

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Adakveo 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg crizanlizumab.

Eén injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg crizanlizumab.

Crizanlizumab is een monoklonaal antilichaam dat met behulp van DNA-recombinatietechniek in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-cellen) wordt geproduceerd.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)

Kleurloze tot enigszins bruingele vloeistof met pH 6 en met een osmolaliteit van 300 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Adakveo is geïndiceerd voor de preventie van herhaalde vaso-occlusieve crises bij patiënten met sikkelcelziekte in de leeftijd van 16 jaar en ouder. Het kan worden gegeven als ‘add-on’-therapie naast hydroxyurea/hydroxycarbamide (HU/HC) of als monotherapie bij patiënten voor wie HU/HC ongeschikt of ontoereikend is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden opgestart door een arts met ervaring in de behandeling van sikkelcelziekte.

Dosering

De aanbevolen dosis crizanlizumab is 5 mg/kg toegediend gedurende een periode van 30 minuten door middel van intraveneuze infusie in week 0, week 2 en daarna om de 4 weken.

Crizanlizumab kan alleen of in combinatie met HU/HC worden gegeven.

Als een dosis is gemist moet de behandeling zo spoedig mogelijk worden toegediend.

- Als crizanlizumab binnen 2 weken na de overgeslagen dosis wordt toegediend, moet de dosering worden voortgezet volgens het oorspronkelijke schema van de patiënt.
- Als crizanlizumab meer dan 2 weken na de overgeslagen dosis wordt toegediend, moet de dosering vanaf dat moment om de 4 weken worden voortgezet.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Crizanlizumab is niet onderzocht bij oudere patiënten. Er is geen dosisaanpassing nodig aangezien de farmacokinetiek van crizanlizumab bij volwassenen niet beïnvloed wordt door de leeftijd.

Nierinsufficiëntie

Op basis van de farmacokinetische resultaten voor de populatie is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). De gegevens over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie zijn te beperkt om conclusies te kunnen trekken over deze populatie.

Leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van crizanlizumab bij patiënten met leverinsufficiëntie zijn niet vastgesteld. Crizanlizumab is een monoklonaal antilichaam en wordt geklaard via katabolisme (d.w.z. afbraak tot peptiden en aminozuren), en er wordt niet verwacht dat een dosisaanpassing nodig is voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van crizanlizumab bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 16 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er is geen relevant gebruik van crizanlizumab bij pasgeborenen/zuigelingen jonger dan 6 maanden voor de indicatie van preventie van recidiverende vaso-occlusieve crises.

Wijze van toediening

Adakveo moet vóór toediening worden verdund met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie of met 5% dextrose.

De verdunde oplossing moet via een steriele, niet-pyrogene inlinefilter van 0,2 micron worden toegediend door middel van intraveneuze infusie gedurende een periode van 30 minuten. Het mag niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusinfusie.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Overgevoeligheid voor producten uit ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO-cellen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infusiegerelateerde reacties

In klinische onderzoeken werden infusiegerelateerde reacties (gedefinieerd als optredend binnen 24 uur na infusie) waargenomen bij 2 patiënten (1,8%) behandeld met crizanlizumab 5 mg/kg. Patiënten moeten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van infusiegerelateerde reacties, waaronder mogelijk koorts, koude rillingen, misselijkheid, braken, vermoeidheid, duizeligheid, pruritus, urticaria, zweten, kortademigheid of piepende ademhaling. In het geval van een ernstige reactie, moet de behandeling met crizanlizumab worden stopgezet en moet een geschikte therapie worden opgestart.

Verstoring van laboratoriumtests: geautomatiseerde bloedplaatjestellingen

Verstoring van geautomatiseerde bloedplaatjestellingen (klontering van bloedplaatjes) is waargenomen bij patiënten behandeld met crizanlizumab in klinische onderzoeken, met name wanneer bloedafnamebuisjes met EDTA (ethyleendiaminetetra-azijnzuur) werden gebruikt. Dit kan leiden tot een niet-evalueerbaar of onjuiste vaststelling van een verminderd aantal bloedplaatjes. Er is geen bewijs dat crizanlizumab *in vivo* een vermindering van het aantal circulerende bloedplaatjes veroorzaakt of een pro-aggregerend effect heeft.

Om de kans op verstoring van laboratoriumtests te verminderen, wordt aanbevolen de test zo snel mogelijk (binnen 4 uur na bloedafname) uit te voeren of citraatbuizen te gebruiken. Indien nodig kan het aantal bloedplaatjes worden geschat via een perifeer bloeduitstrijkje.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties tussen crizanlizumab en andere geneesmiddelen zijn niet onderzocht in specifieke onderzoeken.

Monoklonale antilichamen worden niet gemetaboliseerd door cytochroom-P450 (CYP450)-enzymen. Daarom wordt niet verwacht dat geneesmiddelen die substraten, inhibitoren of inductoren van CYP450 zijn, de farmacokinetiek van crizanlizumab beïnvloeden. In klinische onderzoeken had HU/HC geen effect op de farmacokinetiek van crizanlizumab bij patiënten.

Er wordt geen effect van de blootstelling aan gelijktijdig toegediende geneesmiddelen verwacht op basis van de metabole routes van monoklonale antilichamen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Adakveo bij zwangere vrouwen. Op basis van gegevens uit dieronderzoek, kan crizanlizumab het verlies van de foetus veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Adakveo te vermijden tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Om de effecten bij zwangere vrouwen vast te kunnen stellen, worden beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aangemoedigd om alle gevallen van zwangerschap en complicaties tijdens de zwangerschap te melden (startend vanaf 105 dagen voor de laatste menstruatie) aan de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (zie bijsluiter), om zo deze patiënten te kunnen monitoren via het *PRegnancy outcomes Intensive Monitoring programme* (PRIM). Daarnaast moeten alle bijwerkingen tijdens de zwangerschap gemeld worden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

Borstvoeding

Het is niet bekend of crizanlizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden na toediening van Adakveo. Er zijn geen gegevens over de effecten van crizanlizumab bij pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen of op de melkproductie.

Omdat veel geneesmiddelen, waaronder antilichamen, in de moedermelk kunnen worden uitgescheiden, kan een risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Adakveo moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Adakveo op de vruchtbaarheid van de mens. De beschikbare niet-klinische gegevens duiden niet op een effect op de vruchtbaarheid tijdens behandeling met crizanlizumab (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Adakveo kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid, vermoeidheid en slaperigheid kunnen optreden na toediening van crizanlizumab.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen ($\geq 10\%$ van de patiënten) in de Adakveo 5 mg/kg-groep waren artralgie, nausea, rugpijn, pyrexie en abdominale pijn. Ernstige voorvallen van pyrexie en artralgie (elk 0,9%) werden waargenomen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 1 worden de bijwerkingen op basis van gepoolde data van twee onderzoeken weergegeven: het cruciale onderzoek SUSTAIN en een open-label farmacokinetiek/farmacodynamiek- en veiligheidsonderzoek. Gebruik van crizanlizumab in combinatie met HU/HC resulteerde niet in relevante verschillen in het veiligheidsprofiel.

Binnen elke systeem-/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met de meest frequent voorkomende bijwerkingen eerst. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarnaast is de bijbehorende frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1 Bijwerkingen in klinische onderzoeken

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Orofaryngeale pijn
Maag- en darmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea, abdominale pijn*
	Vaak	Diarree, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Pruritus*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie, rugpijn
	Vaak	Myalgie, musculoskeletale pijn op de borst
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pyrexie
	Vaak	Reactie op de infusieplaats*
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Infusiegerelateerde reactie
<p>*De volgende groepen bevatten de volgende MedDRA-voorkeurstermen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abdominale pijn: abdominale pijn, bovenbuikpijn, pijn laag in de onderbuik, abdominaal ongemak en buikgevoeligheid - Pruritus: pruritus en vulvovaginale pruritus - Reactie op de infusieplaats: extravasatie op de infusieplaats, pijn op de infusieplaats en zwelling op de infusieplaats 		

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immunogeniciteit

In klinische onderzoeken werden behandeling-geïnduceerde antilichamen tegen crizanlizumab tijdelijk gedetecteerd bij 1 patiënt (0,9%) van de 111 patiënten die Adakveo 5 mg/kg toegediend kregen.

Er waren geen aanwijzingen voor een gewijzigde farmacokinetiek of voor een gewijzigd veiligheidsprofiel bij ontwikkeling van antilichamen tegen crizanlizumab.

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij patiënten in de leeftijd van 16 en 17 jaar zijn naar verwachting identiek aan die bij volwassenen. De veiligheid van crizanlizumab werd geëvalueerd bij 3 patiënten in de leeftijd < 18 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

In geval van vermoedelijke overdosering moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen en symptomatische behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige hematologische middelen, ATC-code: B06AX01

Werkingsmechanisme

Crizanlizumab is een selectief IgG2-kappa gehumaniseerd monoklonaal antilichaam (mAb) dat met hoge affiniteit aan P-selectine bindt en de interactie met zijn liganden, waaronder P-selectine glycoproteïne ligand 1 (PSGL-1), blokkeert. Crizanlizumab kan ook het gevormde P-selectine/PSGL-1-complex dissociëren. P-selectine is een adhesiemolecuul dat tot expressie komt op geactiveerde endotheelcellen en bloedplaatjes. Het speelt een essentiële rol bij de initiële rekrutering van leukocyten en de aggregatie van bloedplaatjes op de plaats van vaatletsel tijdens een ontsteking. In de chronische pro-inflammatoire toestand geassocieerd met sikkelcelziekte komt P-selectine tot overexpressie, zijn de circulerende bloedcellen en het endotheel geactiveerd en worden deze hyperadhesief. Door P-selectine gemedieerde multicellulaire adhesie speelt een cruciale rol in de pathogenese van vaso-occlusie en vaso-occlusieve crises (VOC's). Verhoogde P-selectinewaarden zijn vastgesteld bij patiënten met sikkelcelziekte.

Het is aangetoond dat de binding van P-selectine op het oppervlak van geactiveerd endotheel en bloedplaatjes op effectieve wijze interacties tussen endotheelcellen, bloedplaatjes, rode bloedcellen en leukocyten blokkeert en daarmee vaso-occlusie voorkomt.

Farmacodynamische effecten

Gedurende klinische onderzoeken resulteerde behandeling met crizanlizumab 5 mg/kg in dosisafhankelijke, onmiddellijke en aanhoudende remming van P-selectine (zoals gemeten *ex vivo*) bij patiënten met sikkelcelziekte.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van crizanlizumab, met of zonder HU/HC, werd geëvalueerd in het cruciale onderzoek SUSTAIN, een 52 weken durende, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind, multicentrische klinisch onderzoek bij patiënten met sikkelcelziekte met een voorgeschiedenis van vaso-occlusieve crises (VOC's).

In dit onderzoek werden VOC's gedefinieerd als vaso-occlusieve crises die leidden tot een bezoek aan een arts, waarbij alle acute episodes van pijn werden meegeteld ten gevolge van een vaso-occlusief voorval waarvoor een behandeling met orale of parenterale opioïden of parenterale niet-steroïdale ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) noodzakelijk was. Acut borstsyndroom (*acute chest syndrome*), leversequestratie, miltsequestratie en priapisme (waarvoor een bezoek aan een arts noodzakelijk was) werden per definitie ook als VOC's aangemerkt.

In totaal werden 198 sikkelcelziektepatiënten van 16 tot en met 63 jaar (gemiddelde leeftijd $30,1 \pm 10,3$ jaar), met elk mogelijk genotype sikkelcelziekte (inclusief HbSS [71,2%], HbSC [16,2%], HbSbeta0-thalassemie [6,1%], HbSbeta+-thalassemie [5,1%] en overigen [1,5%]) en een voorgeschiedenis van tussen de 2 en 10 VOC's in de voorgaande 12 maanden (62,6% en 37,4% van de patiënten had respectievelijk 2-4 of 5-10 VOC's), in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd naar Adakveo 5 mg/kg, Adakveo 2,5 mg/kg of placebo. De meerderheid van de patiënten had een zwarte huidskleur of was Afro-Amerikaans (91,9%). Patiënten kregen Adakveo met (62,1%) of zonder (37,9%) HU/HC. De randomisatie werd gestratificeerd naar patiënten die al HU/HC kregen (Ja/Nee) en naar aantal VOC'S in de voorgaande 12 maanden (2 tot 4, 5 tot 10). Patiënten mochten geneesmiddelen nemen ter verlichting van pijn (bijv. paracetamol, NSAID's en opioïden) en incidentele transfusies ontvangen wanneer dat nodig was. Patiënten die deelnamen aan een chronisch transfusieprogramma (vooraf geplande transfusiereeksen om profylactische redenen) werden uitgesloten uit het onderzoek.

Behandeling met Adakveo 5 mg/kg resulteerde in een 45,3% lager mediaan jaarlijks aantal VOC's in vergelijking met placebo (Hodges-Lehmann, mediaan absoluut verschil van -1,01 vergeleken met placebo, 95%-BI [-2,00, 0,00]), wat statistisch significant was (p=0,010). De mediane jaarlijkse aantallen ongecompliceerde VOC's (alle VOC's zoals hierboven gedefinieerd, exclusief acuut borstsyndroom, leversequestratie, miltsequestratie of priapisme) en het aantal ziekenhuisdagen waren respectievelijk 62,9% en 41,8% lager in de Adakveo 5 mg/kg-groep dan in de placebogroep. De tijdens het onderzoek optredende VOC's werden beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie.

De belangrijkste werkzaamheidsresultaten van het cruciale onderzoek SUSTAIN zijn samengevat in tabel 2 en tabel 3.

Tabel 2 Resultaten van het klinische onderzoek SUSTAIN bij sikkelcelziekte

Gebeurtenis	Adakveo 5 mg/kg (N=67) (standaard mediaan)	Placebo (N=65) (standaard mediaan)	Verandering t.o.v. placebo	Hodges- Lehmann mediaan verschil (95%-BI)	p-waarde (Wilcoxon- rangteken)
Primair eindpunt Jaarlijks aantal VOC's	1,63	2,98	-45,3%	-1,01 (-2,00; 0,00)	0,010
Secundaire eindpunten					
Jaarlijks aantal ziekenhuisdagen	4,00	6,87	-41,8%	0,00 (-4,36; 0,00)	0,450
Jaarlijks aantal ongecompliceerde VOC's	1,08	2,91	-62,9%	-1,00 (-1,98; 0,00)	-
Het primaire eindpunt (jaarlijks aantal VOC'S leidend tot een bezoek aan een arts) en het belangrijkste secundaire eindpunt (jaarlijks aantal ziekenhuisdagen) waren de enige eindpunten die formeel op statistische significantie werden getoetst volgens het protocol.					

Het klinische effect dat werd aangetoond in de primaire werkzaamheidsanalyse werd ondersteund door meerdere aanvullende analyses, waaronder een negatieve binomiale regressie op beoordelingen door onderzoekers met een conservatieve methode om ontbrekende gegevens te behandelen als gevolg van vroegtijdige stopzetting van de behandeling op basis van resultaten in de placebogroep (RR=0,74, 95%-BI=0,52, 1,06).

In de Adakveo 5 mg/kg-groep werden klinisch significante verlagingen van het jaarlijks aantal VOC's waargenomen in belangrijke subgroepen (HU/HC-gebruik, 2-4 of 5-10 VOC's in de voorafgaande 12 maanden, en HbSS- of niet-HbSS-genotypen; zie tabel 3).

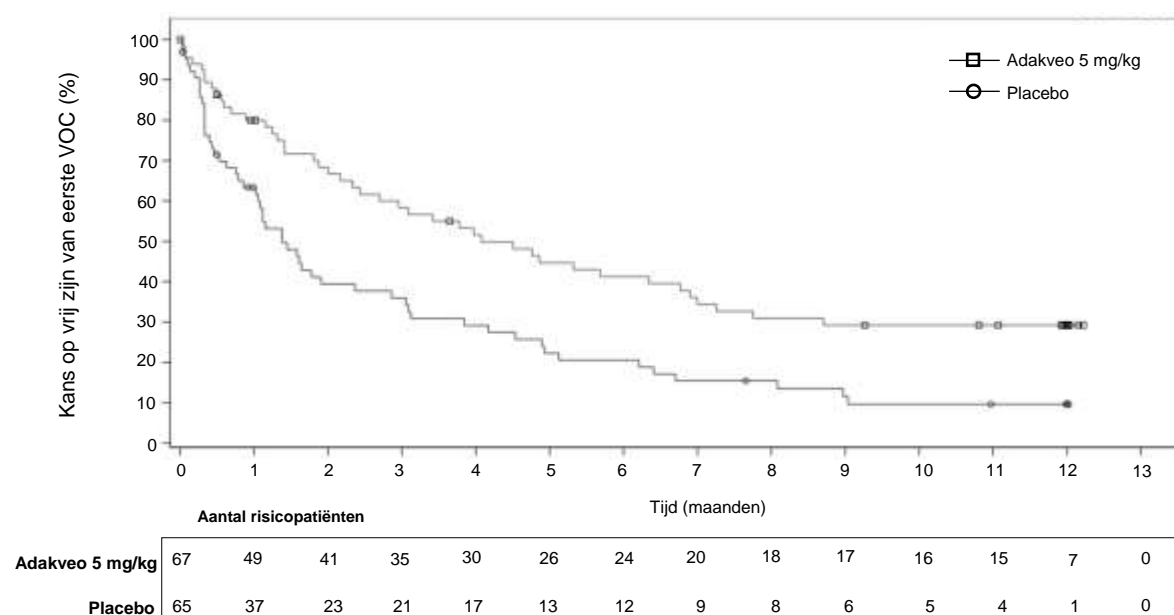
Tabel 3 Jaarlijks aantal VOC's bij patiënten - subgroepanalyses

Subgroep		Adakveo 5 mg/kg (N=67) (standaard mediaan)	Placebo (N=65) (standaard mediaan)	Verandering t.o.v. placebo	Hodges-Lehmann mediaan verschil (95%-BI)
HU/HC-gebruik	Ja	n=42 2,43	n=40 3,58	-32,1%	-1,01 (-2,44; 0,00)
	Nee	n=25 1,00	n=25 2,00	-50,0%	-1,02 (-2,00; 0,00)
Aantal VOC'S in voorgaande 12 maanden	2-4 VOC's	n=42 1,14	n=41 2,00	-43,0%	-0,05 (-1,56; 0,01)
	5-10 VOC's	n=25 1,97	n=24 5,32	-63,0%	-2,74 (-5,00; -0,83)
Genotypes sikkelcelziekte, inclusief HbSC	HbSS	n=47 1,97	n=47 3,01	-34,6%	-1,01 (-2,18; 0,00)
	Non-HbSS	n=20 0,99	n=18 2,00	-50,5%	-1,01 (-2,01; 0,00)

Een meer dan tweevoudige toename van het aantal patiënten zonder VOC's en die de studie voltooiden, werd waargenomen in de Adakveo 5 mg/kg-groep vergeleken met de placebogroep (22% versus 8%; oddsratio [95%-BI]: 3,57 [1,20; 10,63]). Een vergelijkbaar verschil werd ook waargenomen in belangrijke subgroepen (HU/HC-gebruik, genotype).

Behandeling met Adakveo 5 mg/kg werd ook geassocieerd met een driemaal langere, volgens de Kaplan-Meier-methode geschatte mediane tijd tot de eerste VOC vergeleken met placebo (4,07 versus 1,38 maanden; HR=0,495; 95%-BI: 0,331; 0,741) (figuur 1) en een tweemaal langere mediane tijd vanaf de randomisatie tot de tweede VOC in vergelijking met placebo (10,32 versus 5,09 maanden; HR=0,534; 95%-BI: 0,329; 0,866).

Figuur 1 Kaplan-Meier-curve van tijd tot eerste VOC



Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van crizanlizumab bij patiënten van 16 en 17 jaar is naar verwachting dezelfde als bij volwassenen. Drie patiënten (2,7%) jonger dan 18 jaar werden behandeld met crizanlizumab 5 mg/kg in klinische onderzoeken.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Adakveo in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van sikkelcelziekte (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De mediane tijd om de maximale serumconcentratie crizanlizumab te bereiken (T_{max}) bedroeg 1,92 uur bij steady-state na intraveneuze toediening van 5 mg/kg gedurende een periode van 30 minuten bij patiënten met sikkelcelziekte.

Distributie

De distributie van crizanlizumab is kenmerkend voor endogene humane antilichamen binnen de vasculaire en extracellulaire ruimtes. Het distributievolume (V_z) was 4,26 liter na een eenmalige intraveneuze infusie van crizanlizumab 5 mg/kg bij gezonde vrijwilligers.

Biotransformatie

Antilichamen worden voornamelijk geëlimineerd via proteolyse door lysosomale enzymen in de lever tot kleine peptiden en aminozuren.

Eliminatie

Bij gezonde vrijwilligers was de gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) 10,6 dagen. De gemiddelde klaring was 11,7 ml/uur bij een dosisniveau van crizanlizumab 5 mg/kg. Bij patiënten met sikkelcelziekte was de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd $T_{1/2}$ tijdens het toedieningsinterval 7,5 dagen.

Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan crizanlizumab (gemiddelde C_{max} , AUC_{last} of AUC_{inf}) nam op non-lineaire wijze toe over het dosisbereik van 0,2 tot 8 mg/kg bij gezonde vrijwilligers.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

In een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met een eGFR variërend van 35 tot 202 ml/min/1,73 m² werden geen klinisch belangrijke verschillen in de farmacokinetiek van crizanlizumab gevonden tussen patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie en patiënten met een normale nierfunctie. De gegevens over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie zijn te beperkt om conclusies te kunnen trekken over deze populatie (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van crizanlizumab bij patiënten met leverinsufficiëntie zijn niet vastgesteld. Crizanlizumab is een monoklonaal antilichaam en wordt geklaard via katabolisme (d.w.z. afbraak tot peptiden en aminozuren), en er wordt niet verwacht dat een dosisaanpassing nodig is voor patiënten met een leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek bij pediatriese patiënten jonger dan 16 jaar is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, weefselkruisreactiviteit en toxiciteit bij herhaalde dosering.

In het 26 weken durend onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering werd de toediening van crizanlizumab bij cynomolgusapen bij doseringen tot 50 mg/kg/dosis eenmaal per 4 weken (ten minste 13,5 maal de humane klinische blootstelling, op basis van AUC, bij patiënten met sikkelcelziekte bij een dosering van 5 mg/kg eenmaal per vier weken) over het algemeen goed verdragen. Bij geen van de geëvalueerde eindpunten waren er primaire crizanlizumab-gerelateerde bevindingen. Bij een dosering van 50 mg/kg werd bij 2 van de 10 dieren een lichte tot matige ontsteking van de bloedvaten in meerdere weefsels waargenomen die als een antigeen-antilichaam-complexreactie (antihumaan antilichaam van primaten) werd beschouwd. Er werd één geval van overlijden toegeschreven aan aspiratie van maaginhoud na een peri-infusiereactie gemedieerd door antigeneesmiddel-antilichaamafhankelijke overgevoeligheid.

De farmacologische effecten van crizanlizumab op hemodynamische en electrocardiografische parameters bij de cynomolgusaap werden geëvalueerd in het 26 weken durende onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering. Ook de ademhalingsfrequentie en neurologische parameters werden beoordeeld. Er waren geen crizanlizumab-gerelateerde effecten op arteriële bloeddruk of op hartfrequentie, PR, RR, QRS, QT en voor hartfrequentie gecorrigeerde QT (QTc)-intervallen te zien op de electrocardiogrammen (ECG's). Er werden geen ritmeafwijkingen of kwalitatieve veranderingen waargenomen tijdens de kwalitatieve ECG-beoordeling. Er werden geen crizanlizumab-gerelateerde effecten op ademhalingsfrequentie of neurologische parameters gevonden.

Er zijn geen formele carcinogeniteits-, genotoxiciteits- en juveniele toxiciteitsonderzoeken uitgevoerd met crizanlizumab.

In een 26 weken durend onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering kregen cynomolgusapen eenmaal per 4 weken crizanlizumab toegediend in doseringen tot 50 mg/kg (ten minste 13,5 maal de humane klinische blootstelling, op basis van AUC, bij patiënten met sikkelcelziekte bij een dosering van 5 mg/kg eenmaal per vier weken). Er waren geen nadelige effecten van crizanlizumab op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen.

In een verbeterd onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij cynomolgusapen kregen drachtige dieren eenmaal per twee weken intraveneus crizanlizumab in de periode van organogenese, in doseringen van 10 en 50 mg/kg (respectievelijk ongeveer 2,8 en 16 maal de humane klinische blootstelling, op basis van AUC, bij patiënten met sikkelcelziekte bij 5 mg/kg/dosis eenmaal per vier weken). Er werd geen maternale toxiciteit waargenomen. Er was bij beide doseringen sprake van een toename van foetaal verlies (abortussen of doodgeboorten) en dit was hoger in het derde trimester. De oorzaak van foetaal verlies bij apen is onbekend maar is mogelijk toe te schrijven aan de ontwikkeling van antigeneesmiddelantilichamen tegen crizanlizumab. Er waren geen effecten op de groei en ontwikkeling van zogende apenjongen gedurende de 6 maanden na de geboorte die toe te schrijven waren aan crizanlizumab.

Meetbare serumconcentraties van crizanlizumab werden bij de zogende apenjongen waargenomen op postnatale dag 28, wat bevestigt dat crizanlizumab, net als andere IgG-antilichamen, de placentabarrière passeert.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Natriumcitraat (E331)
Citroenzuur (E330)
Polysorbaat 80 (E433)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

18 maanden

Verdunde oplossing

Chemische en fysische ‘in-use’-stabiliteit, vanaf het begin van de bereiding van de verdunde oplossing voor infusie tot het einde van de infusie, is aangetoond gedurende maximaal 8 uur bij kamertemperatuur (tot 25 °C) en in het algemeen gedurende maximaal 24 uur bij 2 °C tot 8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de verdunde oplossing voor infusie onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de ‘in-use’-bewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en behoren ze normaliter niet langer te zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, waaronder de 4,5 uur bij kamertemperatuur (tot 25 °C) vanaf het begin van de bereiding tot voltooiing van de infusie, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren, ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml concentraat voor oplossing voor infusie in een glazen injectieflacon van type I met een gecoate chloorbutylrubberen stop afgesloten met een aluminium dop met een plastic flip-off-sluiting; de injectieflacon bevat 100 mg crizanlizumab.

Verpakking met 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Adakveo-injectieflacons zijn uitsluitend bestemd voor éénmalig gebruik.

Bereiding van de infusievloeistof

De verdunde oplossing voor infusie moet door een medische beroepsbeoefenaar worden bereid met gebruikmaking van aseptische technieken.

De totale dosis en het benodigde volume Adakveo zijn afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt; er wordt 5 mg crizanlizumab toegediend per kg lichaamsgewicht.

Het voor de bereiding van de infusie te gebruiken volume wordt berekend aan de hand van de volgende vergelijkingsformule:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{lichaamsgewicht van patiënt (kg)} \times \text{voorgeschreven dosis [5 mg/kg]}}{\text{Concentratie Adakveo [10 mg/ml]}}$$

1. Verkrijg het aantal injectieflacons dat nodig is om de voorgeschreven dosis toe te dienen en breng ze op kamertemperatuur (maximaal 4 uur). Voor elke 10 ml Adakveo is één injectieflacon nodig (zie onderstaande tabel).

Lichaamsgewicht (kg)	Dosis (mg)	Volume (ml)	Injectieflacons (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Inspecteer de injectieflacons visueel.
 - De oplossing in de injectieflacons moet transparant tot opaalachtig zijn. Niet gebruiken als er deeltjes in de oplossing aanwezig zijn.
 - De oplossing moet kleurloos zijn of mag een enigszins bruingele tint hebben.
3. Trek een volume gelijk aan het benodigde volume Adakveo op uit een infuuszak van 100 ml die 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie of 5% dextrose bevat. Voer dit af.
 - Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen de verdunde Adakveo-oplossing en infuuszakken van polyvinylchloride (PVC), polyethyleen (PE) en polypropyleen (PP).
4. Trek het benodigde volume Adakveo op uit de injectieflacons en injecteer dit langzaam in de eerder voorbereide infuuszak.
 - De oplossing mag niet worden gemengd of gelijktijdig toegediend met andere geneesmiddelen via dezelfde intraveneuze lijn.
 - Houd het aan de infuuszak toegevoegde volume Adakveo binnen een bereik van 10 ml tot 96 ml om een eindconcentratie in de infuuszak te verkrijgen van 1 mg/ml tot 9,6 mg/ml.
5. Meng de verdunde oplossing door de infuuszak voorzichtig om te keren. NIET SCHUDDEN.

Toediening

De verdunde Adakveo-oplossing moet via een steriele, niet-pyrogene inlinefilter van 0,2 micron worden toegediend door middel van intraveneuze infusie gedurende een periode van 30 minuten. Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen Adakveo en infusiesets van PVC, PE-bekleed PVC, polyurethaan en inlinefiltermembranen van polyethersulfon (PES), polyamide (PA) of polysulfon (PSU).

Spoel de lijn na toediening van Adakveo door met ten minste 25 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie of 5% dextrose.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1476/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
Zwitserland

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14a, lid 4 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van crizanlizumab nader te onderzoeken, dient de vergunninghouder de resultaten in te dienen van de primaire analyse van een fase III CSEG101A2301-onderzoek van crizanlizumab, met of zonder hydroxyurea/hydroxycarbamide, bij adolescente en volwassen sikkelcelziektepatiënten met vaso-occlusieve crises	Primaire analyse klinisch onderzoeksrapport: December 2025
Om de farmacokinetiek, farmacodynamiek en veiligheid van crizanlizumab verder te onderzoeken, dient de vergunninghouder de definitieve resultaten in te dienen van het fase II CSEG101A2202-onderzoek van crizanlizumab, met of zonder hydroxyurea/hydroxycarbamide, bij sikkelcelziektepatiënten met vaso-occlusieve crisis	Klinisch onderzoeksrapport: December 2025

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Adakveo 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
crizanlizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg crizanlizumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: sucrose, natriumcitraat (E331), citroenzuur (E330), polysorbaat 80 (E433), water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon
100 mg/10 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren, ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1476/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Adakveo 10 mg/ml steriel concentraat
crizanlizumab
i.v.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg/10 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Adakveo 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie crizanlizumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Adakveo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Adakveo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Adakveo?

Adakveo bevat de werkzame stof crizanlizumab, dat behoort tot een groep geneesmiddelen die monoklonale antilichamen worden genoemd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Adakveo wordt gebruikt om terugkerende pijn aanvallen (crises) te voorkomen bij patiënten van 16 jaar en ouder met sikkelcelziekte. Adakveo kan worden gegeven in combinatie met hydroxyurea/hydroxycarbamide, maar het kan ook alleen worden toegediend.

Sikkelcelziekte is een erfelijke bloedziekte. Het zorgt ervoor dat aangetaste rode bloedcellen de vorm van een sikkel krijgen en moeilijk door kleine bloedvaten kunnen gaan. Daarnaast zijn bij sikkelcelziekte de bloedvaten beschadigd en kleverig als gevolg van aanhoudende chronische ontstekingen. Hierdoor blijven bloedcellen aan de bloedvaten kleven, en dat veroorzaakt acute pijn aanvallen en orgaanschade.

Hoe werkt dit middel?

Patiënten met sikkelcelziekte hebben grotere hoeveelheid van een eiwit dat P-selectine wordt genoemd. Adakveo bindt P-selectine. Dit moet voorkomen dat bloedcellen aan de vaatwanden blijven plakken, en het moet pijn aanvallen (crises) helpen voorkomen.

Als u vragen heeft over hoe Adakveo werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Reacties op de infusie

Geneesmiddelen van dit type (monoklonale antilichamen genoemd) worden via een infuus in een ader toegediend (intraveneuze infusie). Ze kunnen ongewenste reacties (bijwerkingen) veroorzaken wanneer ze in uw lichaam worden toegediend. Dergelijke reacties kunnen optreden binnen 24 uur na de toediening van een infusie.

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u een van de volgende symptomen ervaart, want het kunnen tekenen zijn van een reactie op een infuus:

- Koorts, koude rillingen, beven, misselijkheid, overgeven (braken), vermoeidheid, duizeligheid, pijn op de plaats waar de infuusnaald wordt ingebracht, blaren, jeuk, kortademigheid of een piepende ademhaling. Zie ook rubriek 4, 'Mogelijke bijwerkingen'.

Uw arts of verpleegkundige kan u controleren op klachten en verschijnselen van dergelijke infusiereacties.

Bloedtests tijdens behandeling met Adakveo

Als uw bloed moet worden onderzocht, vertel de arts of verpleegkundige dan dat u met Adakveo wordt behandeld. Dit is belangrijk omdat deze behandeling storend kan werken op een laboratoriumtest waarbij het aantal bloedplaatjes in uw bloed wordt gemeten.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Adakveo mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren in de leeftijd tot 16 jaar oud.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Adakveo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Zwangerschap en borstvoeding

Adakveo werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen, waardoor er slechts beperkte informatie is over de veiligheid ervan bij zwangere vrouwen.

Als u zwanger bent of als u een vrouw bent die zwanger kan worden en geen anticonceptie gebruikt, is het beter om Adakveo niet te gebruiken.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel of afzonderlijke stoffen ervan in de moedermelk terechtkomen.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt. Uw arts zal de mogelijke risico's van het gebruik van Adakveo tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding met u bespreken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Adakveo kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Indien u vermoeidheid, slaperigheid of duizeligheid ervaart, rijd dan niet en bedien geen machines totdat u zich beter voelt.

Adakveo bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Adakveo zal aan u worden toegediend door een arts of verpleegkundige.

Als u vragen heeft over hoe Adakveo wordt toegediend, stel die dan aan de arts of verpleegkundige die u de infusie gaat toedienen.

Uw arts zal u vertellen wanneer uw infusies en vervolgspraken plaatsvinden.

Hoeveel Adakveo krijgt u toegediend?

De aanbevolen dosis is 5 mg per kilogram lichaamsgewicht. U krijgt de eerste infusie in week 0 en de tweede infusie twee weken later (in week 2). Daarna krijgt u om de 4 weken een infusie.

Hoe wordt de infusie toegediend?

Adakveo wordt in een ader (intraveneus) toegediend als een infusie die 30 minuten duurt.

Adakveo kan alleen of samen met hydroxyurea/hydroxycarbamide worden gegeven.

Hoelang duurt de behandeling met Adakveo?

U kunt met uw arts bespreken hoelang u behandeld moet worden. Uw arts zal uw toestand regelmatig monitoren om te controleren of de behandeling het gewenste effect heeft.

Bent u een infusie van Adakveo vergeten?

Het is zeer belangrijk dat u al uw infusen toegediend krijgt. Als u een afspraak voor een infusie mist, neem dan zo spoedig mogelijk contact op met uw arts om een nieuwe afspraak te maken.

Als u stopt met de behandeling met Adakveo

Stop niet met de behandeling met Adakveo, tenzij uw arts tegen u zegt dat dit mag.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn.

Vertel het onmiddellijk aan de arts of verpleegkundige die u het infuus geeft als u een van de volgende bijwerkingen krijgt:

- Koorts, koude rillingen, beven, misselijkheid, overgeven (braken), vermoeidheid, duizeligheid, pijn op de plaats waar de infuusnaald wordt ingebracht, blaren, jeuk, kortademigheid of een piepende ademhaling.

Deze symptomen kunnen tekenen zijn van een reactie op de infusie; dit is een vaak voorkomende bijwerking (d.w.z. het komt bij minder dan 1 op de 10 gebruikers voor).

Andere mogelijke bijwerkingen

Andere mogelijke bijwerkingen zijn de bijwerkingen die hieronder worden genoemd. Als deze bijwerkingen ernstig worden, vertel dat dan aan uw arts of verpleegkundige.

Zeer vaak voorkomend (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- pijn in de gewrichten (artralgie)
- misselijkheid
- rugpijn
- koorts
- pijn in de onderbuik of bovenbuik, gespannen gevoel in de buik en ongemak in de buik

Vaak voorkomend (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- diarree
- jeuk (waaronder vulvovaginale jeuk)
- overgeven (braken)
- spierpijn (myalgie)
- pijn in de spieren of botten van de borst (musculoskeletale pijn op de borst)
- keelpijn (orofaryngeale pijn)
- roodheid of zwelling en pijn op de plaats van de infusie

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de buitenverpakking en het etiket na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren, ter bescherming tegen licht. Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Oplossingen voor infusie moeten onmiddellijk na verdunning worden gebruikt.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in Adakveo?

- De werkzame stof in dit middel is crizanlizumab. Elke injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg crizanlizumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, natriumcitraat (E331), citroenzuur (E330), polysorbaat 80 (E433) en water voor injecties.

Hoe ziet Adakveo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Adakveo-concentraat voor oplossing voor infusie is een kleurloze tot enigszins bruingele vloeistof.

Adakveo is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Adakveo-injectieflacons zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Bereiding van de infusievloeistof

De verdunde oplossing voor infusie moet door een medische beroepsbeoefenaar worden bereid met gebruikmaking van aseptische technieken.

De totale dosis en het benodigde volume Adakveo zijn afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt; er wordt 5 mg crizanlizumab toegediend per kg lichaamsgewicht.

Het voor de bereiding van de infusie te gebruiken volume wordt berekend aan de hand van de volgende formule:

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{lichaamsgewicht van patiënt (kg)} \times \text{voorgeschreven dosis [5 mg/kg]}}{\text{Concentratie Adakveo [10 mg/ml]}}$$

1. Verkrijg het aantal injectieflacons dat nodig is om de voorgeschreven dosis toe te dienen en breng ze op kamertemperatuur (maximaal 4 uur). Voor elke 10 ml Adakveo is één injectieflacon nodig (zie onderstaande tabel).

Lichaamsgewicht (kg)	Dosis (mg)	Volume (ml)	Injectieflacons (n)
40	200	20	2
60	300	30	3
80	400	40	4
100	500	50	5
120	600	60	6

2. Inspecteer de injectieflacons visueel.
 - De oplossing in de injectieflacons moet transparant tot opaalachtig zijn. Niet gebruiken als er deeltjes in de oplossing aanwezig zijn.
 - De oplossing moet kleurloos zijn of mag een enigszins bruingele tint hebben.
3. Trek een volume gelijk aan het benodigde volume Adakveo op uit een infuuszak van 100 ml die 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie of 5% dextrose bevat. Voer dit af.
 - Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen de verdunde Adakveo-oplossing en infuuszakken van polyvinylchloride (PVC), polyethyleen (PE) en polypropyleen (PP).
4. Trek het benodigde volume Adakveo op uit de injectieflacons en injecteer dit langzaam in de eerder voorbereide infuuszak.
 - De oplossing mag niet worden gemengd of gelijktijdig toegediend met andere geneesmiddelen via dezelfde intraveneuze lijn.
 - Houd het aan de infuuszak toegevoegde volume Adakveo binnen een bereik van 10 ml tot 96 ml om een eindconcentratie in de infuuszak te verkrijgen van 1 mg/ml tot 9,6 mg/ml.
5. Meng de verdunde oplossing door de infuuszak voorzichtig om te keren. NIET SCHUDDEN.

Bewaring van de verdunde oplossing

Chemische en fysische 'in-use'-stabiliteit, vanaf het begin van de bereiding van de verdunde oplossing voor infusie tot het einde van de infusie, is aangetoond gedurende maximaal 8 uur bij kamertemperatuur (tot 25 °C) en in het algemeen gedurende maximaal 24 uur bij 2 °C tot 8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient de verdunde oplossing voor infusie onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de 'in-use'-bewaartijden en omstandigheden

voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en behoren ze normaliter niet langer te zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, waaronder begrepen 4,5 uur bij kamertemperatuur (tot 25 °C) vanaf het begin van de bereiding tot voltooiing van de infusie, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Toediening

De verdunde Adakveo-oplossing moet via een steriele, niet-pyrogene inlinefilter van 0,2 micron worden toegediend door middel van intraveneuze infusie gedurende een periode van 30 minuten. Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen Adakveo en infusiesets van PVC, PE-bekleed PVC, polyurethaan en inlinefiltermembranen van polyethersulfon (PES), polyamide (PA) of polysulfon (PSU).

Spoel de lijn na toediening van Adakveo door met ten minste 25 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie of 5% dextrose.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.