

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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

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.

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.

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 innerhalb von 24 Stunden auftraten) bei 2 (1,8 %) Patienten, die mit 5 mg/kg Crizanlizumab behandelt wurden, beobachtet. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen zu überwachen, darunter Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung, Schwindelgefühl, Pruritus, Urtikaria, Schwitzen, Kurzatmigkeit oder Giemen. Im Falle einer schweren Reaktion sollte Crizanlizumab abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

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 PRegnancy outcomes Intensive Monitoring Programm (PRIM) zu ermöglichen. Darüber hinaus sollten alle unerwünschten Schwangerschaftsereignisse über [das in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem angezeigt werden.

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 5-mg/kg-Adakveo-Gruppe waren Arthralgie, Übelkeit, Rückenschmerzen, Fieber und Abdominalschmerz. Schwere Ereignisse wurden bei Fieber und Arthralgie berichtet (jeweils 0,9 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 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.

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 ($< 1/10.000$).

Tabelle 1 Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit, Abdominalschmerz*
	Häufig	Diarrhoe, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Pruritus*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen
	Häufig	Myalgie, die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber
	Häufig	Reaktion an der Infusionsstelle*
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 		

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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 vaso-okklusiven 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 vaso-okklusives 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: $30,1 \pm 10,3$ 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 Opioiden) 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 2 und 3 zusammengefasst.

Tabelle 2 Ergebnisse der klinischen Studie SUSTAIN bei Sichelzellkrankheit

Ereignis	5 mg/kg Adakveo (N = 67) (Standard-median)	Placebo (N = 65) (Standard-median)	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 Prüffärzte. 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 5-mg/kg-Adakveo-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 3).

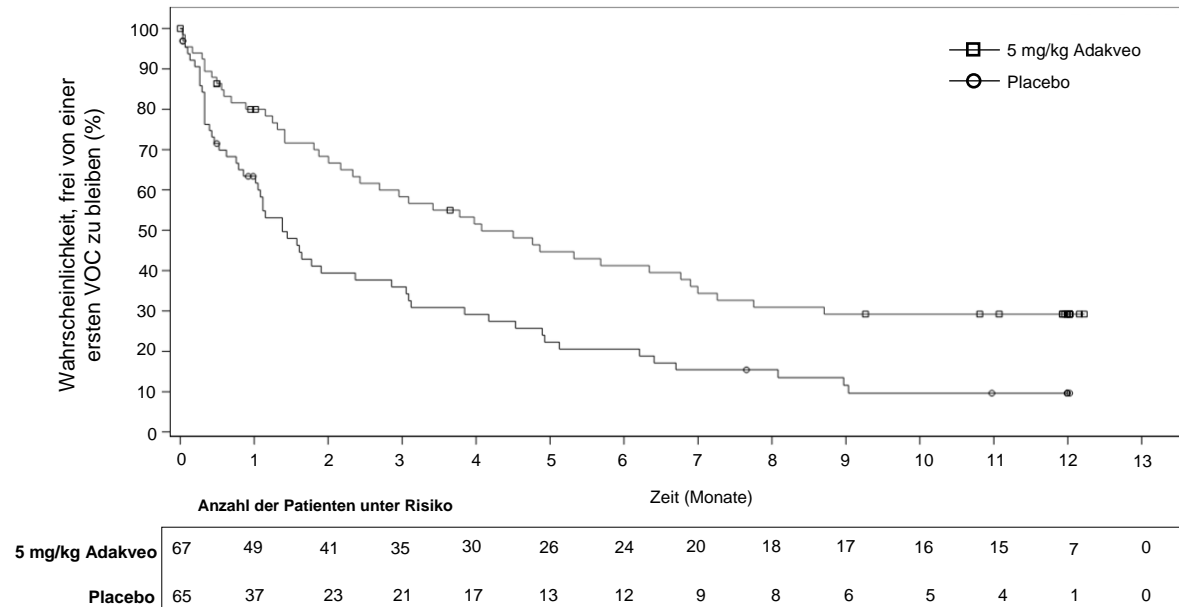
Tabelle 3 Jährliche Raten an VOCs bei Patienten - Subgruppenanalysen

Subgruppe	5 mg/kg Adakveo (N = 67) (Standard-median)	Placebo (N = 65) (Standard-median)	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 Sichelzellkrankheit, 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)

Ein mehr als zweifacher Anstieg beim Anteil der Patienten ohne VOC, die die Studie abgeschlossen haben, wurde in der 5-mg/kg-Adakveo-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 Sichelzellerkrankheit 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 Extrazellulärraum 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 7,5 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

18 Monate

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

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
Schweiz

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Crizanlizumab weiter zu untersuchen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Primäranalyse der Phase-III-CSEG101A2301-Studie zu Crizanlizumab mit oder ohne Hydroxyurea/Hydroxycarbamid bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Sichelzellerkrankung mit vasookklusiven Krisen vorlegen.	Primäranalyse des klinischen Studienberichts: Dezember 2025
Um die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit von Crizanlizumab weiter zu untersuchen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die finalen Ergebnisse der Phase-II-CSEG101A2201-Studie zu Crizanlizumab mit oder ohne Hydroxyurea/Hydroxycarbamid bei Patienten mit Sichelzellerkrankung mit vasookklusiven Krisen vorlegen.	Klinischer Studienbericht: Dezember 2025

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adakveo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Crizanlizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Crizanlizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Sucrose, Natriumcitrat (E331), Citronensäure (E330), Polysorbat 80 (E433), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche
100 mg/10 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Einmaliger Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

10. GEBEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1476/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Adakveo 10 mg/ml steriles Konzentrat
Crizanlizumab
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg/10 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Adakveo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Crizanlizumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Adakveo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Adakveo beachten?
3. Wie wird Adakveo angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Adakveo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Adakveo und wofür wird es angewendet?

Was ist Adakveo?

Adakveo enthält den Wirkstoff Crizanlizumab, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als monoklonale Antikörper (mAk) bezeichnet wird.

Wofür wird Adakveo angewendet?

Adakveo wird angewendet, um wiederkehrende schmerzhafte Krisen bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung zu verhindern. Adakveo kann in Kombination mit Hydroxyurea/Hydroxycarbamid verabreicht werden. Es kann jedoch auch allein angewendet werden.

Die Sichelzellerkrankung ist eine erbliche Erkrankung des Bluts. Sie verursacht, dass die roten Blutzellen eine sichelförmige Form annehmen und kleine Blutgefäße nur schwer passieren können. Außerdem werden durch die Sichelzellerkrankung die Blutgefäße beschädigt und verkleben durch anhaltende chronische Entzündungen. Dies führt dazu, dass Blutzellen an den Blutgefäßen haften bleiben, was akute Schmerzepisoden und Organschäden verursacht.

Wie wirkt Adakveo?

Patienten mit Sichelzellerkrankung haben höhere Spiegel eines Proteins namens P-Selektin. Adakveo bindet an P-Selektin. Dies soll das Anhaften von Blutzellen an den Gefäßwänden verhindern und helfen, schmerzhaften Krisen vorzubeugen.

Wenn Sie weitere Fragen dazu haben, wie Adakveo wirkt oder warum es Ihnen verschrieben wurde, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Adakveo beachten?

Adakveo darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Crizanlizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Infusionsreaktionen

Arzneimittel aus dieser Klasse (monoklonale Antikörper genannt) werden als Infusion in eine Vene (intravenös) verabreicht. Während der Infusion in Ihren Körper können sie unerwünschte Reaktionen (Nebenwirkungen) verursachen. Solche Reaktionen können innerhalb von 24 Stunden nach Erhalt einer Infusion auftreten.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn folgende Beschwerden bei Ihnen auftreten, die Anzeichen einer Infusionsreaktion sein können:

- Fieber, Schüttelfrost, Zittern, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Schwindelgefühl, Schmerzen an der Stelle, an der die Infusionsnadel eingeführt wurde, Bläschenbildung, Juckreiz, Kurzatmigkeit oder pfeifende Atemgeräusche. Siehe auch Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Sie möglicherweise auf Anzeichen und Symptome derartiger Infusionsreaktionen überwachen.

Blutuntersuchungen während der Behandlung mit Adakveo

Wenn bei Ihnen eine Blutuntersuchung durchgeführt werden muss, informieren Sie den Arzt oder das medizinische Fachpersonal, dass Sie derzeit mit Adakveo behandelt werden. Dies ist wichtig, da diese Behandlung eine Laboruntersuchung beeinträchtigen kann, mit der die Anzahl an Blutplättchen in Ihrem Blut gemessen wird.

Kinder und Jugendliche

Adakveo sollte nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 16 Jahren angewendet werden.

Anwendung von Adakveo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Adakveo wurde nicht bei schwangeren Frauen untersucht, daher liegen nur begrenzte Informationen zu seiner Sicherheit während der Schwangerschaft vor.

Wenn Sie schwanger sind oder eine Frau sind, die schwanger werden könnte und keine Verhütungsmittel verwendet, wird von der Anwendung von Adakveo abgeraten.

Es ist nicht bekannt, ob Adakveo oder seine einzelnen Bestandteile in die Muttermilch übergehen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird. Ihr Arzt wird die möglichen Risiken bei der Anwendung von Adakveo während der Schwangerschaft oder Stillzeit mit Ihnen besprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Adakveo könnte sich gering auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken. Wenn Sie Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Schwindelgefühl verspüren, sollten Sie so lange nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen, bis Sie sich besser fühlen.

Adakveo enthält Natrium

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

3. Wie wird Adakveo angewendet?

Adakveo wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Wenn Sie weitere Fragen dazu haben, wie Adakveo bei Ihnen angewendet wird, wenden Sie sich an den Arzt oder das medizinische Fachpersonal, das Ihnen die Infusion verabreicht.

Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wann Ihnen Ihre Infusionen verabreicht und wann Ihre Nachbeobachtungstermine stattfinden werden.

Wie viel Adakveo wird angewendet?

Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Die erste Infusion wird Ihnen in Woche 0 verabreicht, die zweite Infusion erfolgt zwei Wochen später (Woche 2). Danach wird Ihnen alle 4 Wochen eine Infusion verabreicht.

Wie wird die Infusion angewendet?

Adakveo wird als Infusion über 30 Minuten in eine Vene (intravenös) verabreicht.

Adakveo kann allein oder gemeinsam mit Hydroxyurea/Hydroxycarbamid angewendet werden.

Wie lange dauert die Behandlung mit Adakveo?

Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie lange Sie insgesamt behandelt werden müssen. Ihr Arzt wird Ihren Gesundheitszustand regelmäßig untersuchen, um sicherzugehen, dass die Behandlung die gewünschte Wirkung hat.

Wenn Sie eine Infusion von Adakveo vergessen haben

Es ist sehr wichtig, dass Sie alle Infusionen erhalten. Wenn Sie einen Infusionstermin verpassen, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, damit ein neuer Termin vereinbart wird.

Wenn Sie die Behandlung mit Adakveo abbrechen

Beenden Sie die Behandlung mit Adakveo nur auf Anweisung Ihres Arztes.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein

Informieren Sie unverzüglich den Arzt oder das medizinische Fachpersonal, das Ihnen die Infusion verabreicht, wenn folgende Beschwerden bei Ihnen auftreten:

- Fieber, Schüttelfrost, Zittern, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Schwindelgefühl, Schmerzen an der Stelle, an der die Infusionsnadel eingeführt wurde, Bläschenbildung, Juckreiz, Kurzatmigkeit oder pfeifende Atemgeräusche.

Diese Symptome können Anzeichen einer Infusionsreaktion sein, die eine häufig auftretende Nebenwirkung ist (dies bedeutet, dass sie bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen kann).

Andere mögliche Nebenwirkungen

Weitere mögliche Nebenwirkungen werden nachfolgend aufgelistet. Wenn diese Nebenwirkungen schwerwiegend werden, informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Übelkeit
- Rückenschmerzen
- Fieber
- Schmerzen im Unter- oder Oberbauch, Druckempfindlichkeit des Bauchs und Bauchbeschwerden

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall
- Juckreiz (einschließlich Juckreiz im Bereich der Scheide)
- Erbrechen
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Schmerzen in Muskeln oder Knochen des Brustkorbs (die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen)
- Halsschmerzen (Schmerzen im Mund- und Rachenraum)
- Rötung oder Schwellung und Schmerzen an der Infusionsstelle

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Adakveo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

Infusionslösungen sollten nach der Verdünnung sofort verwendet werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Adakveo enthält

- Der Wirkstoff ist: Crizanlizumab. Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Crizanlizumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Sucrose, Natriumcitrat (E331), Citronensäure (E330), Polysorbat 80 (E433) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Adakveo aussieht und Inhalt der Packung

Adakveo Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist eine farblose bis leicht bräunlich-gelbe Flüssigkeit.

Adakveo ist erhältlich in Packungen mit 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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 Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

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:

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

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.

Aufbewahrung der verdünnten 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.

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.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.