki badania klinicznego SUSTAIN w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej**

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

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

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

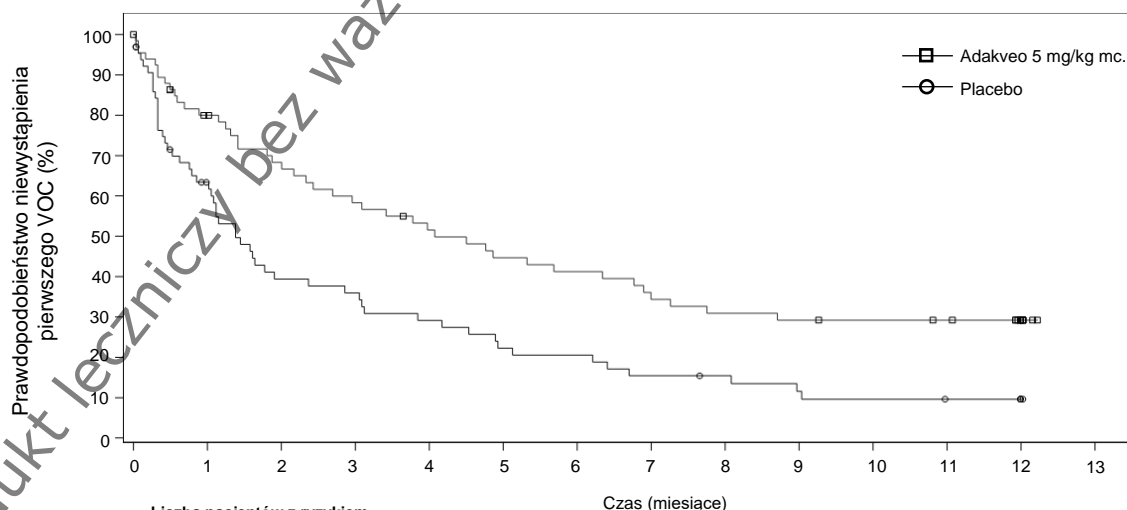
**Tabela 4 Roczny odsetek VOC u pacjentów – analizy podgrup**

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

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

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

**Rycina 1 Krzywa Kaplana-Meiera ilustrująca czas do pierwszego VOC**



	Liczba pacjentów z ryzykiem													
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Adakveo 5 mg/kg mc.	67	49	41	35	30	26	24	20	18	17	16	15	7	0
Placebo	65	37	23	21	17	13	12	9	8	6	5	4	1	0

## Dzieci i młodzież

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

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

## Warunkowe dopuszczenie do obrotu

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

### Liniowość lub nieliniowość

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

## Szczególne grupy pacjentów

### Zaburzenia czynności nerek

W analizie farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z eGFR wahającym się od 35 do 202 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w farmakokinetyce kryzanlizumabu pomiędzy pacjentami z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek a pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Dane pochodzące od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są zbyt ograniczone, by móc wyciągnąć wnioski na temat tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

### Zaburzenia czynności wątroby

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

### Dzieci i młodzież

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

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

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

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

Oznaczalne stężenia kryzanlizumabu w surowicy obserwowano u młodych osobników małą w 28. dniu po urodzeniu, co potwierdza, że kryzanlizumab, tak jak inne przeciwciała IgG, przenika przez barierę łożyskową.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

### **6.3 Okres ważności**

Nieotwarta fiolka

2 lata

Rozcieńczony roztwór

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

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

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowanie zawierające 1 fiolkę.

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

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

### Przygotowanie infuzji

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

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

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

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

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

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

2. Obejrzeć fiolki.
  - Roztwór w fiolkach powinien być przezroczysty do opalizującego. Nie używać, jeśli w roztworze obecne są cząstki.
  - Roztwór powinien być bezbarwny lub może mieć lekki brązowawożółty odcień.
3. Pobrać objętość równą wymaganej objętości produktu Adakveo z worka infuzyjnego o pojemności 100 ml zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztwór dekstrozy, a następnie wyrzucić.

Nie obserwowano niezgodności pomiędzy rozcieńczonym roztworem produktu Adakveo a workami infuzyjnymi wykonanymi z polichlorku winylu (PCW), polietylenu (PE) i polipropylenu (PP).

4. Pobrać konieczną objętość produktu Adakveo z fiolek i wolno wstrzyknąć do wcześniej przygotowanego worka infuzyjnego.
  - Nie wolno mieszać lub jednocześnie podawać roztworu z innymi produktami leczniczymi przez tę samą linię do infuzji dożylnych.
  - Należy dopilnować, by objętość produktu Adakveo dodana do worka infuzyjnego mieściła się w zakresie od 10 ml do 96 ml, aby ostateczne stężenie uzyskane w worku infuzyjnym mieściło się w zakresie od 1 mg/ml do 9,6 mg/ml.
5. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie obracając worek infuzyjny. **NIE WSTRZĄSAĆ.**

#### Podanie

Rozcieńczony roztwór produktu Adakveo musi być podawany w infuzji dożylnej przez jałowy, niepirogenny filtr o średnicy otworów 0,2 mikrona wbudowany w linię infuzyjną, a czas infuzji to 30 minut. Nie obserwowano niezgodności pomiędzy produktem leczniczym Adakveo a zestawami do infuzji wykonanymi z PCW, PCW pokrytego PE, poliuretanu oraz membranami wbudowanych filtrów wykonanymi z polieterosulfonu (PES), poliamidu (PA) lub polisulfonu (PSU).

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

#### Usuwanie

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

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

EU/1/20/1476/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 października 2020

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 sierpnia 2022

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

**ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**



**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Novartis Pharma AG  
Lichtstrasse 35  
4056 Bazylea  
Szwajcaria

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6336 Langkampfen  
Austria

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norymberga  
Niemcy

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

### • Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

## E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dalszego zbadania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kryzanlizumabu podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki pierwotnej analizy badania III fazy CSEG101A2301 z kryzanlizumabem stosowanym z hydroksymocznikiem/hydroksykarbamidem lub bez u młodzieży i osób dorosłych z niedokrwistością sierpowatokrwinkową i przełomami naczyniowo-okluzyjnymi.	Raport z badania klinicznego z pierwotną analizą: grudzień 2025
W ramach dodatkowych badań farmakokinetyki, farmakodynamiki i bezpieczeństwa stosowania kryzanlizumabu, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki końcowe badania fazy II CSEG101A2202 kryzanlizumabu stosowanego samodzielnie lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem/hydroksykarbamidem u pacjentów chorych na niedokrwistość sierpowatokrwinkową z przełomami naczyniowo-okluzyjnymi.	Raport z badania klinicznego: Grudzień 2025 r.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I FLOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Adakveo 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
kryzanlizumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda 10 ml fiolka zawiera 100 mg kryzanlizumabu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także: sacharozę, cytrynian sodu (E 331), kwas cytrynowy (E 330), polisorbat 80 (E 433),  
wodę do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka  
100 mg/10 ml

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Do podania dożylnego po rozcieńczeniu.  
Do jednorazowego użytku.  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlandia

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1476/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Adakveo 10 mg/ml koncentrat jałowy  
kryzanlizumab  
iv.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

100 mg/10 ml

**6. INNE**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Adakveo 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji kryzanlizumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Adakveo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Adakveo
3. Jak lek Adakveo jest podawany
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Adakveo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Adakveo i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek Adakveo

Adakveo zawiera substancję czynną kryzanlizumab, która należy do grupy leków zwanych przeciwciałami monoklonalnymi (mAbs).

##### W jakim celu stosuje się lek Adakveo

Adakveo jest stosowany w zapobieganiu nawracającym bolesnym przełomom u pacjentów w wieku 16 lat i starszych chorujących na niedokrwistość sierpowatokrwinkową. Lek Adakveo może być podawany w skojarzeniu z hydroksymocznikiem /hydroksykarbamidem, chociaż może także być stosowany jako samodzielny lek.

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa to dziedziczne zaburzenie krwi. Powoduje ona, że dotknięte nią krwinki czerwone przybierają kształt sierpa, co utrudnia im przechodzenie przez małe naczynia krwionośne. Ponadto, w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej naczynia krwionośne są uszkodzone i stają się lepkie z powodu trwającego przewlekłego stanu zapalnego. Prowadzi to do sytuacji, w której komórki krwi przywierają do naczyń krwionośnych powodując ostre epizody bólu i uszkodzenie narządów.

##### Jak działa lek Adakveo

U pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową występuje większe stężenie białka zwanego P-selektyną. Adakveo wiąże P-selektynę. To powinno powstrzymać przywieranie komórek krwi do ścian naczyń i pomóc w zapobieganiu bolesnym przełomom.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania leku Adakveo lub przyczyn, dla których ten lek został przepisany pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

## 2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Adakveo

### Nie wolno podawać leku Adakveo pacjentowi:

- jeśli pacjent ma uczulenie na kryzanlizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

#### Reakcje związane z infuzją

Leki tego typu (zwane przeciwciałami monoklonalnymi) są podawane do żyły (dożylnie) w infuzji. Mogą one powodować reakcje niepożądane (skutki uboczne) po infuzji do organizmu pacjenta. Takie reakcje mogą wystąpić podczas infuzji lub w ciągu 24 godzin od otrzymania infuzji.

**Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce**, jeśli podczas infuzji lub w ciągu 24 godzin od podania infuzji u pacjenta wystąpi którykolwiek z podanych niżej objawów, ponieważ mogą one być oznakami reakcji związanej z infuzją:

- Ból w różnych miejscach ciała, ból głowy, gorączka, dreszcze lub drżenie, nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie, zawroty głowy, swędzenie, pokrzywka, poty, duszności lub świszczący oddech. Patrz także punkt 4, „Możliwe działania niepożądane”.

Lekarz lub pielęgniarka mogą monitorować stan pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów takich reakcji związanych z infuzją.

Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją, może zajść potrzeba przerwania lub zmniejszenia prędkości infuzji leku Adakveo. Pacjent może otrzymać dodatkowe leki w celu leczenia objawów reakcji związanej z infuzją. Kolejne infuzje leku Adakveo u pacjenta mogą być podawane z mniejszą prędkością i (lub) z lekami zmniejszającymi ryzyko wystąpienia reakcji związanej z infuzją.

#### Badania krwi podczas leczenia lekiem Adakveo

Jeśli pacjent wymaga wykonania badań krwi, powinien powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, że jest w trakcie leczenia lekiem Adakveo. Jest to ważne, ponieważ to leczenie może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych dotyczących liczby płytek krwi.

#### Dzieci i młodzież

Leku Adakveo nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat.

#### Lek Adakveo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

#### Ciąża i karmienie piersią

Lek Adakveo nie był badany u kobiet w ciąży, dlatego dane dotyczące jego bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży są ograniczone.

Lek Adakveo nie jest zalecany do stosowania u pacjentek w ciąży lub pacjentek zdolnych do zajścia w ciążę i niestosujących antykoncepcji.

Nie wiadomo, czy lek Adakveo lub jego poszczególne składniki przenikają do mleka kobiet karmiących piersią.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed otrzymaniem tego leku. Lekarz omówi z pacjentką potencjalne zagrożenie (zagrożenia) związane ze stosowaniem leku Adakveo podczas ciąży lub karmienia piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Adakveo może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia uczucia zmęczenia, senności lub zawrotów głowy nie prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, dopóki pacjent nie poczuje się lepiej.

### **Lek Adakveo zawiera sól**

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

### **3. Jak lek Adakveo jest podawany**

Lek Adakveo będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu podawania leku Adakveo, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki podających pacjentowi lek w infuzji.

Lekarz poinformuje pacjenta o datach infuzji i wizyt kontrolnych.

### **Jaka ilość leku Adakveo zostanie podana pacjentowi**

Zalecana dawka wynosi 5 mg na kilogram masy ciała. Pacjent otrzyma pierwszą infuzję w tygodniu 0, a drugą infuzję po dwóch tygodniach (tydzień 2). Następnie pacjent będzie otrzymywał infuzję co 4 tygodnie.

### **Jak podaje się lek w infuzji**

Lek Adakveo jest podawany do żyły (dożylnie) w infuzji trwającej 30 minut.

Lek Adakveo może być podawany jako samodzielny lek lub z hydroksymocznikiem/hydroksykarbamidem.

### **Jak długo trwa leczenie lekiem Adakveo**

Należy porozmawiać z lekarzem o tym, jak długo pacjent będzie wymagał leczenia. Lekarz prowadzący będzie regularnie kontrolował stan pacjenta, aby sprawdzić, czy leczenie przynosi pożądaną skuteczną.

### **Pominięcie infuzji leku Adakveo**

Bardzo ważne jest, by pacjent otrzymał wszystkie zaplanowane infuzje. W przypadku pominięcia wizyty z infuzją leku należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, aby wyznaczyć nowy termin wizyty.

### **Przerwanie leczenia lekiem Adakveo**

Nie należy przerywać leczenia lekiem Adakveo, o ile lekarz nie wyrazi na to zgody.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

##### **Niektóre działania niepożądane mogą być poważne**

**Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce wykonującym infuzję leku**, jeśli podczas infuzji lub w ciągu 24 godzin od podania infuzji u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- ból w różnych miejscach ciała, ból głowy, gorączka, dreszcze lub drżenie, nudności, wymioty, biegunka, zmęczenie, zawroty głowy, swędzenie, pokrzywka, poty, duszność lub świszczący oddech.

Te objawy mogą być oznakami reakcji związanej z infuzją, która jest częstym działaniem niepożądanym (oznacza to, że może wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10).

##### **Inne możliwe działania niepożądane**

Inne możliwe działania niepożądane obejmują działania wymienione niżej. Jeśli nasiliły się one, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

##### **Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)**

- ból stawów
- nudności
- ból pleców
- gorączka
- ból w dolnej lub górnej części brzucha, uczucie tkliwości dotykowej brzucha i uczucie dyskomfortu w brzuchu

##### **Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)**

- biegunka
- swędzenie (w tym swędzenie sromu i pochwy)
- wymioty
- ból mięśni
- ból mięśni lub kości klatki piersiowej (bole mięśniowo-szkieletowe klatki piersiowej)
- ból gardła (ból jamy ustnej i gardła)
- zaczerwienienie lub obrzęk i ból w miejscu infuzji

##### **Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**

- ból o dowolnym nasileniu (łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim) występujący w różnych miejscach ciała podczas infuzji lub w ciągu 24 godzin od infuzji, który może być objawem reakcji związanej z infuzją

##### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

#### 5. Jak przechowywać lek Adakveo

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Roztwory do infuzji należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Adakveo

- Substancją czynną leku jest kryzanlizumab. Każda 10 ml fiołka zawiera 100 mg kryzanlizumabu.
- Pozostałe składniki to: sacharoza, cytrynian sodu (E 331), kwas cytrynowy (E 330), polisorbat 80 (E 433) i woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda lek Adakveo i co zawiera opakowanie

Adakveo koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest płynem w kolorze bezbarwnym do lekko brązowawożółtego.

Adakveo jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiołkę.

### Podmiot odpowiedzialny

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

### Wytwórca

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norymberga  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### 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

#### 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

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

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

### Przygotowanie infuzji

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

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

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

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

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

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

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

### Przechowywanie rozcieńczonego roztworu

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

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

### Podanie

Rozcieńczony roztwór produktu Adakveo musi być podawany w infuzji dożylniej przez jałowy, niepirogenny filtr o średnicy otworów 0,2 mikrona wbudowany w linię infuzyjną, a czas infuzji to 30 minut. Nie obserwowano niezgodności pomiędzy produktem leczniczym Adakveo a zestawami do infuzji wykonanymi z PCW, PCW pokrytego PE, poliuretanu oraz membranami wbudowanych filtrów wykonanymi z polieterosulfonu (PES), poliamidu (PA) lub polisulfonu (PSU).

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

### Usuwanie

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu