

▼ 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

Aanbevolen dosis

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.

Uitgestelde of gemiste doses

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.

Behandelen van infusiegerelateerde reacties

Tabel 1 vat de aanbevelingen samen voor de behandeling van infusiegerelateerde reacties (zie ook rubriek 4.4 en 4.8).

Tabel 1 Aanbevelingen voor de behandeling van infusiegerelateerde reacties

Ernst van de bijwerking	Aanbeveling voor behandeling
Milde (Graad 1) tot matige (Graad 2) infusiegerelateerde reacties	Onderbreek de infusie of verminder tijdelijk de infusiesnelheid. Initieer symptomatische behandeling.* Overweeg voor volgende infusies premedicatie en/of een tragere infusiesnelheid.
Ernstige (\geq Graad 3) infusiegerelateerde reacties	Stak de behandeling met Adakveo. Initieer symptomatische behandeling.*
* Bijv. antipyreticum, pijnstiller en/of antihistaminicum. Voorzichtigheid is geboden met corticosteroiden bij patiënten met sikkelcelziekte, tenzij klinisch geïndiceerd (bijv. behandeling van anafylaxie).	

Speciale populaties

Oudere patiënten

Crizanalizumab is niet onderzocht bij oudere patiënten. Er is geen dosisaanpassing nodig aangezien de farmacokinetiek van crizanalizumab 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 crizanalizumab bij patiënten met leverinsufficiëntie zijn niet vastgesteld. Crizanalizumab 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 crizanalizumab 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 crizanalizumab 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 tijdens infusie of binnen 24 uur na infusie) waargenomen bij 3 patiënten (2,7%) behandeld met crizanlizumab 5 mg/kg (zie rubriek 4.8).

In de postmarketingsetting werden gevallen van infusiegerelateerde reacties gemeld, waaronder gevallen van ernstige pijn, die qua locatie, ernst en/of aard verschilden van de uitgangssituatie van de patiënt en die in verschillende gevallen ziekenhuisopname vereisten. De meeste van deze infusiegerelateerde reacties traden op tijdens de infusie of binnen enkele uren na voltooiing van de eerste of tweede infusie. Een later optreden van ernstige pijn na eerdere goed verdragen infusies werd echter ook gemeld. Sommige patiënten hebben ook latere complicaties ondervonden, zoals acuut borstsyndroom en vetembolie, vooral die patiënten die met steroïden werden behandeld.

Patiënten moeten worden gemonitord op en geadviseerd worden over klachten en verschijnselen van infusiegerelateerde reacties, waaronder pijn op verschillende plaatsen, hoofdpijn, koorts, koude rillingen, misselijkheid, braken, diarree, vermoeidheid, duizeligheid, pruritus, urticaria, zweten, kortademigheid of piepende ademhaling (zie rubriek 4.8).

In het geval van een ernstige infusiegerelateerde reactie, moet de behandeling met crizanlizumab worden stopgezet en moet een geschikte therapie worden opgestart (zie rubriek 4.2).

Zie rubriek 4.2 voor aanbevelingen over de behandeling van milde of matige infusiegerelateerde reacties.

Voorzichtigheid is geboden met corticosteroïden bij patiënten met sikkelcelziekte, tenzij klinisch geïndiceerd (bijv. behandeling van anafylaxie).

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 perifere bloeditstrijkje.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

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. Deze bijwerkingen kunnen, samen met myalgie, musculoskeletale pijn op de borst en diarree, tekenen en symptomen zijn van een infusiegerelateerde reactie wanneer ze worden waargenomen tijdens infusie of binnen 24 uur na een infusie (zie rubriek 4.4). Ernstige voorvallen van pyrexie en artralgie (elk 0,9%) werden waargenomen. Ernstige pijnverschijnselen als onderdeel van infusiegerelateerde reacties werden postmarketing gemeld.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 2 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. Bijwerkingen gemeld in de postmarketingsetting worden eveneens weergegeven in tabel 2.

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 ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2 Bijwerkingen uit klinische onderzoeken en postmarketingsurveillance

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*
	Niet bekend	Pijn [#]
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Infusiegerelateerde reactie

*De volgende groepen bevatten de volgende MedDRA-voorkeurstermen:

- 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

[#] Pijn op verschillende plaatsen die optreedt tijdens de infusie of binnen 24 uur na de infusie (bijv. mogelijke infusiegerelateerde reactie). Dit omvat maar is niet beperkt tot buikpijn, artralgie, rugpijn, botpijn, pijn op de borst, algemene lichaamspijn, hoofdpijn, spierspasmen, musculoskeletale pijn, spierpijn, pijn in extremiteit. Zie rubriek 4.4.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

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-steroidale 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 acut 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 3 en tabel 4.

Tabel 3 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 ongecomplieerde 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 4).

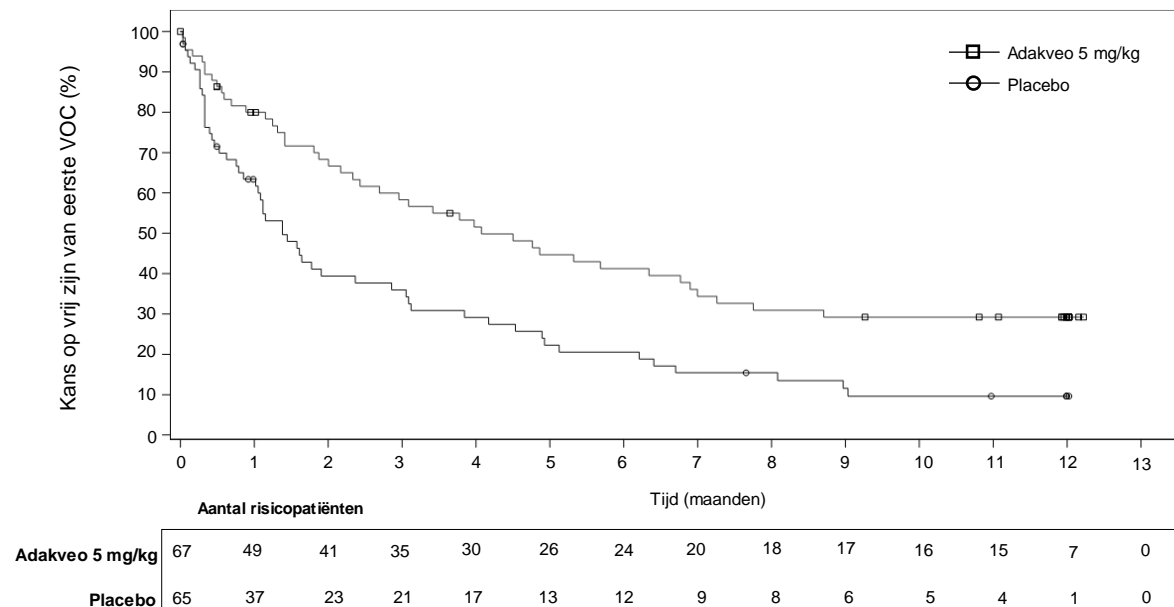
Tabel 4 Jaarlijks aantal VOC's bij patiënten - subgroepanalyses

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 pediatrische 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 antigeen-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 placentabarière 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

2 jaar

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:

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

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

28 oktober 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

26 augustus 2021

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