

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adakveo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Crizanlizumab.

Eine 10-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Crizanlizumab.

Crizanlizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Farblose bis leicht bräunlich-gelbe Flüssigkeit mit einem pH-Wert von 6 und einer Osmolalität von 300 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Adakveo wird angewendet zur Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen (VOCs) bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung. Es kann als Zusatztherapie zu Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC) gegeben werden oder als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Anwendung von HU/HC nicht geeignet oder unzureichend ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung im Umgang mit der Sichelzellerkrankung haben.

Dosierung

Empfohlene Dosis

Die empfohlene Dosis von Crizanlizumab beträgt 5 mg/kg, verabreicht über einen Zeitraum von 30 Minuten als intravenöse Infusion in Woche 0, Woche 2 und danach alle 4 Wochen.

Crizanlizumab kann als Monotherapie oder gemeinsam mit HU/HC verabreicht werden.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollte die Behandlung so bald wie möglich durchgeführt werden.

- Wird Crizanlizumab innerhalb von 2 Wochen nach der ausgelassenen Dosis verabreicht, sollte die Dosisgabe entsprechend des ursprünglichen Dosierungsschemas des Patienten fortgesetzt werden.
- Wird Crizanlizumab mehr als 2 Wochen nach der ausgelassenen Dosis verabreicht, sollte die Dosisgabe danach alle 4 Wochen fortgesetzt werden.

Umgang mit infusionsbedingten Reaktionen

Tabelle 1 fasst die Empfehlungen zum Umgang mit infusionsbedingten Reaktionen zusammen (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.8).

Tabelle 1 Handlungsempfehlungen bei infusionsbedingten Reaktionen

Schweregrad der Nebenwirkung	Handlungsempfehlungen
Leichte (Grad 1) bis mäßige (Grad 2) infusionsbedingte Reaktionen	Vorübergehende Unterbrechung oder Reduzierung der Infusionsgeschwindigkeit. Symptomatische Behandlung einleiten.* Bei nachfolgenden Infusionen Prämedikation und/oder langsamere Infusionsgeschwindigkeit in Betracht ziehen.
Schwere (\geq Grad 3) infusionsbedingte Reaktionen	Abbruch der Behandlung mit Adakveo. Symptomatische Behandlung einleiten.*
* Z. B. antipyretische, analgetische und/oder antihistaminische Arzneimittel. Bei Patienten mit Sichelzellerkrankung ist mit Kortikosteroiden Vorsicht geboten, es sei denn, es ist klinisch indiziert (z. B. Behandlung von Anaphylaxie).	

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Crizanlizumab wurde nicht bei älteren Patienten untersucht. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, da die Pharmakokinetik von Crizanlizumab bei Erwachsenen nicht durch das Alter beeinflusst wird.

Nierenfunktionsstörung

Auf der Basis der Ergebnisse der Populationspharmakokinetik (PK) ist bei Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Daten von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind zu begrenzt, um Rückschlüsse für diese Population ableiten zu können.

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Crizanlizumab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist nicht erwiesen. Crizanlizumab ist ein monoklonaler Antikörper und wird katabolisch eliminiert (d. h. Abbau in Peptide und Aminosäuren), weshalb eine Dosisänderung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht als erforderlich angesehen wird (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Crizanlizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis 16 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt im Anwendungsgebiet der Prävention von wiederkehrenden vasookklusiven Krisen keinen relevanten Nutzen von Crizanlizumab bei Säuglingen jünger als 6 Monate.

Art der Anwendung

Adakveo sollte vor der Anwendung mit Natriumchlorid-9-mg/ml-(0,9 %)-Injektionslösung oder Glucose 5 % verdünnt werden.

Die verdünnte Lösung muss als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden, wobei ein steriler, pyrogenfreier Inline-Filter mit 0,2 Mikrometer Porengröße anzuwenden ist. Sie darf weder als intravenöse Druck- noch als Bolusinjektion verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Bestandteile der Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Studien wurden infusionsbedingte Reaktionen (definiert als Reaktionen, die während der Infusion oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftraten) bei 3 Patienten (2,7 %), die mit 5 mg/kg Crizanlizumab behandelt wurden, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Nach der Markteinführung wurden Fälle von infusionsbedingten Reaktionen berichtet, einschließlich schwerer Schmerzergebnisse, die sich in Ort, Schweregrad und/oder Art vom Ausgangszustand des Patienten unterschieden und in einigen Fällen einen Krankenhausaufenthalt erforderten. Die Mehrzahl dieser infusionsbedingten Reaktionen trat während der Infusion oder innerhalb weniger Stunden nach Abschluss der ersten oder zweiten Infusion auf. Es wurde jedoch auch über später einsetzende schwere Schmerzergebnisse berichtet, die nach vorhergehenden gut vertragenen Infusionen auftraten. Bei einigen Patienten traten auch Folgekomplikationen wie akutes Thoraxsyndrom und Fettembolie auf, insbesondere bei Patienten, die mit Steroiden behandelt wurden.

Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen zu überwachen und hinzuweisen. Hierzu können Schmerzen an verschiedenen Stellen, Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Ermüdung, Schwindelgefühl, Pruritus, Urtikaria, Schwitzen, Kurzatmigkeit oder Giemen gehören (siehe Abschnitt 4.8).

Im Falle einer schweren infusionsbedingten Reaktion sollte Crizanlizumab abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Für Handlungsempfehlungen bei leichten oder mäßigen infusionsbedingten Reaktionen siehe Abschnitt 4.2.

Vorsicht ist geboten mit Kortikosteroiden bei Patienten mit Sichelzellerkrankheit, es sei denn, es ist klinisch indiziert (z. B. Behandlung von Anaphylaxie).

Beeinträchtigung von Laboruntersuchungen: Automatisierte Bestimmung der Thrombozytenzahl

In klinischen Studien wurden bei mit Crizanlizumab behandelten Patienten Beeinträchtigungen bei der automatisierten Bestimmung der Thrombozytenzahl (Verklumpung der Thrombozyten) beobachtet, insbesondere wenn EDTA(Ethylendiamintetraessigsäure)-Röhrchen verwendet wurden. Dies kann zu nicht auswertbaren oder fälschlicherweise erniedrigten Thrombozytenzahlen führen. Es liegen keine Hinweise vor, dass Crizanlizumab *in vivo* eine Verringerung der zirkulierenden Thrombozyten verursacht oder eine fördernde Wirkung auf die Aggregation hat.

Um eine mögliche Beeinträchtigung von Laboruntersuchungen abzuschwächen, wird empfohlen, die Untersuchung so schnell wie möglich durchzuführen (innerhalb von 4 Stunden nach Blutprobenentnahme) oder Citrat-Röhrchen zu verwenden. Bei Bedarf kann die Thrombozytenzahl mittels eines peripheren Blutausstrichs geschätzt werden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Crizanlizumab und anderen Arzneimitteln wurden nicht in entsprechenden Studien untersucht.

Monoklonale Antikörper werden nicht durch Cytochrom-P450(CYP450)-Enzyme verstoffwechselt. Daher ist nicht zu erwarten, dass Arzneimittel, die Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von CYP450 sind, einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Crizanlizumab haben. In klinischen Studien zeigten HU/HC bei Patienten keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Crizanlizumab.

Aufgrund der Stoffwechselwege von monoklonalen Antikörpern ist keine Wirkung auf die Exposition von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Adakveo bei Schwangeren vor. Auf der Grundlage von Daten aus Tierversuchen hat Crizanlizumab das Potenzial, Fetusverluste zu verursachen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Adakveo während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, vermieden werden.

Um die Auswirkungen bei schwangeren Frauen besser bestimmen zu können, wird das medizinische Fachpersonal aufgefordert, alle Schwangerschaften und Komplikationen während der Schwangerschaft (ab 105 Tage vor der letzten Menstruation) dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers zu melden (siehe Packungsbeilage), um eine Überwachung dieser Patientinnen durch das PRenancy outcomes Intensive Monitoring Programm (PRIM) zu ermöglichen. Darüber hinaus sollten alle unerwünschten Schwangerschaftsereignisse über nationale Meldesystem angezeigt werden.

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Crizanlizumab nach der Anwendung von Adakveo in die Muttermilch übergeht. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Crizanlizumab auf das gestillte Neugeborene/Kind oder auf die Milchproduktion vor.

Da viele Arzneimittel, darunter auch Antikörper, mit der Muttermilch ausgeschieden werden können, ist ein Risiko für das Neugeborene/Kind nicht auszuschließen.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Adakveo zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Adakveo auf die Fertilität beim Menschen vor. Die zur Verfügung stehenden präklinischen Daten weisen nicht auf einen Effekt auf die Fertilität unter Crizanlizumab-Behandlung hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Adakveo kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Schwindel, Müdigkeit und Schläfrigkeit können nach Verabreichung von Crizanlizumab auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (bei $\geq 10\%$ der Patienten) in der Adakveo 5-mg/kg-Gruppe waren Arthralgie, Übelkeit, Rückenschmerzen, Fieber und Abdominalschmerz. Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen können zusammen mit Myalgien, muskuloskelettalen Brustschmerzen und Diarrhö Anzeichen und Symptome einer infusionsbedingten Reaktion sein, wenn sie während der Infusion oder innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4). Schwere Ereignisse wurden bei Fieber und Arthralgie berichtet (jeweils 0,9 %). Schwere Schmerzereignisse im Rahmen von infusionsbedingten Reaktionen wurden nach der Markteinführung berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind Nebenwirkungen aufgelistet, die auf gepoolten Daten aus zwei Studien basieren: der zulassungsrelevanten Studie SUSTAIN und einer einarmigen, unverblindeten Studie zur Pharmakokinetik/Pharmakodynamik und Sicherheit. Die Anwendung von Crizanlizumab in Kombination mit HU/HC führte zu keinen bedeutsamen Unterschieden im Sicherheitsprofil. Die nach der Markteinführung gemeldeten Nebenwirkungen sind ebenfalls in Tabelle 2 aufgeführt.

Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Darüber hinaus wird die jeweilige Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung anhand der folgenden Konventionen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2 Nebenwirkungen aus klinischen Studien und der Arzneimittelüberwachung nach der Markteinführung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Abdominalschmerz*
	Häufig	Diarrhö, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Pruritus*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen
	Häufig	Myalgie, die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber
	Häufig	Reaktion an der Infusionsstelle*
	Nicht bekannt	Schmerzen [#]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Infusionsbedingte Reaktion
<p>*Die folgenden zusammengefassten Begriffe enthalten die folgenden bevorzugten MedDRA-Begriffe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abdominalschmerz: Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch, Schmerzen im Unterbauch, abdominale Beschwerden und abdominaler Druckschmerz - Pruritus: Pruritus und vulvovaginaler Pruritus - Reaktion an der Infusionsstelle: Paravasation an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle und Schwellung an der Infusionsstelle <p>[#] Schmerzen an verschiedenen Stellen, die während der Infusion oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftreten (z. B. mögliche infusionsbedingte Reaktion). Diese beinhalten - jedoch beschränken sich nicht auf - Bauchschmerzen, Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Brustschmerzen, allgemeine Körperschmerzen, Kopfschmerzen, Muskelkrämpfe, muskuloskeletale Schmerzen, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten. Siehe Abschnitt 4.4</p>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

In klinischen Studien wurden bei einem Patienten (0,9 %) der 111 Patienten, die 5 mg/kg Adakveo erhielten, vorübergehend behandlungsbedingte, gegen Crizanlizumab gerichtete Antikörper festgestellt.

Es gab keine Hinweise auf eine Veränderung in der Pharmakokinetik oder des Sicherheitsprofils durch die Bildung von Antikörpern gegen Crizanlizumab.

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Patienten im Alter von 16 und 17 Jahren ähneln voraussichtlich denen bei Erwachsenen. Die Sicherheit von Crizanlizumab wurde bei 3 Patienten < 18 Jahren untersucht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Fälle einer Überdosierung berichtet.

Bei Verdacht auf Überdosierung sind allgemeine supportive Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Hämatologika, ATC-Code: B06AX01

Wirkmechanismus

Crizanlizumab ist ein selektiver humanisierter monoklonaler IgG2-kappa-Antikörper, der mit hoher Affinität an P-Selektin bindet und die Interaktion mit dessen Liganden, einschließlich P-Selektin-Glykoprotein-Ligand-1, blockiert. Crizanlizumab kann auch vorgeformte P-Selektin/PSGL-1-Komplexe dissoziieren. P-Selektin ist ein Adhäsionsmolekül, das auf aktivierten Endothelzellen und Thrombozyten exprimiert wird. Es spielt eine essenzielle Rolle bei der initialen Rekrutierung von Leukozyten und der Aggregation von Thrombozyten am Ort einer Gefäßverletzung während einer Entzündung. Im chronisch entzündungsfördernden Zustand, der mit der Sichelzellerkrankung einhergeht, wird P-Selektin überexprimiert und zirkulierende Blutzellen sowie das Endothelium werden aktiviert und hyperadhäsiv. Die durch P-Selektin vermittelte multizelluläre Adhäsion ist ein Schlüsselfaktor in der Pathogenese der Vasookklusion und der vasookklusiven Krisen (VOC). Bei Patienten mit Sichelzellerkrankung werden erhöhte Spiegel von P-Selektin nachgewiesen.

Es hat sich gezeigt, dass die Bindung von P-Selektin auf der Oberfläche des aktivierten Endothels und der Thrombozyten die Interaktionen zwischen Endothelzellen, Thrombozyten, Erythrozyten und Leukozyten wirksam blockiert und so eine Vasookklusion verhindert.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien führte die Behandlung mit 5 mg/kg Crizanlizumab bei Patienten mit Sichelzellerkrankung zu einer dosisabhängigen, unmittelbaren und anhaltenden Hemmung von P-Selektin (*ex vivo* gemessen).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Crizanlizumab, mit oder ohne HU/HC, wurde in der zulassungsrelevanten Studie SUSTAIN, einer 52-wöchigen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, multizentrischen klinischen Studie, an Patienten mit Sichelzellerkrankung und vasookklusiven Krisen (VOCs) in der Vorgeschichte untersucht.

In dieser Studie waren VOCs definiert als Krisen, die zu einem Arztbesuch führten und alle akuten Schmerzepisoden beinhalteten, deren einzige Ursache ein vasookklusives Ereignis war, das einen Arztbesuch und die Behandlung mit oralen oder parenteralen Opioiden oder parenteralen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) erforderte. Laut Definition wurden als weitere VOCs auch ein akutes Thoraxsyndrom, Lebersequestration, Sequestrierung der Milz und Priapismus (Arztbesuch erforderlich) angesehen.

Insgesamt 198 Patienten mit Sichelzellerkrankung im Alter zwischen 16 und 63 Jahren (inklusive; mittleres Alter: 30,1 ± 10,3 Jahre), mit jeglichem Sichelzellerkrankung-Genotyp (einschließlich HbSS [71,2 %], HbSC [16,2 %], HbSbeta0-Thalassämie [6,1 %], HbSbeta+-Thalassämie [5,1 %] und andere [1,5 %]) sowie anamnestisch bekannten 2 bis 10 VOCs in den vorangegangenen 12 Monaten (62,6 % bzw. 37,4 % der Patienten hatten 2 - 4 bzw. 5 - 10 VOCs) wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten 5 mg/kg Adakveo, 2,5 mg/kg Adakveo oder Placebo. Die Mehrheit der Patienten waren Schwarze oder Afroamerikaner (91,9 %). Die Patienten erhielten Adakveo mit (62,1 %) oder ohne (37,9 %) HU/HC. Die Randomisierung war stratifiziert nach Patienten, die bereits HU/HC erhielten (J/N) und nach Anzahl der VOCs in den vorangegangenen 12 Monaten (2 bis 4, 5 bis 10). Patienten war es erlaubt, schmerzstillende Arzneimittel (d. h. Paracetamol, NSARs und Opiode) einzunehmen und bei Bedarf gelegentliche Transfusionen zu erhalten. Patienten, die an einem chronischen Transfusionsprogramm (geplante Serie von Transfusionen zu Prophylaxezwecken) teilnahmen, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Behandlung mit 5 mg/kg Adakveo führte zu einer im Median 45,3 % niedrigeren jährlichen Rate von VOCs im Vergleich zu Placebo (Hodges-Lehmann, medianer absoluter Unterschied von -1,01 im Vergleich zu Placebo, 95 %-KI [-2,00; 0,00]), was statistisch signifikant war (p = 0,010). Die medianen jährlichen Raten unkomplizierter VOCs (alle VOCs wie oben definiert, außer akutes Thoraxsyndrom, Lebersequestration, Sequestrierung der Milz oder Priapismus) und Tage im Krankenhaus waren in der Gruppe, die 5 mg/kg Adakveo erhielt, um 62,9 % bzw. 41,8 % geringer als in der Placebo-Gruppe. Die während der Studie aufgetretenen VOCs wurden durch eine unabhängige Gutachterkommission bewertet.

Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse der zulassungsrelevanten Studie SUSTAIN sind in den Tabellen 3 und 4 zusammengefasst.

Tabelle 3 Ergebnisse der klinischen Studie SUSTAIN bei Sichelzellerkrankung

Ereignis	5 mg/kg Adakveo (N = 67) (Standardmedian)	Placebo (N = 65) (Standardmedian)	Änderung gegenüber Placebo	Medianer Unterschied nach Hodges-Lehmann (95 %-KI)	p-Wert (Wilcoxon-Rangsummentest)
Primärer Endpunkt Jährliche Rate an VOCs	1,63	2,98	-45,3 %	-1,01 (-2,00; 0,00)	0,010
Sekundäre Endpunkte					
Jährliche Rate an Tagen im Krankenhaus	4,00	6,87	-41,8 %	0,00 (-4,36; 0,00)	0,450
Jährliche Rate an unkomplizierten VOCs	1,08	2,91	-62,9 %	-1,00 (-1,98; 0,00)	-
Die primären (jährliche Rate an VOC, die zu einem Arztbesuch führten) und wichtigsten sekundären (jährliche Rate an Tagen im Krankenhaus) Endpunkte waren die einzigen, die gemäß Prüfplan formal auf statistische Signifikanz untersucht wurden.					

Der in der primären Wirksamkeitsanalyse nachgewiesene klinische Effekt wurde durch mehrere ergänzende Analysen unterstützt, darunter eine negative binomiale Regression der Bewertungen der Prüfarzte. Diese wurde mit einer konservativen Methode zur Behandlung der aufgrund eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs fehlenden Daten, basierend auf den Ergebnissen in der Placebo-Gruppe, durchgeführt (RR=0,74; 95 %-KI=0,52; 1,06).

In der Adakveo 5-mg/kg-Gruppe wurden klinisch signifikante Reduktionen in der jährlichen Rate an VOCs in allen Subgruppen beobachtet (Anwendung von HU/HC, 2 - 4 oder 5 - 10 VOCs in den vorangegangenen 12 Monaten sowie HbSS- oder Nicht-HbSS-Genotypen; siehe Tabelle 4).

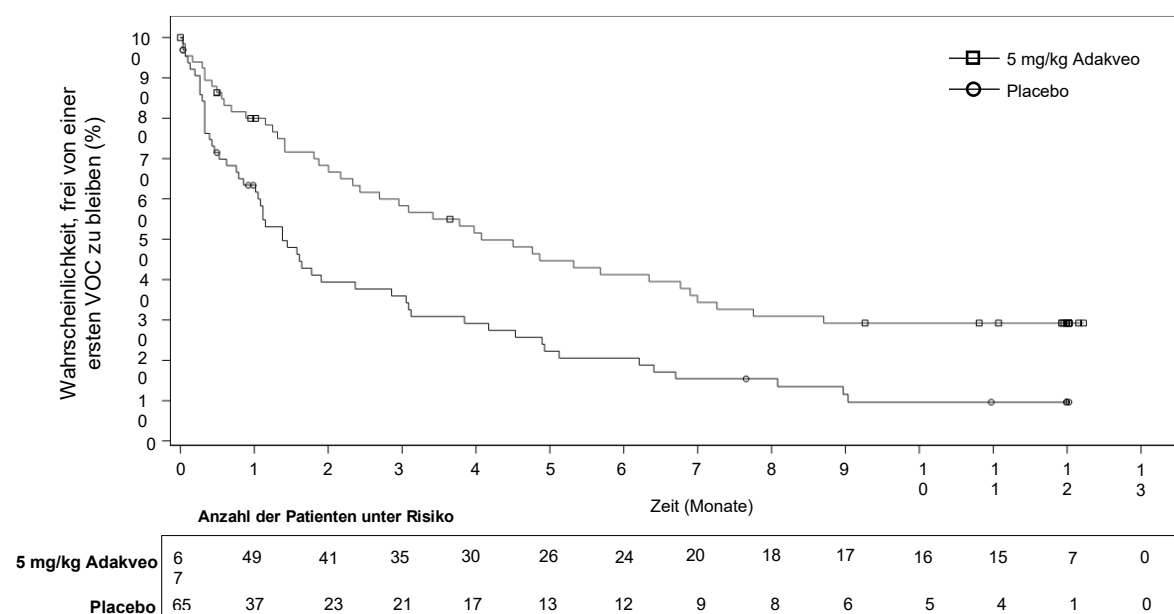
Tabelle 4 Jährliche Raten an VOCs bei Patienten - Subgruppenanalysen

Subgruppe		5 mg/kg Adakveo (N = 67) (Standardmedian)	Placebo (N = 65) (Standardmedian)	Änderung gegenüber Placebo	Medianer Unterschied nach Hodges-Lehmann (95 %-KI)
Anwendung von HU/HC	Ja	n = 42 2,43	n = 40 3,58	-32,1 %	-1,01 (-2,44; 0,00)
	Nein	n = 25 1,00	n = 25 2,00	-50,0 %	-1,02 (-2,00; 0,00)
Anzahl VOCs in vorangegangenen 12 Monaten	2-4 VOCs	n = 42 1,14	n = 41 2,00	-43,0 %	-0,05 (-1,56; 0,01)
	5-10 VOCs	n = 25 1,97	n = 24 5,32	-63,0 %	-2,74 (-5,00; -0,83)
Genotypen der Sichelzellerkrankheit, einschließlich HbSC	HbSS	n = 47 1,97	n = 47 3,01	-34,6 %	-1,01 (-2,18; 0,00)
	Nicht-HbSS	n = 20 0,99	n = 18 2,00	-50,5 %	-1,01 (-2,01; 0,00)
	HbSS	n = 20 0,99	n = 18 2,00	-50,5 %	-1,01 (-2,01; 0,00)

Ein mehr als zweifacher Anstieg beim Anteil der Patienten ohne VOC, die die Studie abgeschlossen haben, wurde in der Adakveo 5-mg/kg-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet (22 % vs. 8 %; Quotenverhältnis [95 %-KI]: 3,57 [1,20; 10,63]). Ein vergleichbarer Unterschied wurde ebenfalls in wichtigen Subgruppen beobachtet (Anwendung von HU/HC, Genotyp).

Die Behandlung mit 5 mg/kg Adakveo war ebenfalls assoziiert mit einer dreimal längeren Kaplan-Meier-Schätzung der medianen Zeit bis zur ersten VOC im Vergleich zu Placebo (4,07 vs. 1,38 Monate; HR = 0,495, 95 %-KI: 0,331; 0,741) (Abbildung 1) und einer zweimal längeren medianen Zeit ab Randomisierung bis zur zweiten VOC im Vergleich zu Placebo (10,32 vs. 5,09 Monate; HR = 0,534, 95 %-KI: 0,329; 0,866).

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten VOC



Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Crizanlizumab bei Patienten im Alter von 16 und 17 Jahren ähnelt voraussichtlich der bei Erwachsenen. Drei Patienten (2,7 %) unter 18 Jahren wurden in klinischen Studien mit 5 mg/kg Crizanlizumab behandelt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Adakveo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Sichelzellerkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Besondere Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration (T_{max}) von Crizanlizumab betrug 1,92 Stunden im Steady State nach 30-minütiger intravenöser Verabreichung von 5 mg/kg bei Patienten mit Sichelzellerkrankung.

Verteilung

Die Verteilung von Crizanlizumab im Gefäßsystem und Extrazellularraum ist typisch für endogene humane Antikörper. Das Verteilungsvolumen (V_z) nach einer einzelnen 5 mg/kg intravenösen Infusion von Crizanlizumab bei gesunden Freiwilligen betrug 4,26 Liter.

Biotransformation

Antikörper werden vorrangig über Proteolyse durch lysosomale Enzyme in der Leber zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut.

Elimination

Bei gesunden Freiwilligen lag bei Crizanlizumab-Dosen von 5 mg/kg die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2}$) bei 10,6 Tagen und die mittlere Clearance bei 11,7 ml/h. Bei Patienten mit Sichelzellerkrankung lag während des Dosierungsintervalls die mittlere Eliminationshalbwertszeit $T_{1/2}$ bei 11,2 Tagen.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Exposition mit Crizanlizumab (mittlere C_{max} , AUC_{last} oder AUC_{inf}) stieg bei gesunden Freiwilligen über den Dosisbereich von 0,2 bis 8 mg/kg in nichtlinearer Weise an.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

In einer Populations-PK-Analyse bei Patienten mit einer eGFR zwischen 35 und 202 ml/min/1,73 m² wurden zwischen Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung und Patienten mit normaler Nierenfunktion keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von

Crizanlizumab beobachtet. Daten von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind zu begrenzt, um Rückschlüsse für diese Population ableiten zu können (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Crizanlizumab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist nicht erwiesen. Crizanlizumab ist ein monoklonaler Antikörper und wird katabolisch eliminiert (d. h. Abbau in Peptide und Aminosäuren), weshalb eine Dosisänderung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht als erforderlich angesehen wird.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Gewebe-Kreuzreaktivität und Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In der 26-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurde die Anwendung von Crizanlizumab bei Cynomolgus-Affen in Dosis-Stufen von bis zu 50 mg/kg/Dosis einmal alle 4 Wochen (mindestens das 13,5-Fache der humanen klinischen Exposition, basierend auf der AUC bei Patienten mit Sichelzellerkrankung nach Gabe von 5 mg/kg einmal alle vier Wochen) im Allgemeinen gut vertragen. Zu allen untersuchten Endpunkten gab es keine primären Crizanlizumab-bedingten Befunde. Nach 50 mg/kg wurden bei 2 von 10 Tieren minimale bis mittlere Entzündungen der Gefäße in mehreren Geweben beobachtet, die als Antigen-Antikörper-Komplex-Reaktion (Anti-Human-Antikörper bei Primaten) angesehen wurden. Es gab einen Todesfall, der der Aspiration von Mageninhalt zugeschrieben wurde, zu der es aufgrund einer Peri-Infusionsreaktion kam, hervorgerufen durch eine gegen das Arzneimittel gerichtete Antikörper-abhängige Überempfindlichkeitsreaktion.

Pharmakologische Wirkungen von Crizanlizumab auf hämodynamische und elektrokardiographische Parameter wurden in der 26-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Cynomolgus-Affen untersucht. Die Atemfrequenz und neurologische Parameter wurden ebenfalls untersucht. Es wurden keine Crizanlizumab-bedingten Wirkungen auf den arteriellen Blutdruck oder auf die Herzfrequenz sowie PR-, RR-, QRS-, QT- und herzfrequenzkorrigierte QT(QTc)-Intervalle im Elektrokardiogramm (EKG) festgestellt. Während der qualitativen EKG-Untersuchung wurden keine Rhythmus-Anomalien oder qualitative Änderungen beobachtet. Es gab keine Crizanlizumab-bedingten Wirkungen auf die Atemfrequenz oder andere untersuchte neurologische Parameter.

Zu Crizanlizumab wurden keine formalen Studien zur Karzinogenese, Genotoxizität und juvenilen Toxizität durchgeführt.

In einer 26-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe erhielten Cynomolgus-Affen Crizanlizumab in Dosen von bis zu 50 mg/kg einmal alle 4 Wochen (mindestens das 13,5-Fache der humanen klinischen Exposition, basierend auf der AUC bei Patienten mit Sichelzellerkrankung nach Gabe von 5 mg/kg einmal alle vier Wochen). Nebenwirkungen von Crizanlizumab auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane wurden nicht beobachtet.

In einer ausführlichen Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Cynomolgus-Affen erhielten trächtige Muttertiere während der Phase der Organogenese Crizanlizumab intravenös in Dosen von 10 und 50 mg/kg einmal alle zwei Wochen (ungefähr das 2,8- bzw. 16-Fache der humanen klinischen Exposition, basierend auf der AUC bei Patienten mit Sichelzellerkrankung nach Gabe von 5 mg/kg/Dosis einmal alle vier Wochen). Eine maternale Toxizität wurde nicht beobachtet. Unter beiden Dosen kam es zu einer Zunahme an fetalen Verlusten (Fehlgeburten oder Totgeburten), welche im dritten Trimester am höchsten war. Die Ursache für die Fetusverluste bei den Affen ist nicht bekannt, hängt aber möglicherweise mit der Bildung von Antikörpern gegen den Wirkstoff

Crizanlizumab zusammen. Auf Crizanlizumab zurückzuführende Wirkungen auf Wachstum und Entwicklung von Säuglingen in den ersten 6 Monaten nach der Geburt wurden nicht festgestellt.

Bei neugeborenen Affen waren postnatal an Tag 28 Crizanlizumabkonzentrationen im Serum messbar, was belegt, dass Crizanlizumab wie andere IgG-Antikörper auch die Plazentaschranke passiert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Natriumcitrat (E331)
Citronensäure (E330)
Polysorbat 80 (E433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität vom Zeitpunkt der Zubereitung der verdünnten Infusionslösung bis zum Infusionsende wurde für bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) und für insgesamt bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischen Gründen sollte die verdünnte Infusionslösung möglichst sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zur Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, einschließlich 4,5 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C), ab dem Zeitpunkt der Zubereitung bis zum Infusionsende nicht überschreiten, außer die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, die 100 mg Crizanlizumab enthält, in einer Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit beschichtetem Chlorobutyl-Gummistopfen, versiegelt mit einer Verschlusskappe aus Aluminium und Flip-off-Scheibe aus Kunststoff.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Adakveo Durchstechflaschen sind ausschließlich zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Zubereitung der Infusion

Die verdünnte Infusionslösung muss von einer medizinischen Fachkraft unter Anwendung aseptischer Techniken zubereitet werden.

Die Gesamtdosis und das benötigte Volumen von Adakveo hängen vom Körpergewicht des Patienten ab. Pro kg Körpergewicht sind 5 mg Crizanlizumab zu verabreichen.

Das zur Zubereitung der Infusion erforderliche Volumen wird nach folgender Gleichung berechnet:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Körpergewicht des Patienten (kg)} \times \text{verschriebene Dosis}}{\text{Konzentration von Adakveo}} \frac{[5 \text{ mg/kg}]}{[10 \text{ mg/ml}]}$$

1. Die Anzahl an Durchstechflaschen, die zur Verabreichung der verschriebenen Dosis benötigt wird, entnehmen und auf Raumtemperatur bringen (maximal 4 Stunden lang). Für jeweils 10 ml Adakveo wird eine Durchstechflasche benötigt (siehe Tabelle unten).

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

2. Durchstechflaschen visuell kontrollieren.
 - Die Lösung in den Durchstechflaschen sollte klar bis opaleszierend sein. Sie darf nicht verwendet werden, wenn sie Partikel enthält.
 - Die Lösung sollte farblos sein oder eine leicht bräunlich-gelbe Färbung aufweisen.
3. Ein Volumen, das dem benötigten Volumen von Adakveo entspricht, aus einem 100-ml-Infusionsbeutel, der entweder Natriumchlorid-9-mg/ml-(0,9 %)-Injektionslösung oder Glucose 5 % enthält, entnehmen und verwerfen.
 - Zwischen der verdünnten Adakveo Lösung und Infusionsbeuteln, die aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen (PE) und Polypropylen (PP) bestehen, sind keine Inkompatibilitäten bekannt.
4. Das benötigte Volumen von Adakveo aus den Durchstechflaschen entnehmen und langsam in den zuvor vorbereiteten Infusionsbeutel injizieren.
 - Die Lösung darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder gemeinsam durch denselben Infusionsschlauch verabreicht werden.
 - Das Volumen von Adakveo, das dem Infusionsbeutel hinzugefügt wird, sollte im Bereich zwischen 10 ml und 96 ml liegen, damit die Endkonzentration im Infusionsbeutel 1 mg/ml bis 9,6 mg/ml beträgt.
5. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen des Infusionsbeutels mischen. NICHT SCHÜTTELN.

Anwendung

Die verdünnte Adakveo Lösung muss als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden, wobei ein steriler, pyrogenfreier Inline-Filter mit 0,2 Mikrometer Porengröße

anzuwenden ist. Zwischen Adakveo und Infusionsbesteck, das aus PVC, PE-beschichtetem PVC oder Polyurethan besteht, sowie Adakveo und Inline-Filtermembranen, die aus Polyethersulfon (PES), Polyamid (PA) oder Polysulfon (PSU) bestehen, sind keine Inkompatibilitäten bekannt.

Nach der Verabreichung von Adakveo muss der Schlauch mit mindestens 25 ml Natriumchlorid-9-mg/ml-(0,9 %)-Injektionslösung oder Glucose 5 % gespült werden.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1476/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Oktober 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. August 2022

10. STAND DER INFORMATION

09/2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.