

# BON USAGE DU MÉDICAMENT (1)

## Tolérance générale

- ◆ Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $\geq 10\%$  des patients) dans le groupe ADAKVEO® 5 mg/kg étaient arthralgie, nausées, douleurs dorsales, pyrexie et douleurs abdominales. Ces effets indésirables, ainsi que des myalgies, des douleurs thoraciques musculo-squelettiques et des diarrhées peuvent être des signes et symptômes d'une réaction liée à la perfusion lorsqu'ils sont observés pendant la perfusion ou dans les 24 heures suivant la perfusion. Des cas sévères de pyrexie et d'arthralgie ont été observés (chacun 0,9%).
- ◆ Des douleurs intenses dans le cadre de réactions liées à la perfusion ont été rapportées après la commercialisation.
- ◆ L'utilisation d'ADAKVEO® en association avec l'HU/HC n'a pas entraîné de différence significative au niveau du profil de sécurité.

**FRÉQUENCES : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ;  
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).**

| <b>Classe de systèmes d'organes</b>                     | <b>Fréquence</b>       | <b>Effet indésirable</b>                            |
|---|------------------------|---|
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales  | Fréquent               | Douleur oropharyngée                                |
| Affections gastro-intestinales                          | Très fréquent          | Nausées, douleurs abdominales*                      |
|   | Fréquent               | Diarrhée, vomissements                              |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané           | Fréquent               | Prurit*   |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif | Très fréquent          | Arthralgie, douleurs dorsales                       |
|   | Fréquent               | Myalgie, douleurs thoraciques musculo-squelettiques |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent          | Pyrexie   |
|   | Fréquent               | Réaction au site de perfusion*                      |
|   | Fréquence indéterminée | Douleurs**  |

HU/HC : hydroxyurée/hydroxycarbamide

**Pour une information complète, se référer au résumé des caractéristiques du produit.**

| Classe de systèmes d'organes                                 | Fréquence | Effet indésirable            |
|--|-----------|------------------------------|
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | Fréquent  | Réaction liée à la perfusion |

\* Les catégories suivantes contiennent les termes préférentiels MedDRA suivants :

- Douleurs abdominales : douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, douleurs abdominales basses, inconfort abdominal et sensibilité abdominale
- Prurit : prurit et prurit vulvovaginal
- Réaction au site de perfusion : extravasation au site de perfusion, douleur au site de perfusion et gonflement au site de perfusion

\*\* Douleurs de localisations variées apparaissant pendant la perfusion ou dans les 24 heures suivant la perfusion (par ex. réaction potentiellement liée à la perfusion). Cela inclut, mais n'est pas limité à, douleurs abdominales, arthralgies, douleurs dorsales, douleurs osseuses, douleurs thoracique, douleurs généralisées, céphalées, spasmes musculaires, douleurs musculo-squelettiques, myalgies, douleurs au niveau des extrémités

## IMMUNOGÉNÉCITÉ

Dans les études cliniques, des anticorps anti-crizanlizumab induits par le traitement ont été détectés de manière transitoire chez 1 patient (0,9 %) parmi les 111 ayant reçu ADAKVEO® 5 mg/kg. Aucun signe d'altération de la pharmacocinétique ou du profil de sécurité n'a été mis en évidence avec le développement d'anticorps anti-crizanlizumab.

**Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).**

**▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.**

**Pour une information complète, se référer au résumé des caractéristiques du produit.**

# Bon usage

## CONTRE-INDICATIONS

- ◆ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.  
Liste des excipients : saccharose, citrate de sodium (E331), acide citrique (E330), polysorbate 80 (E433), eau pour préparations injectables.
- ◆ Hypersensibilité aux produits de cellules Ovariennes de Hamster Chinois (CHO).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- ◆ Aucune étude spécifique entre ADAKVEO® et d'autres médicaments n'a été réalisée.
- ◆ Les anticorps monoclonaux ne sont pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 (CYP450).
- ◆ Les médicaments qui sont des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs des CYP450 ne devraient pas affecter la pharmacocinétique du crizanlizumab.
- ◆ Aucun effet sur l'exposition aux médicaments administrés de manière concomitante n'est attendu du fait des voies métaboliques des anticorps monoclonaux.
- ◆ Dans les études cliniques, l'HU/HC n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du crizanlizumab chez les patients.

## SURDOSAGE

- ◆ En cas de suspicion de surdosage : des mesures générales de soutien et un traitement symptomatique doivent être instaurés.

## EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES

- ◆ Influence mineure d'ADAKVEO® sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
- ◆ Peuvent survenir après l'administration d'ADAKVEO® : sensation vertigineuse, de la fatigue et une somnolence.

HU/HC : hydroxyurée/hydroxycarbamide

**Pour une information complète, se référer au résumé des caractéristiques du produit.**

## MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

### ◆ **Traçabilité**

- Enregistrer clairement le nom et le numéro de lot du produit administré.

### ◆ **Réactions liées à la perfusion**

- Dans les études cliniques, des réactions liées à la perfusion (définies comme survenant pendant la perfusion ou dans les 24 heures suivant la perfusion) ont été observées chez 3 patients (2,7 %) traités par ADAKVEO® 5 mg/kg.
- Depuis la commercialisation, des cas de réactions liées à la perfusion ont été rapportés, comprenant des douleurs intenses variant dans leur localisation, leur sévérité et/ou dans leur nature par rapport à l'état initial du patient et nécessitant une hospitalisation dans de nombreux cas. La majorité de ces réactions liées à la perfusion est survenue pendant la perfusion ou dans les quelques heures suivant la fin de la première ou seconde perfusion. Cependant, une apparition plus tardive de douleurs intenses a également été rapportée après des perfusions antérieures bien tolérées. Certains patients ont également rencontré des complications ultérieures telles qu'un syndrome thoracique aigu et une embolie graisseuse, en particulier ceux traités par des stéroïdes.
- Surveiller et informer les patients afin de détecter des signes et symptômes de réactions liées à la perfusion, notamment douleurs de localisations variées, céphalées, fièvre, frissons, nausées, vomissements, diarrhées, fatigue, étourdissements, prurit, urticaire, sueurs, essoufflement ou respiration sifflante.
- En cas de réaction grave liée à la perfusion, interrompre ADAKVEO® et mettre en place un traitement approprié.
- Des précautions doivent être prises avec les corticoïdes chez les patients atteints de drépanocytose, sauf si cliniquement indiqués (par ex. traitement de l'anaphylaxie).

### ◆ **Interférence avec les analyses de laboratoire : numération plaquettaire automatisée**

- Une interférence avec la numération plaquettaire automatisée (formation d'agrégats plaquettaires) a été observée chez des patients traités par ADAKVEO® dans les études cliniques, en particulier lors de l'utilisation de tubes contenant de l'EDTA (acide éthylènediaminetétraacétique).
- Afin de limiter le risque d'interférence avec les analyses de laboratoire, il est recommandé de réaliser l'analyse dès que possible (dans les 4 heures suivant la prise de sang) ou d'utiliser des tubes citratés. Si nécessaire, la numération plaquettaire peut être estimée par frottis sanguin.

### ◆ **Excipients à effet notable**

- ADAKVEO® contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

**Pour une information complète, se référer au résumé  
des caractéristiques du produit.**

### ◆ **Grossesse**

- Les données sur l'utilisation d'ADAKVEO® chez la femme enceinte sont limitées.
- Selon les données issues des études effectuées chez l'animal, crizanlizumab peut entraîner la perte du fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.
- Par mesure de précaution : il est préférable d'éviter l'utilisation d'ADAKVEO® pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyens de contraception.
- Pour aider à déterminer les effets chez les femmes enceintes : les professionnels de santé sont encouragés à signaler tous les cas de grossesse et de complications pendant la grossesse (à partir de 105 jours avant la dernière période menstruelle) au représentant local du titulaire de l'AMM pour permettre le suivi de ces patientes dans le cadre du programme PRegnancy outcomes Intensive Monitoring (PRIM). De plus, tous les événements indésirables survenant pendant la grossesse doivent être rapportés via le système national de déclaration.

### ◆ **Allaitement**

- On ne sait pas si ADAKVEO® est excrété dans le lait maternel après administration. Il n'existe pas de données concernant les effets d'ADAKVEO® sur le nouveau-né/nourrisson allaité ou sur la production de lait.
- Étant donné que de nombreux médicaments, y compris les anticorps, peuvent être excrétés dans le lait maternel, un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.
- Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par ADAKVEO®, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### ◆ **Fertilité**

- Pas de données concernant l'effet d'ADAKVEO® sur la fertilité chez l'Homme.
- Les données non cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet sur la fertilité induit par le traitement par l'ADAKVEO®.

## **POPULATIONS PARTICULIÈRES**

### ◆ **Patients âgés**

ADAKVEO® n'a pas été étudié chez les patients âgés. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire car la pharmacocinétique d'ADAKVEO® chez les adultes n'est pas affectée par l'âge.

### ◆ **Insuffisance rénale**

Sur la base des résultats pharmacocinétiques de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sont trop limitées pour tirer des conclusions dans cette population.

### ◆ **Insuffisance hépatique**

La sécurité et l'efficacité d'ADAKVEO® chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'ont pas été établies. ADAKVEO® est un anticorps monoclonal qui est éliminé par catabolisme (c'est-à-dire dégradation en peptides et en acides aminés) et une modification de la dose ne devrait donc pas être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

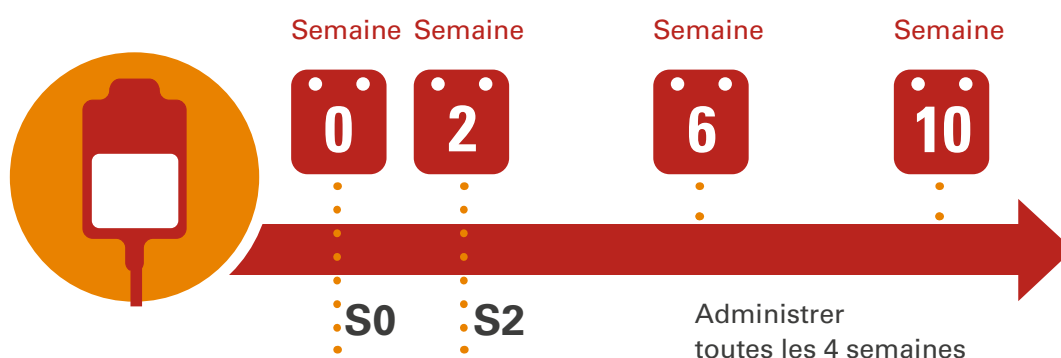
### ◆ **Population pédiatrique**

- La sécurité et l'efficacité d'ADAKVEO® chez les enfants âgés de 6 mois à 16 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
- ADAKVEO® ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 16 ans.

## Posologie

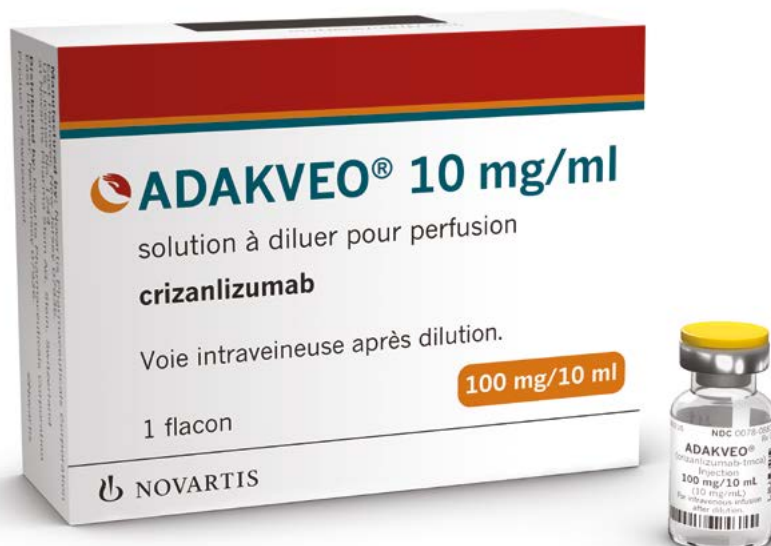
Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la drépanocytose.

Dose recommandée d'ADAKVEO® chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus : **5 mg/kg** administrés sur une période de **30 minutes par perfusion intraveineuse aux semaines 0 et 2**, puis **toutes les 4 semaines**.



ADAKVEO® peut être administré seul  
ou en association avec de  
l'hydroxyurée/hydroxycarbamide (HU/HC).

Pour une information complète, se référer au résumé  
des caractéristiques du produit.



## CRIZANLIZUMAB 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

- ◆ **En cas de dose manquée**, le traitement doit être administré dès que possible.
  - Si ADAKVEO® est administré dans les 2 semaines suivant la dose manquée, l'administration doit être poursuivie conformément au schéma d'administration initial du patient.
  - Si ADAKVEO® est administré plus de 2 semaines après la dose manquée, l'administration doit être poursuivie toutes les 4 semaines par la suite.
- ◆ **Prise en charge des réactions liées à la perfusion :**

| Sévérité de l'effet indésirable                                       | Recommandation de prise en charge  |
|---|--|
| Réactions liées à la perfusion légères (Grade 1) à modérées (Grade 2) | Interrompre temporairement la perfusion ou réduire le débit de perfusion. Initier un traitement symptomatique.*<br>Pour les perfusions suivantes, envisager un traitement préventif et/ou un débit de perfusion plus lent. |
| Réactions liées à la perfusion sévères (≥ Grade 3)                    | Interrompre le traitement par Adakveo. Initier un traitement symptomatique.*   |

\* Par ex. antipyrétique, analgésique et/ou antihistaminique. Des précautions doivent être prises avec les corticoïdes chez les patients atteints de drépanocytose, sauf si cliniquement indiqués (par ex. traitement de l'anaphylaxie).

**Pour une information complète, se référer au résumé des caractéristiques du produit.**

# Préparation de la perfusion



## 1. CALCULER LA DOSE

- ◆ La dose totale et le volume requis d'ADAKVEO® dépendent du poids corporel du patient ; 5 mg d'ADAKVEO® est administré par kg de poids corporel.
- ◆ Le volume à utiliser pour la préparation de la perfusion est calculé à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{Volume (ml)} = \frac{\text{Poids corporel du patient (kg)} \times 5 \text{ mg/kg}}{\text{Concentration d'ADAKVEO® 10 mg/ml}}$$

## 2. DÉTERMINER LE NOMBRE DE FLACONS



1 flacon = 10 ml

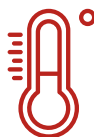
$$\text{Nombre de flacons} = \frac{\text{Volume (ml)}}{10 \text{ ml / flacon}}$$

**Exemple : pour un adulte pesant 75 kg :**  
Volume d'ADAKVEO® à utiliser pour la préparation

$$\frac{75 \times 5}{10} = 37,5 \text{ ml} \quad \frac{37,5}{10} = 3,75 \quad \mathbf{4 \text{ flacons}}$$

Pour une information complète, se référer au résumé des caractéristiques du produit.

### 3. PRÉPARER LES FLACONS

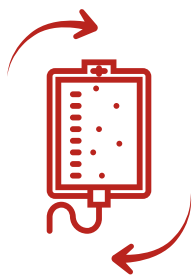


◆ **Porter les flacons à la température ambiante (pendant 4 heures maximum).**

◆ **Inspecter visuellement les flacons :**

- La solution dans les flacons doit être limpide à opalescente. Ne pas utiliser si des particules sont présentes dans la solution.
- La solution doit être incolore ou peut avoir une teinte légèrement jaune-brunâtre.

### 4. DILUER



**Après avoir ajouté ADAKVEO® mélanger en retournant délicatement la poche.**

**NE PAS AGITER**

**ADAKVEO® doit être dilué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) solution pour injection ou de glucose à 5% avant administration.**

**La solution diluée pour perfusion doit être préparée par un professionnel de santé utilisant des techniques aseptiques.**

**Pour une information complète, se référer au résumé des caractéristiques du produit.**

- ◆ Retirer un volume égal au volume requis d'ADAKVEO® d'une poche de perfusion de 100 ml contenant une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) solution pour injection ou de glucose à 5% et le jeter.
  - Aucune incompatibilité n'a été observée entre la solution diluée d'ADAKVEO® et les poches de perfusion en polychlorure de vinyle (PVC), polyéthylène (PE) et polypropylène (PP).
- ◆ Prélever le volume nécessaire d'ADAKVEO® dans les flacons et injecter lentement dans la poche de perfusion préparée précédemment.
  - La solution ne doit pas être mélangée ou co-administrée avec d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion intraveineuse.
  - Maintenir le volume d'ADAKVEO® ajouté à la poche de perfusion dans la plage de 10 ml à 96 ml afin d'obtenir une concentration finale dans la poche de perfusion entre 1 mg/ml et 9,6 mg/ml.

Mélanger la solution diluée en retournant délicatement la poche de perfusion.

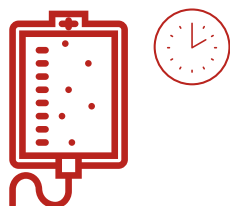
**NE PAS AGITER.**

La solution diluée pour perfusion doit être **utilisée immédiatement.**

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser une température comprise entre 2°C à 8°C : 24h à partir du début de la préparation jusqu'à la fin de la perfusion, dont 4,5 heures à température ambiante (jusqu'à 25°C) à partir du début de la préparation jusqu'à la fin de la perfusion, sauf si la dilution a été réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

**Pour une information complète, se référer au résumé des caractéristiques du produit.**

## 5. ADMINISTRER



**Sur une période de 30 min**

- ◆ La solution diluée doit être administrée à travers un filtre en ligne de 0,2 micron stérile et apyrogène, par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes.
- ◆ Elle ne doit pas être administrée en injection rapide ou bolus intraveineux.
- ◆ Après l'administration d'ADAKVEO®, rincer la ligne de perfusion avec au moins 25 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) solution pour injection ou de glucose à 5%.
- ◆ Aucune incompatibilité n'a été observée entre ADAKVEO® et les perfuseurs en PVC, PVC garni de PE, polyuréthane, et les membranes de filtre en ligne en polyéthersulfone (PES), polyamide (PA) ou polysulfone (PSU).

## 6 ÉLIMINER

- ◆ Les flacons d'ADAKVEO® sont à usage unique.
- ◆ Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**Pour une information complète, se référer au résumé des caractéristiques du produit.**

# Conservation



## **CRIZANLIZUMAB 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

## **Durée de conservation**

**Flacon non ouvert** : 2 ans.

**Solution diluée** : la solution diluée pour perfusion doit être **utilisée immédiatement**.

**En cas d'utilisation non immédiate**, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser **à une température comprise entre 2°C à 8°C** : 24h à partir du début de la préparation jusqu'à la fin de la perfusion, dont 4,5 heures à température ambiante (jusqu'à 25°C) à partir du début de la préparation jusqu'à la fin de la perfusion, sauf si la dilution a été réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

**Pour une information complète, se référer au résumé  
des caractéristiques du produit.**

# Informations relatives aux conditions de prescription, délivrance et prise en charge <sup>(1)</sup>

AMM conditionnelle obtenue le 28/10/2020. Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou en médecine interne ou aux médecins compétents en maladie du sang. Agréé aux collectivités et divers services publics (JO en date du 29/10/2021).

1. RCP ADAKVEO®. Septembre 2020

**Pour une information complète, se référer au résumé des caractéristiques du produit.**



**Représentant local :  
Novartis Pharma SAS**

8/10 Rue Henri Sainte Claire Deville  
CS 40150  
92563 RUEIL MALMAISON CEDEX  
Tel : 01.55.47.60.00

**Information et Communication Médicales :**

Tel : 01.55.47.66.00  
icm.phfr@novartis.com

Chez Novartis, nous veillons à la protection de vos données personnelles. Toutes les informations concernant le traitement de ces données sont disponibles ici : [www.novartis.fr/notice-information](http://www.novartis.fr/notice-information).

En résumé : Novartis Pharma SAS utilise les données collectées afin d'assurer la gestion de sa relation avec les professionnels de santé et répondre à ses obligations de transparence.

Elles seront conservées le temps nécessaire à la gestion de cette relation. En cas de signalement d'un évènement indésirable, nous vous invitons à lire la notice générale d'information sur les données personnelles [www.novartis.fr/notices](http://www.novartis.fr/notices) et à vous conformer à votre obligation légale de fournir au préalable à la personne exposée les informations contenues dans cette notice. Dans le cadre du respect de notre obligation légale, les données seront conservées pour une durée conforme à la réglementation.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification ou de suppression de vos données personnelles, d'en demander le cas échéant la portabilité, d'obtenir la limitation du traitement de vos données personnelles, de vous opposer à ce traitement, et de donner des directives sur le sort de vos données après votre décès. Vous disposez également du droit de retirer votre consentement à tout moment. Toutefois, pour la finalité relative à la transparence, vous ne disposez pas d'un droit d'opposition ou de suppression ; pour la finalité relative à la pharmacovigilance, vous ne disposez ni du droit d'opposition, de suppression, ni de portabilité des données.

Si vous souhaitez nous adresser une question et/ou exercer vos droits, vous pouvez écrire à : [droit.information@novartis.com](mailto:droit.information@novartis.com) (pour Novartis Pharma SAS). Vous pouvez également soumettre une réclamation à notre délégué à la protection des données à : [global.privacy.office@novartis.com](mailto:global.privacy.office@novartis.com), et auprès de la CNIL (<https://www.cnil.fr/>) en cas de violation de vos droits.

Novartis Pharma SAS s'engage au respect de la Charte de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments d'octobre 2014 et au Référentiel de Certification en vigueur. Vous avez la possibilité de faire connaître votre appréciation sur la qualité scientifique, l'objectivité et la conformité aux lois et règlements de l'activité d'information promotionnelle des délégués Novartis à la rubrique contact de notre site [Novartis.fr](http://Novartis.fr)

Pour toute information relative aux règles de déontologie applicables, vous pouvez également vous adresser au collaborateur Novartis exerçant cette activité.

Ce collaborateur pourra vous remettre sur demande les informations prévues aux articles R.5122-8 et R.5122-11 du CSP au format papier ou électronique.