

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

ADZYNMA 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
ADZYNMA 1 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ADZYNMA 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält nominal 500 internationale Einheiten (I.E.) rADAMTS13*, gemessen an dessen Aktivität.

Nach der Rekonstitution mit den mitgelieferten 5 ml Lösungsmittel enthält die Lösung etwa 100 I.E./ml.

ADZYNMA 1 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält nominal 1 500 I.E. rADAMTS13*, gemessen an dessen Aktivität.

Nach der Rekonstitution mit den mitgelieferten 5 ml Lösungsmittel enthält die Lösung etwa 300 I.E./ml.

* ADZYNMA ist ein gereinigtes bivariantes humanes rekombinantes „A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs 13“-Protein (rADAMTS13), das mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) exprimiert wird (eine Mischung aus nativem rADAMTS13 Q23 und der Variante rADAMTS13 R23 mit einem kontrollierten Verhältnis der beiden Varianten), bezeichnet als rADAMTS13.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes lyophilisiertes Pulver.

Das Lösungsmittel ist eine klare und farblose Lösung.

Die rekonstituierte Lösung hat einen pH-Wert von 6,7 - 7,3 und eine Osmolalität von nicht weniger als 240 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ADZYNMA ist eine Enzyzersatztherapie (EET) zur Behandlung eines ADAMTS13-Mangels bei Kindern und Erwachsenen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP).

ADZYNMA ist für alle Altersgruppen geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung der Behandlung mit ADZYNMA muss unter der Kontrolle eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfolgen.

Dosierung

Prophylaktische Enzyersatztherapie

- 40 I.E./kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen.
- Die Häufigkeit der Dosierung für die Prophylaxe kann je nach klinischem Ansprechen auf 40 I.E./kg Körpergewicht einmal wöchentlich angepasst werden (siehe Abschnitte 5.1 and 5.2).

Bedarfsorientierte Enzyersatztherapie für akute TTP-Episoden

Im Falle einer akuten Episode der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) wird die folgende Dosis von ADZYNMA zur Behandlung akuter TTP-Episoden empfohlen:

- 40 I.E./kg Körpergewicht an Tag 1.
- 20 I.E./kg Körpergewicht an Tag 2.
- 15 I.E./kg Körpergewicht ab Tag 3 einmal täglich bis zwei Tage nach Abklingen der akuten Episode (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Populationen

Ältere Menschen

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von ADZYNMA bei Patienten über 65 Jahren vor. Basierend auf den Ergebnissen der populationsspezifischen pharmakokinetischen Analyse ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Da es sich bei rADAMTS13 um ein rekombinantes Protein mit einem hohen Molekulargewicht handelt, wird es nicht über die Nieren ausgeschieden und eine Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Da es sich bei rADAMTS13 um ein rekombinantes Protein mit einem hohen Molekulargewicht handelt, wird es über den Katabolismus (und nicht über den Leberstoffwechsel) ausgeschieden, sodass bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Das empfohlene körperlsgewichtsabhängige Dosierungsschema ist bei Kindern und Jugendlichen das gleiche wie bei Erwachsenen. Basierend auf den Ergebnissen der populationspharmakokinetischen Analyse könnte es für Säuglinge < 10 kg Körpergewicht wahrscheinlicher sein, dass eine Anpassung der Dosierungshäufigkeit von jeder zweiten Woche auf eine wöchentliche Dosierung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.

ADZYNMA 500 I.E. und ADZYNMA 1 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung werden mit einer Rate von 2 bis 4 ml pro Minute verabreicht.

Verabreichung zu Hause oder Selbstverabreichung

Bei Patienten, die ihre Injektionen gut vertragen, kann eine häusliche oder selbständige Verabreichung unter der Aufsicht einer medizinischen Fachkraft in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung, einen Patienten auf eine häusliche Verabreichung oder eine Selbstverabreichung umzustellen, sollte nach einer Beurteilung und Empfehlung durch den behandelnden Arzt getroffen werden. Der Patient und/oder die Betreuungsperson müssen vor der Umstellung auf die häusliche Verabreichung oder die Selbstverabreichung durch den behandelnden Arzt und/oder das Pflegepersonal entsprechend geschult werden. Dosis und Verabreichungsrate sollten zu Hause konstant bleiben und nicht ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt verändert werden. Wenn der Patient während der häuslichen Verabreichung erste Anzeichen einer Überempfindlichkeit zeigt, muss die Verabreichung sofort abgebrochen und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4). Nachfolgende Injektionen müssen dann in einem klinischen Umfeld erfolgen. Die Behandlung muss vom behandelnden Arzt sorgfältig überwacht werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen können auftreten. Die Patienten sollten über die frühen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion informiert werden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Keuchen und/oder akute Atemnot, Hypotonie, generalisierte Urtikaria, Juckreiz, Rhinokonjunktivitis, Angioödem, Lethargie, Übelkeit, Erbrechen, Parästhesie, Unruhe. Es kann zu einem anaphylaktischen Schock kommen. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen schwerer allergischer Reaktionen muss die Verabreichung des Arzneimittels unverzüglich abgebrochen und eine angemessene unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch hier die Möglichkeit einer Immunogenität. Patienten können nach der Behandlung mit ADZYNMA Antikörper gegen rADAMTS13 entwickeln, die möglicherweise zu einem verminderten Ansprechen auf rADAMTS13 führen können (siehe Abschnitt 5.1). Wenn der Verdacht besteht, dass solche Antikörper gebildet werden und die Wirksamkeit ausbleibt, sollten andere therapeutische Strategien in Betracht gezogen werden.

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von ADZYNMA bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von ADZYNMA während der Schwangerschaft darf nur nach einer sorgfältigen Abwägung des individuellen Nutzens und Risikos durch den behandelnden Arzt vor und während der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es gibt nur unzureichende Informationen darüber, ob rADAMTS13 beim Menschen oder Tier in die Muttermilch übergeht, aber aufgrund seines hohen Molekulargewichts ist dies unwahrscheinlich. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen oder zu beenden ist oder ob auf die Behandlung mit ADZYNMA verzichtet werden soll. Dabei sollte der Nutzen des Arzneimittels für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von rADAMTS13 auf die männliche und weibliche Fertilität beim Menschen vor. Daten aus Tierstudien deuten nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3).

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

Rekombinantes ADAMTS13 kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Verabreichung von ADZYNMA können Schwindelgefühl und Somnolenz auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (31,5 %), Diarrhoe (17,8 %), Schwindelgefühl (16,4 %), Infektionen der oberen Atemwege (15,1 %), Übelkeit (13,7 %) und Migräne (11 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklasse und nach Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse (SOC) sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge ihrer abnehmenden Häufigkeit dargestellt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmender Schweregrade dargestellt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei mit ADZYNMA behandelten Patienten berichtet wurden

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung nach bevorzugtem Begriff (PT)	Häufigkeitskategorie nach Teilnehmer
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytose	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Sehr häufig
	Migräne	Sehr häufig
	Somnolenz	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	Obstipation	Häufig
	Aufgetriebener Bauch	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig
	Wärmegefühl	Häufig
Untersuchungen	ADAMTS13-Aktivität anormal	Häufig

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Informationen aus kontrollierten Studien zu ADZYNMA bei Kindern und Jugendlichen vor. Die Sicherheitsbewertung bei Kindern und Jugendlichen basiert auf den Sicherheitsdaten aus einer klinischen Phase-III-Studie zum Vergleich von ADZYNMA mit plasmabasierten Therapien (gefrorenes Frischplasma [FFP], mit gepooltem, nach dem Solvent/Detergent(SD)-Verfahren behandelten Plasma oder mit Faktor VIII: von-Willebrand-Faktor [FVIII-VWF]-Konzentraten, je nach Zuweisung durch den Prüfarzt) und einer Phase-IIIb-Studie. An den Studien nahmen 20 bzw. 1 Kind(er) und Jugendliche(r) im Alter von 2 bis 17 Jahren in der prophylaktischen bzw. der bedarfsorientierten Kohorte teil. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei diesen pädiatrischen Patienten vergleichbar mit dem, das bei der erwachsenen Population beobachtet wurde.

Ein Neugeborenes im Alter von 36 Stunden wurde im Rahmen eines Arzneimittel-Härtefallprogramms mit ADZYNMA behandelt, und nach 2 Jahren prophylaktischer Behandlung wurden von keinen Sicherheits- oder Immunogenitätsbedenken berichtet.

Es ist davon auszugehen, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen denen bei Erwachsenen entsprechen.

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 Einzeldosen von bis zu 160 I.E./kg verabreicht, und das Sicherheitsprofil entsprach im Allgemeinen den Ergebnissen der klinischen Studien mit cTTP-Patienten.

Im Falle einer Überdosierung kann aufgrund der pharmakologischen Wirkung von rADAMTS13 ein erhöhtes Blutungsrisiko bestehen (siehe Abschnitt 5.1).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Enzyme, ATC Code: B01AD13

Wirkmechanismus

rADAMTS13 ist eine rekombinante Form des körpereigenen ADAMTS13. ADAMTS13 ist eine Zink-Metalloprotease im Plasma, die die Aktivität des von Willebrand-Faktors (VWF) reguliert, indem sie große und ultragroße VWF-Multimere in kleinere Einheiten spaltet und dadurch die Bindungseigenschaften von VWF an Thrombozyten und seine Neigung zur Bildung von Mikrothromben reduziert. rADAMTS13 soll die spontane Bildung von Mikrothromben aus VWF-Multimeren und Thrombozyten, die zu einem Thrombozytenschwund und einer Thrombozytopenie bei Patienten mit cTTP führt, reduzieren oder eliminieren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Immunogenität

Anti-Drug-Antikörper (ADA) wurden sehr häufig nachgewiesen. Es gab keine Hinweise auf eine Auswirkung von ADAs auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit. Allerdings liegen weiterhin nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit wurden in zwei noch laufenden Studien (Studie 281102 und Studie 3002) untersucht.

Studie 281102

ADZYNMA wurde in einer weltweiten, prospektiven, randomisierten, kontrollierten, offenen, multizentrischen, aus zwei Abschnitten bestehenden Crossover-Studie der Phase III, gefolgt von einer einarmigen Fortsetzungsphase (Studie 281102) untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit der prophylaktischen und bedarfsorientierten EET mit ADZYNMA im Vergleich zu plasmabasierten Therapien bei Patienten mit schwerer cTTP (ADAMTS13-Aktivität < 10 %) zu beurteilen.

Prophylaktische Enzymersatztherapie bei Patienten mit cTTP

Die Wirksamkeit von ADZYNMA zur prophylaktischen Behandlung von Patienten mit cTTP wurde bei 46 Patienten in der Prophylaxe-Kohorte beurteilt, die randomisiert dem Erhalt einer 6-monatigen prophylaktischen Behandlung mit entweder 40 I.E./kg (\pm 4 I.E./kg) ADZYNMA oder plasmabasierten Therapien (Abschnitt 1) einmal wöchentlich (für Patienten, die vor der Teilnahme an der Studie einmal wöchentlich mit plasmabasierten Therapien behandelt wurden) oder alle zwei Wochen zugeteilt wurden, und dann für 6 Monate zur anderen Behandlung wechselten (Abschnitt 2). Nach den Abschnitten 1 und 2 nahmen alle Patienten an einer 6-monatigen einarmigen Behandlungsphase mit ADZYNMA teil (Abschnitt 3). Die anfängliche Häufigkeit der prophylaktischen Behandlung mit ADZYNMA betrug bei 35 Patienten (76,1 %) alle zwei Wochen und bei 9 Patienten (19,6 %) einmal wöchentlich.

Das Durchschnittsalter (SD) betrug 30,5 (16,0) Jahre (Bereich: 3 bis 58 Jahre). Von den 46 Patienten waren 4 (8,7 %) < 6 Jahre alt, 4 (8,7 %) waren \geq 6 bis < 12 Jahre alt, 4 (8,7 %) waren \geq 12 bis < 18 Jahre alt und 34 (73,9 %) waren \geq 18 Jahre alt. Das Durchschnittsgewicht (SD) betrug

65,9 kg (21,8) (Bereich: 18,5 bis 102,4 kg), und die Mehrheit der Patienten war weiß (65,2 %) und weiblich (58,7 %). 74,1 % der Frauen waren im gebärfähigen Alter.

Vor der Teilnahme an der Studie erhielt die Mehrheit der Patienten (69,6 %) eine FFP-Behandlung, 21,7 % erhielten Solvent/Detergent (SD)-Plasma und 6,5 % ein FVIII-VWF-Konzentrat.

Die Wirksamkeit der prophylaktischen Behandlung mit ADZYNMA bei Patienten mit cTTP wurde basierend auf der Häufigkeit akuter TTP-Ereignisse (definiert durch einen Abfall der Thrombozytenzahl [$\text{um} \geq 50 \%$ des Ausgangswertes oder eine Thrombozytenzahl von $< 100 \times 10^9/l$] und einen Anstieg der Laktatdehydrogenase [LDH] [$\text{um} > 2\text{-fache}$ des Ausgangswertes oder $> 2\text{-fache}$ des oberen Grenzwertes (ULN)]), subakuter TTP-Ereignisse (definiert durch ein Thrombozytopenie-Ereignis oder ein Ereignis einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie und anhand von organspezifischen Anzeichen und Symptomen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Nierenfunktionsstörungen, neurologische Symptome, Fieber, Ermüdung/Lethargie und/oder abdominale Schmerzen) und TTP-Manifestationen (wie Thrombozytopenie, mikroangiopathische hämolytische Anämie, neurologische Symptome, Nierenfunktionsstörungen und abdominale Schmerzen) sowie anhand der Häufigkeit zusätzlicher Dosen, die durch subakute TTP-Ereignisse erforderlich wurden, bewertet (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Ergebnisse der Kohorte zur prophylaktischen Wirksamkeit bei cTTP-Patienten (Abschnitte 1 und 2)

	ADZYNMA N = 45	Plasmabasierte Therapien N = 46
Akute TTP-Ereignisse		
Anzahl der Teilnehmer, bei denen ein Ereignis auftrat (Anzahl der Ereignisse)	0 (0)	1 (1)
Subakute TTP-Ereignisse		
Anzahl der Teilnehmer, bei denen ein Ereignis auftrat (Anzahl der Ereignisse)	1 (1)	6 (7)
Anzahl der Teilnehmer, die aufgrund eines subakuten Ereignisses eine zusätzliche Dosis erhielten	0	4
Anzahl der zusätzlichen Dosen aufgrund eines subakuten Ereignisses	0	9
TTP-Manifestationen		
Thrombozytopenie-Ereignisse ^a		
Anzahl der Teilnehmer, bei denen ein Ereignis auftrat (Anzahl der Ereignisse)	13 (49)	23 (91)
Modellbasierte annualisierte Ereignisrate, ^b LSM (SE)	0,92 (0,262)	1,72 (0,457)
Ereignisse einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie ^c		
Anzahl der Teilnehmer, bei denen ein Ereignis auftrat (Anzahl der Ereignisse)	8 (23)	12 (32)
Modellbasierte annualisierte Ereignisrate, ^b LSM (SE)	0,37 (0,136)	0,59 (0,194)

	ADZYNMA N = 45	Plasmabasierte Therapien N = 46
Ereignisse mit neurologischen Symptomen ^d		
Anzahl der Teilnehmer, bei denen ein Ereignis auftrat (Anzahl der Ereignisse)	4 (18)	7 (29)
Modellbasierte annualisierte Ereignisrate, ^b LSM (SE)	0,13 (0,068)	0,23 (0,109)
Ereignisse einer Nierenfunktionsstörung ^e		
Anzahl der Teilnehmer, bei denen ein Ereignis auftrat (Anzahl der Ereignisse)	5 (11)	2 (5)
Modellbasierte annualisierte Ereignisrate, ^b LSM (SE)	0,17 (0,090)	0,08 (0,052)
Ereignisse mit abdominalen Schmerzen		
Anzahl der Teilnehmer, bei denen ein Ereignis auftrat (Anzahl der Ereignisse)	2 (4)	6 (8)
Modellbasierte annualisierte Ereignisrate, ^b LSM (SE)	0,09 (0,055)	0,17 (0,086)

LSM = Mittelwert der kleinsten Quadrate (least square means); SE = Standardfehler (standard error);

TTP = thrombotisch-thrombozytopenische Purpura.

^a Abfall der Thrombozytenzahl um ≥ 25 % des Ausgangswertes oder eine Thrombozytenzahl von $< 150 \times 10^9/l$.

^b Aus einem Negativ-Binomialmodell mit gemischten Effekten

^c Erhöhung der LDH um $> 1,5$ -fache des Ausgangswertes oder um $> 1,5$ -fache des ULN.

^d Störungen des Nervensystems (z. B. Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen, Reizbarkeit, Parästhesie, Dysarthrie, Dysphonie, Sehstörungen, fokale oder generalisierte motorische Symptome einschließlich Krampfanfälle).

^e Ein Anstieg des Serumkreatinins um $> 1,5$ -fache des Ausgangswertes.

Insgesamt waren die Wirksamkeitsergebnisse von ADZYNMA während der gesamten Studie, einschließlich des Behandlungsabschnitts 3, und über alle Altersgruppen hinweg konsistent.

Bedarfsorientierte Enzyersatztherapie für akute TTP-Episoden

Die Wirksamkeit der bedarfsorientierten Enzyersatztherapie für akute TTP-Episoden wurde während der gesamten Dauer der Studie anhand des Anteils der akuten TTP-Ereignisse, die auf ADZYNMA ansprachen, beurteilt, und zwar sowohl in der prophylaktischen als auch in der bedarfsorientierten Kohorte.

Ein akutes TTP-Ereignis, das auf ADZYNMA ansprach, wurde als abgeklungenes TTP-Ereignis definiert, wenn die Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/l$ betrug oder die Thrombozytenzahl innerhalb von 25 % des Ausgangswertes lag, je nachdem, was zuerst eintrat, und die LDH $\leq 1,5$ -fache des Ausgangswertes oder $\leq 1,5$ -fache des ULN betrug, ohne dass ein anderer ADAMTS13-haltiger Wirkstoff eingesetzt werden musste.

Die bedarfsorientierte Kohorte umfasste 5 erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) und 1 pädiatrischen Patienten (< 6 Jahre). Bei den in diese Kohorte aufgenommenen Patienten traten insgesamt 7 akute TTP-Ereignisse auf. Von diesen 6 Patienten wurden 2 Patienten randomisiert dem Erhalt einer bedarfsorientierten Behandlung mit ADZYNMA zugeteilt, und 4 Patienten wurden randomisiert dem Erhalt von plasmabasierten Therapien zugeteilt. Alle 7 akuten TTP-Ereignisse klangen nach der Behandlung mit ADZYNMA oder plasmabasierten Therapien innerhalb von 5 Tagen ab.

Die meisten Patienten (66,7 %) waren männlich, weiß (50 %) mit einem medianen (min., max.) Alter von 20 (5, 36) Jahren, einem mittleren Gewicht (SD) von 56,4 (18,6) kg und einem medianen (min., max.) Gewicht von 64,3 (23,0, 74,0) kg.

Studie 3002 (Fortsetzungsstudie)

Patienten, die die Phase-III-Studie (Studie 281102) abgeschlossen hatten, konnten in die Langzeit-Fortsetzungsstudie (Studie 3002) aufgenommen werden. Die Prophylaxe-Kohorte umfasste 65 Patienten, von denen 40 bereits an der Studie 281102 teilgenommen hatten (Rollover-Patienten), und bei 25 Patienten handelte sich um behandlungsnaive Patienten. Von den 40 Rollover-Patienten waren 7 (17,5 %) ≥ 12 bis < 18 Jahre alt, und 33 (82,5 %) waren ≥ 18 Jahre alt. Von den 25 behandlungsnaiven Patienten waren 3 (12 %) < 6 Jahre alt, 3 (12 %) waren ≥ 6 bis < 12 Jahre alt, 3 (12 %) waren ≥ 12 bis < 18 Jahre alt und 16 (64 %) waren ≥ 18 Jahre alt. Zur bedarfsorientierten Kohorte gehörte 1 Patient im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren. Alle Patienten wurden mit ADZYNMA behandelt. Die mittlere und maximale Dauer der prophylaktischen Behandlung betrug 0,98 Jahre bzw. 2,17 Jahre. Die Inzidenzraten von akuten und subakuten TPP-Ereignissen und TPP-Manifestationen waren mit den Ergebnissen der Studie 281102 konsistent.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt war die Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit der, die bei der erwachsenen Population beobachtet wurde.

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

Außergewöhnliche Umstände

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das pharmakokinetische (PK) Profil von ADZYNMA wurde anhand von Analysen der ADAMTS13-Aktivitätsdaten aus klinischen Studien ermittelt.

Nach intravenöser Verabreichung von ADZYNMA in Einzeldosen von 5 I.E./kg, 20 I.E./kg und 40 I.E./kg an Erwachsene und Jugendliche wurden dosisabhängige Anstiege der individuellen ADAMTS13-Aktivität beobachtet, die etwa 1 Stunde nach der Verabreichung oder früher das Maximum erreichten. Bei einer klinischen Dosis von 40 I.E./kg lagen die mittlere (SD) Halbwertszeit und die mittlere Verweildauer (mean residence time, MRT) bei Erwachsenen und Jugendlichen bei 47,8 (13,7) Stunden bzw. 63,8 (16,0) Stunden.

Die Populations-PK-Parameter der ADAMTS13-Aktivität nach intravenöser Verabreichung von ADZYNMA in einer Dosis von 40 I.E./kg bei Erwachsenen, Jugendlichen und jüngeren Kindern sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Pharmakokinetische Parameter der ADAMTS13-Aktivität nach intravenöser Verabreichung von ADZYNMA an cTTP-Patienten

Parameter (Einheit)	Mittelwert (SD) Min; Max (N = 83)
C_{\max} (I.E./ml)	1,13 (0,29) 0,72; 2,29
AUC (I.E.*h/ml)	72,8 (37,4) 38,7; 274
Dauer der ADAMTS13-Aktivität über 10 % (in Tagen)	8,85 (2,45) 4,51; 14,0

AUC = Fläche unter der ADAMTS13-Aktivitäts-Zeit-Kurve; C_{\max} = maximale ADAMTS13-Aktivität

Hinweis: 1 I.E./ml ADAMTS13-Aktivität entspricht einer normalen durchschnittlichen Aktivität von 100 %.

Die intravenöse Verabreichung von ADZYNMA mit 40 I.E./kg führte im Vergleich zu plasmabasierten Therapien zu einer mehr als 5-fach höheren Exposition gegenüber der ADAMTS13-Aktivität (C_{\max} , AUC und Dauer der ADAMTS13-Aktivität über 10 %) und zu einer geringeren Variabilität.

Besondere Populationen

Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und andere intrinsische Faktoren

Neben der Dosierung nach Körpergewicht wurden keine intrinsischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) und Bilirubin-Ausgangswert als Kovariaten identifiziert, die die PK von ADAMTS13 beeinflussen.

Die PK-Eigenschaften der ADAMTS13-Aktivität (MRT, Verteilungsvolumen im Steady State [V_{ss}] und Clearance [CL]) waren bei Patienten mit cTTP in allen Altersgruppen vergleichbar. Die auf dem Körpergewicht basierende ADZYNMA-Dosierung liefert in den verschiedenen Altersgruppen, einschließlich bei Kindern unter 12 Jahren, vergleichbare PK-Parameter der ADAMTS13-Aktivität (C_{\max} und durchschnittliche ADAMTS13-Aktivität [C_{ave}]).

Bei Säuglingen mit einem Körpergewicht von < 10 kg wurde die mittlere Dauer der ADAMTS13-Aktivität über 10 % im Vergleich zu Erwachsenen (ca. 10 Tage) als kürzer eingeschätzt (ca. 5-6Tage).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger Verabreichung, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, lokalen Verträglichkeit und Immunogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine Studien zur Beurteilung des mutagenen und kanzerogenen Potentials von rADAMTS13 durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Natriumchlorid
Calciumchlorid-Dihydrat
L-Histidin
Mannitol
Saccharose
Polysorbat 80 (E 433)

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität bei der Verwendung wurde für 6 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode zum Öffnen/Rekonstituieren/Verdünnen schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wird es nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für die Lagerungszeiten und -bedingungen während der Verwendung beim Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

ADZYNMA kann in lyophilisierter Form bei einer Raumtemperatur von bis zu 30 °C für einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden, jedoch nicht über das Verfalldatum hinaus.

Nach der Lagerung bei Raumtemperatur darf ADZYNMA nicht wieder im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Vermerken Sie auf der Packung das Datum, an dem ADZYNMA aus dem Kühlschrank genommen wurde.

Nach Rekonstitution

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

ADZYNMA 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Packung enthält:

- Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas), mit einem Butylgummistopfen
- 5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas), mit einem Butylgummistopfen
- eine Rekonstitutionshilfe (BAXJECT II Hi-Flow)
- eine 10-ml-Einwegspritze
- ein 25-Gauge-Infusionsset
- zwei Alkoholtupfer

ADZYNMA 1 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Packung enthält:

- Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas), mit einem Butylgummistopfen
- 5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas), mit einem Butylgummistopfen
- eine Rekonstitutionshilfe (BAXJECT II Hi-Flow)
- eine 20-ml-Einwegspritze
- ein 25-Gauge-Infusionsset
- zwei Alkoholtupfer

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

ADZYNMA wird intravenös verabreicht, nachdem das Pulver mit dem mitgelieferten Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert wurde.

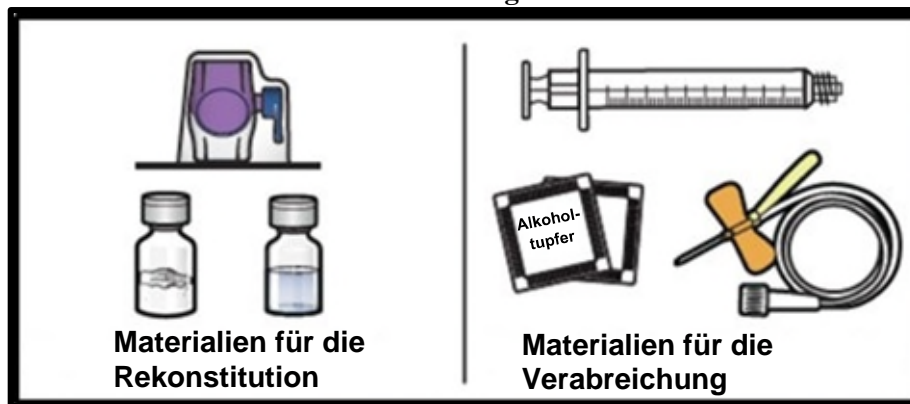
Allgemeine Hinweise

- Berechnen Sie die zu verabreichende Dosis und die Menge auf Grundlage des Körpergewichts des Patienten.
- Wenden Sie während des gesamten Verfahrens eine aseptische Technik an.
- Überprüfen Sie vor der Anwendung das Verfalldatum des Produkts.
- Verwenden Sie ADZYNMA nicht mehr, wenn das Verfalldatum überschritten ist.
- Wenn der Patient mehr als eine Durchstechflasche ADZYNMA pro Injektion benötigt, rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche gemäß den Anweisungen unter „Rekonstitution“. Bitte beachten Sie, dass das BAXJECT II Hi-Flow-System nur für die Verwendung mit einer einzigen Durchstechflasche ADZYNMA und Wasser für Injektionszwecke vorgesehen ist. Daher ist für die Rekonstitution und Entnahme aus einer zweiten Durchstechflasche in die Spritze ein zweites BAXJECT II Hi-Flow-System erforderlich.
- Parenterale Arzneimittel müssen vor der Verabreichung einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen unterzogen werden, sofern Lösung und Behältnis dies zulassen. Die rekonstituierte ADZYNMA-Lösung muss klar und farblos sein.
- Verabreichen Sie die Lösung nicht, wenn Partikel oder Verfärbungen erkennbar sind.
- Verabreichen Sie ADZYNMA innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution, wenn es bei Raumtemperatur aufbewahrt wird.
- Verabreichen Sie ADZYNMA nicht gleichzeitig mit anderen Infusionspräparaten über denselben Infusionsschlauch oder -behälter.

Rekonstitution

1. Bereiten Sie eine saubere, ebene Fläche vor, und legen Sie alle Materialien bereit, die Sie für die Rekonstitution und Verabreichung benötigen (**Abbildung A**).

Abbildung A



2. Lassen Sie die Durchstechflaschen mit ADZYNMA bzw. dem Lösungsmittel vor Gebrauch Raumtemperatur annehmen.
3. Waschen und trocknen Sie Ihre Hände gründlich.
4. Entfernen Sie die Kunststoffkappen von den Durchstechflaschen mit ADZYNMA bzw. dem Lösungsmittel, und stellen Sie die Durchstechflaschen auf eine ebene Fläche (**Abbildung B**).

Abbildung B



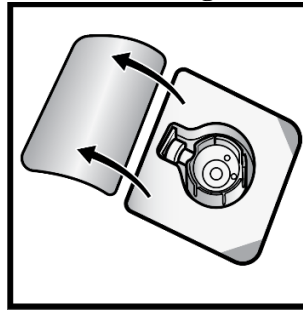
5. Wischen Sie die Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer ab, und lassen Sie sie vor dem Gebrauch trocknen (**Abbildung C**).

Abbildung C



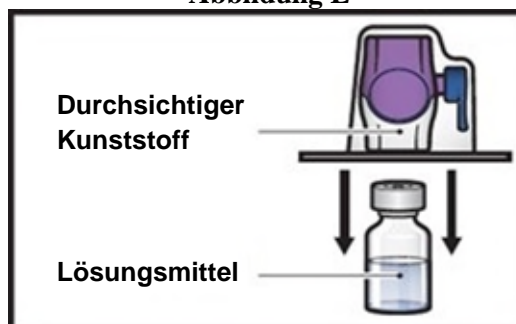
6. Öffnen Sie die Verpackung des BAXJECT II Hi-Flow-Systems, indem Sie den Deckel abziehen, ohne die darunter liegende Fläche zu berühren (**Abbildung D**).
 - Nehmen Sie das BAXJECT II Hi-Flow-System **nicht** aus der Verpackung.
 - Berühren Sie **nicht** den durchsichtigen Kunststoffdorn.

Abbildung D



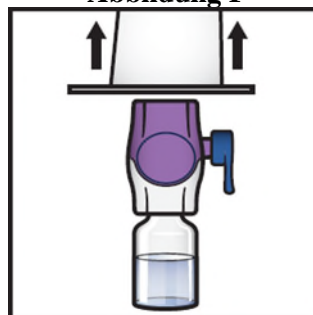
7. Drehen Sie die Packung mit dem BAXJECT II Hi-Flow-System auf den Kopf, und setzen Sie sie auf den Stopfen der Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel. Drücken Sie gerade nach unten, bis der **durchsichtige Kunststoffdorn** den Stopfen der **Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel** durchstößt (Abbildung E).

Abbildung E



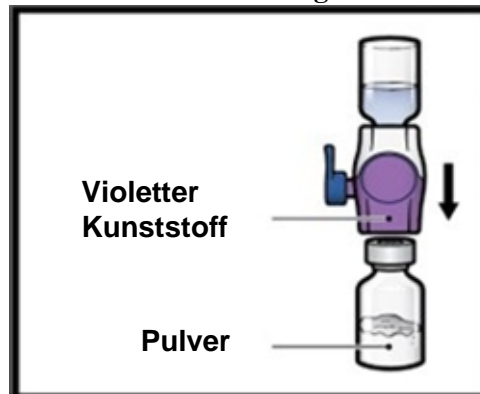
8. Greifen Sie die Verpackung des BAXJECT II Hi-Flow-Systems am Rand, und ziehen Sie sie vom System ab (Abbildung F).
- Entfernen Sie **nicht** die **blaue Kappe** vom BAXJECT II Hi-Flow-System.
 - Berühren Sie **nicht** den freiliegenden **violetten Kunststoffdorn**.

Abbildung F



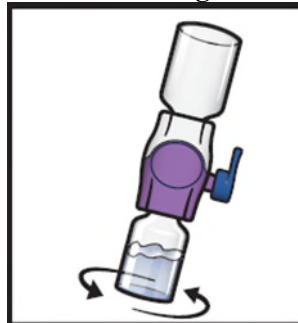
9. **Drehen Sie das ganze System um**, sodass sich die Durchstechflasche mit dem **Lösungsmittel** nun oben befindet. Drücken Sie das BAXJECT II Hi-Flow-System gerade nach unten, bis der **violette Kunststoffdorn** den Stopfen der **Durchstechflasche mit dem ADZYNMA-Pulver** durchstößt (Abbildung G). Das Vakuum wird das Lösungsmittel in die **Durchstechflasche mit dem ADZYNMA-Pulver** ziehen.
- Eventuell bemerken Sie ein paar Bläschen oder Schaumbildung – das ist normal und sollte rasch wieder verschwinden.

Abbildung G



10. Schwenken Sie die verbundenen Durchstechflaschen **vorsichtig** und gleichmäßig, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist (**Abbildung H**).
- **Schütteln** Sie die Durchstechflaschen **nicht**.

Abbildung H



11. Unterziehen Sie die rekonstituierte Lösung vor der Verabreichung einer Sichtprüfung auf Partikel.
- **Verwenden** Sie das Produkt **nicht**, wenn Sie Partikel oder Verfärbungen erkennen.
12. Wenn die Dosis mehr als eine Durchstechflasche ADZYNMA erfordert, rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche wie oben beschrieben.
- **Verwenden Sie jedes Mal ein neues BAXJECT II HiFlow-System, um jede Durchstechflasche ADZYNMA mit Lösungsmittel zu rekonstituieren.**

Anweisungen zur Verabreichung

13. Ziehen Sie die **blaue Kappe** vom BAXJECT II Hi-Flow-System ab (**Abbildung I**). Setzen Sie eine Luerlock-Spritze auf (**Abbildung J**).
- Injizieren Sie **keine** Luft in das System.

Abbildung I

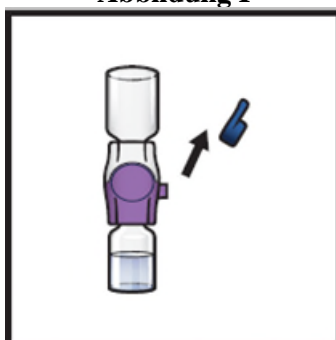
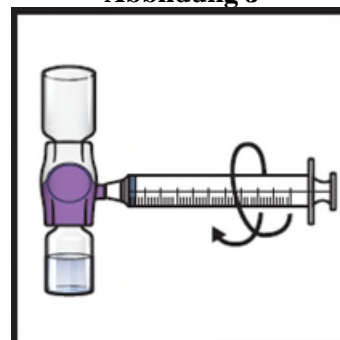
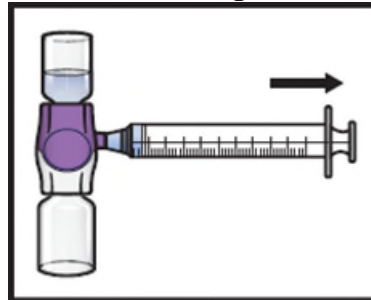


Abbildung J



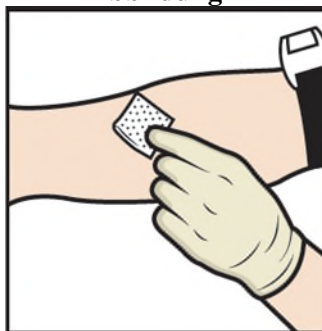
14. **Drehen Sie das System auf den Kopf** (die ADZYNMA-Durchstechflasche befindet sich nun oben). Ziehen Sie die **rekonstituierte Lösung** in die Spritze auf, indem Sie den Kolben langsam zurückziehen (**Abbildung K**).

Abbildung K



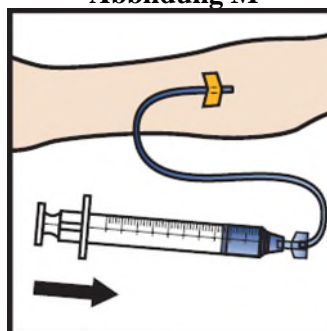
15. Wenn ein Patient mehr als eine Durchstechflasche ADZYNMA erhalten soll, kann der Inhalt mehrerer Durchstechflaschen in dieselbe Spritze aufgezogen werden. Wiederholen Sie diesen Vorgang für alle rekonstituierten Durchstechflaschen mit ADZYNMA, bis die zu verabreichende Gesamtmenge erreicht ist.
16. Ziehen Sie die Spritze ab, und schließen Sie eine geeignete Injektionsnadel oder ein Infusionsset an.
17. Halten Sie die Nadel so, dass sie nach oben zeigt, und entfernen Sie eventuell vorhandene Luftblasen durch leichtes Antippen der Spritze mit dem Finger. Drücken Sie dabei die Luft langsam und vorsichtig aus Spritze und Nadel.
18. Legen Sie eine Staubbinde an, und reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer (**Abbildung L**).

Abbildung L



19. Führen Sie die Nadel in die Vene ein, und nehmen Sie die Staubbinde ab.
20. Infundieren Sie das rekonstituierte ADZYNMA **langsam**, mit einer Rate von **2 bis 4 ml pro Minute** (**Abbildung M**).
- Sie können eine Spritzenpumpe verwenden, um die Verabreichungsrate zu kontrollieren.

Abbildung M



21. Ziehen Sie die Nadel aus der Vene, und üben Sie mehrere Minuten lang Druck auf die Injektionsstelle aus.
 - Setzen Sie die Kappe **nicht** wieder auf die Nadel.
22. Entsorgen Sie die Nadeln, Spritzen und leeren Durchstechflaschen in einem durchstichfesten Abwurfbehälter.
 - Entsorgen Sie Spritzen und Nadeln **nicht** im Haushaltsabfall.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestraße 67
1221 Wien
Österreich
medinfoEMA@takeda.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/24/1837/001
EU/1/24/1837/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- 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
„AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Takeda Manufacturing Singapore Pte Ltd
2A Woodlands Industrial Park D Street 2
Singapur 737779

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestraße 67
1221 Wien, Österreich

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.

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).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Verabreichung von ADZYNMA zu Hause oder als Selbstverabreichung muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials für die Verabreichung zu Hause/Selbstverabreichung von ADZYNMA, einschließlich der

Kommunikationsmedien, der Distributionsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Die Schulungsmaterialien für die Anwendung dienen dazu, Anleitungen für den Umgang mit Überempfindlichkeitsrisiken bei der Verabreichung zu Hause/Selbstverabreichung zu geben.

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem ADZYNMA vermarktet wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, die ADZYNMA voraussichtlich verschreiben werden, und alle Patienten/Betreuungspersonen, die ADZYNMA voraussichtlich anwenden werden, Zugang zu folgendem Schulungspaket haben bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationspaket für Patienten

Schulungsmaterial für Ärzte:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal im Falle von Überempfindlichkeit bei der Verabreichung zu Hause/Selbstverabreichung von ADZYNMA
- Hinweiskarte für Patienten/Betreuungspersonen bei Überempfindlichkeit bei der Verabreichung zu Hause/Selbstverabreichung von ADZYNMA
- **Leitfaden für medizinisches Fachpersonal:**
 - Die medizinische Fachkraft erhält Informationen über das Risiko einer Überempfindlichkeit im Zusammenhang mit ADZYNMA
 - Die Wahrscheinlichkeit einer Überempfindlichkeit muss bei der Beurteilung der Eignung für die Verabreichung zu Hause/Selbstverabreichung berücksichtigt werden
 - Die medizinische Fachkraft muss dem Patienten die Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeit sowie die Maßnahmen, die er bei Auftreten einer Überempfindlichkeit ergreifen sollte, erläutern.
 - Die medizinische Fachkraft erhält die wichtigsten Punkte für die Beratung von Patienten in Bezug auf das Risiko und die Anwendung der Hinweiskarte für Patienten und Betreuungspersonen.
- **Hinweiskarte für Patienten und Betreuungspersonen:**
 - Bei der Anwendung von ADZYNMA können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten
 - Informationen zu den Anzeichen und Symptomen von Überempfindlichkeitsreaktionen und wann medizinisches Fachpersonal aufzusuchen ist
 - Verstehen der Handlungsschritte beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen (z. B. sofort medizinische Hilfe aufsuchen)
 - Kontaktdaten des Arztes, der ADZYNMA verschrieben hat

Informationspaket für Patienten:

- Gebrauchsinformation: Information für Patienten

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fälligkeit
Zur weiteren Bewertung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 bei Patienten mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP) wird der MAH die Ergebnisse der Studie 281102 , einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie vorlegen.	Dezember 2024
Zur weiteren Bewertung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von rADAMTS13 bei Patienten mit cTTP wird der MAH die endgültigen Ergebnisse der Studie TAK-755-3002 , einer prospektiven, offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-IIIb-Studie vorlegen.	September 2027
Zur weiteren Bewertung der Sicherheitsbedenken von rADAMTS13 bei Patienten mit cTTP, führt der MAH eine Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation safety (PASS)] bei Patienten, die rADAMTS13 erhalten, gemäß einem vereinbarten Protokoll durch und legt die Ergebnisse vor.	Abschlussbericht der Studie: Dezember 2030
Um eine angemessene Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von rADAMTS13 bei der Behandlung von Patienten mit cTTP zu gewährleisten, wird der MAH jährlich über alle neuen Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit von rADAMTS13 berichten.	Jährlich im Zuge des Annual Re-assessments

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (500 I.E.)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADZYNMA 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
rADAMTS13

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 500 I.E. rADAMTS13, etwa 100 I.E./ml nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, L-Histidin, Mannitol, Saccharose, Polysorbat 80 (E 433) und Wasser für Injektionszwecke. Für weitere Informationen Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel (5 ml),
1 BAXJECT II Hi-Flow-System, 1 Einwegspritze 10 ml, 1 Infusionsset (25 Gauge), 2 Alkoholtupfer

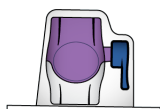
Materialien für die Rekonstitution



(1) Einzeldosis-Durchstechflasche mit 500 I.E. ADZYNMA



(1) Durchstechflasche mit 5 ml Lösungsmittel für ADZYNMA

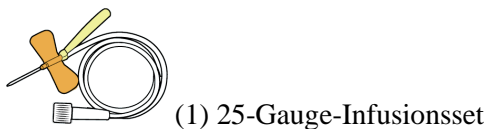
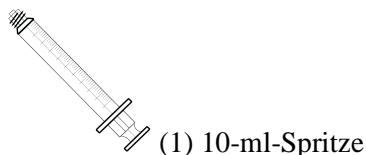


(1) BAXJECT II Hi-Flow-System

Materialien für die Verabreichung



(2) Alkoholtupfer



5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Packungsbeilage beachten.
Zum einmaligen Gebrauch.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) für einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden, jedoch nicht über das Verfalldatum hinaus.

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestraße 67

1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1837/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ADZYNMA 500 I.E.

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 MIT PULVER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADZYNMA 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
rADAMTS13
Zur i.v. Anwendung nach Rekonstitution

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (1 500 I.E.)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADZYNMA 1 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
rADAMTS13

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 1 500 I.E. rADAMTS13, etwa 300 I.E./ml nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, L-Histidin, Mannitol, Saccharose, Polysorbat 80 (E433) und Wasser für Injektionszwecke. Für weitere Informationen Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel (5 ml),
1 BAXJECT II Hi-Flow-System, 1 Einwegspritze 20 ml, 1 Infusionsset (25 Gauge), 2 Alkoholtupfer

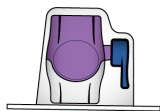
Materialien für die Rekonstitution



(1) Einzeldosis-Durchstechflasche mit 1 500 I.E. ADZYNMA



(1) Durchstechflasche mit 5 ml Lösungsmittel für ADZYNMA

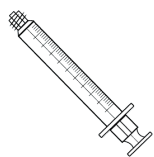


(1) BAXJECT II Hi-Flow-System

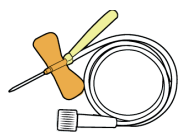
Materialien für die Verabreichung



(2) Alkoholtupfer



(1) 20-ml-Spritze



(1) 25-Gauge-Infusionsset

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.
Packungsbeilage beachten.
Zum einmaligen Gebrauch.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Kann bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) für einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden, jedoch nicht über das Verfalldatum hinaus.

Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank: _____

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestraße 67
1221 Wien
Österreich

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/24/1837/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ADZYNMA 1 500 I.E.

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 MIT PULVER****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADZYNMA 1 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
rADAMTS13
Zur i.v. Anwendung nach Rekonstitution

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zum einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FÜR DIE DURCHSTECHEFLSCHE MIT LÖSUNGSMITTEL (5 ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für ADZYNMA

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ADZYNMA 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung ADZYNMA 1 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung rADAMTS13

▼ 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 Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, 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, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker 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 ADZYNMA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADZYNMA beachten?
3. Wie ist ADZYNMA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ADZYNMA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Hinweise für den Gebrauch

1. Was ist ADZYNMA und wofür wird es angewendet?

ADZYNMA enthält den Wirkstoff rADAMTS13, eine künstlich hergestellte Kopie des natürlichen Enzyms (Proteins) ADAMTS13. Bei Menschen mit kongenitaler thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (cTTP) fehlt dieses Enzym.

Die kongenitale TTP ist eine sehr seltene erbliche Blutkrankheit, bei der sich in kleinen Blutgefäßen im Körper Blutgerinnsel bilden. Diese Gerinnsel können den Blut- und Sauerstofffluss zu den Körperorganen blockieren, was dazu führt, dass die Anzahl der Blutplättchen (Bestandteile, die die Blutgerinnung unterstützen) im Blut niedriger als normal ist.

Die kongenitale TTP wird durch einen Mangel des Enzyms ADAMTS13 im Blut verursacht. ADAMTS13 hilft, die Bildung von Blutgerinnseln zu verhindern, indem es große Moleküle des von Willebrand-Faktors (VWF) abbaut. Wenn die VWF-Moleküle zu groß sind, können sie gefährliche Blutgerinnsel verursachen. ADZYNMA wird angewendet, um den Mangel an ADAMTS13 auszugleichen. Dadurch werden diese größeren Moleküle in kleinere Moleküle zerlegt, was die Wahrscheinlichkeit verringert, dass sich Blutgerinnsel bilden und potenziell niedrige Blutplättchenwerte bei Patienten mit cTTP verhindert.

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

ADZYNMA darf nicht angewendet werden

- wenn Sie in der Vergangenheit schwere oder möglicherweise lebensbedrohliche allergische Reaktionen auf rADAMTS13 oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels hatten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie ADZYNMA anwenden.

Allergische Reaktionen

Es besteht das Risiko, dass Sie eine allergische Überempfindlichkeitsreaktion auf ADZYNMA entwickeln. Ihr Arzt sollte Sie über erste Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion informieren. Dazu gehören z. B.:

- ein schneller Herzschlag
- Engegefühl in der Brust
- Keuchen und/oder plötzlich einsetzende Atemnot
- niedriger Blutdruck
- Nesselsucht, Hautausschlag und juckende Haut
- laufende oder verstopfte Nase
- gerötete Augen
- Niesen
- rasch auftretende Schwellungen unter der Haut in Bereichen wie dem Gesicht, dem Hals, den Armen und Beinen
- Müdigkeit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Empfindungen wie Taubheit, Kribbeln, Nadelstiche
- Unruhe
- Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion, die zu Schluck- und/oder Atembeschwerden, gerötetem oder geschwollenem Gesicht und/oder Händen führen kann).

Wenn eines dieser Symptome auftritt, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Ihre Behandlung mit ADZYNMA abgebrochen werden muss und Ihnen entsprechende Medikamente verabreichen, um die allergische Reaktion zu behandeln. Schwere Symptome, einschließlich Atemnot und Schwindelgefühl, erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Inhibitoren

Bei einigen Patienten, die ADZYNMA erhalten, können sich neutralisierende Antikörper (sogenannte Inhibitoren) entwickeln. Diese Inhibitoren können dazu führen, dass die Behandlung nicht mehr richtig wirkt. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie glauben, dass Ihr Arzneimittel bei Ihnen nicht wirkt.

Anwendung von ADZYNMA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie dürfen ADZYNMA während der Schwangerschaft nicht erhalten, es sei denn, Ihr Arzt empfiehlt dies ausdrücklich. Sie und Ihr Arzt müssen entscheiden, ob Sie ADZYNMA erhalten können, wenn Sie stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittels kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Anwendung von ADZYNMA können Schwindelgefühl und Somnolenz (Schläfrigkeit) auftreten.

Dokumentation

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

ADZYNMA enthält Natrium

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

ADZYNMA enthält Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 2,7 mg Polysorbat 80 pro ADZYNMA 500 I.E. oder 1 500 I.E. entsprechend bis zu 0,216 mg/kg. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie ist ADZYNMA anzuwenden?

Die Behandlung mit ADZYNMA wird Ihnen unter Aufsicht eines Arztes verabreicht, der in der Behandlung von Patienten mit Blutkrankheiten erfahren ist.

ADZYNMA wird Ihnen als intravenöse Injektion (in eine Vene) verabreicht. Es wird Ihrem Arzt als Pulver geliefert, das vor der Verabreichung mit dem mitgelieferten Lösungsmittel (eine Flüssigkeit, in der das Pulver aufgelöst wird) aufgelöst (rekonstituiert) wird.

Die Dosis wird auf der Grundlage Ihres Körpergewichts berechnet.

Verabreichung des Arzneimittels zu Hause

Ihr Arzt kann die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass Sie ADZYNMA zu Hause anwenden, wenn Sie Ihre Injektionen gut vertragen. Wenn Sie nach entsprechender Schulung durch den behandelnden Arzt und/oder das Pflegepersonal in der Lage sind, sich ADZYNMA selbst zu injizieren (oder es von einer Betreuungsperson verabreicht wird), wird Ihr Arzt Ihr Ansprechen auf die Behandlung weiter überwachen. Wenn bei Ihnen während der Verabreichung zu Hause irgendwelche Nebenwirkungen auftreten, müssen Sie die Injektion sofort abbrechen und ärztliche Hilfe aufsuchen.

Empfohlene Dosis

Vorbeugende Enzyersatztherapie

Die übliche Dosis beträgt 40 I.E. pro kg Körpergewicht und wird alle zwei Wochen verabreicht.

Ihr Arzt kann die Häufigkeit der Verabreichung auf einmal wöchentlich umstellen, wenn ADZYNMA alle zwei Wochen bei Ihnen nicht wirkt.

Bedarfsorientierte Enzyersatztherapie für plötzlich auftretende TTP-Episoden

Wenn Sie eine plötzliche Episode einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) entwickeln, ist die empfohlene Dosis von ADZYNMA wie folgt:

- 40 I.E./kg Körpergewicht an Tag 1.
- 20 I.E./kg Körpergewicht an Tag 2.
- 15 I.E./kg Körpergewicht ab Tag 3, einmal täglich bis zwei Tage nach Abklingen der plötzlichen TTP-Episode.

Wenn Sie eine größere Menge von ADZYNMA angewendet haben, als Sie sollten

Die Anwendung zu großer Mengen dieses Arzneimittels kann zu Blutungen führen.

Wenn Sie die Anwendung von ADZYNMA vergessen haben

Wenn Sie eine Injektion von ADZYNMA vergessen haben, informieren Sie bitte so schnell wie möglich Ihren Arzt. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von ADZYNMA abbrechen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie die Behandlung mit ADZYNMA abbrechen möchten. Die Symptome Ihrer Krankheit können sich verschlimmern, wenn Sie die Behandlung abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker 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.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit ADZYNMA berichtet:

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

- Infektion der Nase und des Rachens
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Migräne
- Durchfall
- Übelkeit

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Erhöhte Anzahl von Blutplättchen im Blut (Thrombozytose)
- Schläfrigkeit
- Verstopfung
- Blähungen (aufgetriebener Bauch)
- Schwäche (Asthenie)
- Wärmegefühl
- ADAMTS13-Aktivität anormal

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker 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 ADZYNMA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Ungeöffnete Durchstechflaschen

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ungeöffnete Durchstechflaschen mit ADZYNMA können bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) für einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden, jedoch nicht über das Verfalldatum hinaus. Nach der Aufbewahrung bei Raumtemperatur darf ADZYNMA nicht wieder im Kühlschrank gelagert werden. Vermerken Sie auf der Packung das Datum, an dem ADZYNMA aus dem Kühlschrank genommen wurde.

Nach Rekonstitution

Entsorgen Sie das unbenutzte rekonstituierte Produkt nach 3 Stunden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass es nicht klar und farblos ist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ADZYNMA enthält

- Der Wirkstoff rADAMTS13 ist ein gereinigtes rekombinantes humanes Protein „*A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs 13*“.
Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält nominal 500 oder 1 500 I.E. rADAMTS13-Aktivität.
- Die Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 5 ml Wasser für Injektionszwecke.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Calciumchlorid-Dihydrat, L-Histidin, Mannitol, Saccharose und Polysorbat 80 (E433). Siehe Abschnitt 2 „ADZYNMA enthält Natrium“ und „ADZYNMA enthält Polysorbat 80“.

Wie ADZYNMA aussieht und Inhalt der Packung

ADZYNMA wird als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung geliefert. Das Pulver ist ein weißes lyophilisiertes Pulver. Das Lösungsmittel ist klar und farblos.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche mit Pulver, eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel, eine Rekonstitutionshilfe (BAXJECT II Hi-Flow), eine Einwegspritze, ein Infusionsset und zwei Alkoholtupfer.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestraße 67

1221 Wien

Österreich

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

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Irleand

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, 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 <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

7. Hinweise für den Gebrauch

Diese Hinweise für den Gebrauch enthalten Informationen darüber, wie ADZYNMA rekonstituiert und intravenös verabreicht wird.

Diese Hinweise für den Gebrauch richten sich an medizinisches Fachpersonal sowie an Patienten/Betreuungspersonen, die ADZYNMA nach entsprechender Schulung durch medizinisches Fachpersonal zu Hause verabreichen werden.

Die Behandlung mit ADZYNMA muss von einem Arzt verschrieben und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Bluterkrankungen hat.

Wichtig:

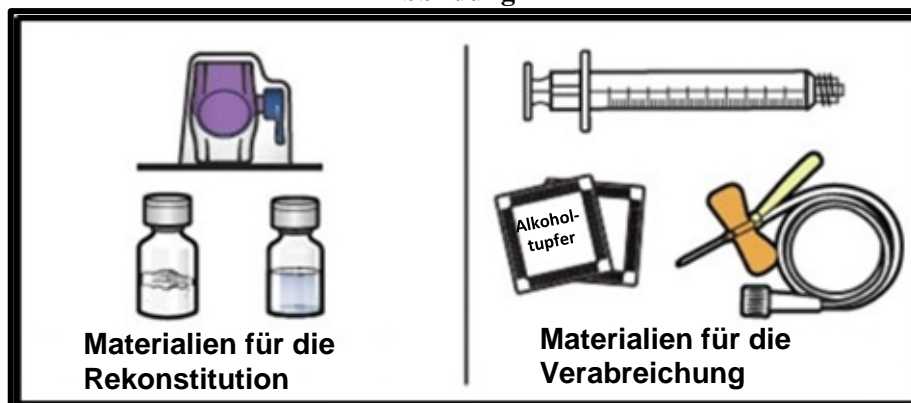
- **Nur zur intravenösen Injektion nach Rekonstitution.**
- Wenden Sie während des gesamten Verfahrens eine aseptische Technik an.
- Überprüfen Sie vor der Anwendung das Verfalldatum des Produkts.
- Verwenden Sie ADZYNMA **nicht mehr**, wenn das Verfalldatum überschritten ist.

- Wenn der Patient mehr als eine Durchstechflasche ADZYNMA pro Injektion benötigt, rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche gemäß den Anweisungen unter „Rekonstitution“.
- Prüfen Sie die rekonstituierte ADZYNMA-Lösung vor der Verabreichung auf Partikel und Verfärbungen. Die Lösung muss klar und farblos sein.
- Verabreichen Sie die Lösung **nicht**, wenn Partikel oder Verfärbungen erkennbar sind.
- Verwenden Sie ADZYNMA **innerhalb von 3 Stunden** nach der Rekonstitution, wenn es bei Raumtemperatur aufbewahrt wird.
- Verabreichen Sie ADZYNMA **nicht** gleichzeitig mit anderen Infusionspräparaten über denselben Infusionsschlauch oder -behälter.

Rekonstitution

1. Bereiten Sie eine saubere, ebene Fläche vor, und legen Sie alle Materialien bereit, die Sie für die Rekonstitution und Verabreichung benötigen (**Abbildung A**).

Abbildung A



2. Lassen Sie die Durchstechflaschen mit ADZYNMA bzw. dem Lösungsmittel vor Gebrauch Raumtemperatur annehmen.
3. Waschen und trocknen Sie Ihre Hände gründlich.
4. Entfernen Sie die Kunststoffkappen von den Durchstechflaschen mit ADZYNMA bzw. dem Lösungsmittel, und stellen Sie die Durchstechflaschen auf eine ebene Fläche (**Abbildung B**).

Abbildung B



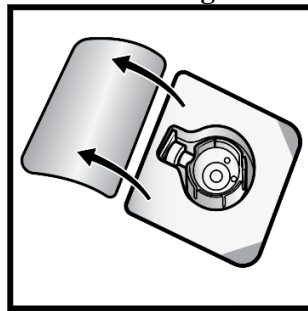
5. Wischen Sie die Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer ab, und lassen Sie sie vor dem Gebrauch trocknen. (**Abbildung C**).

Abbildung C



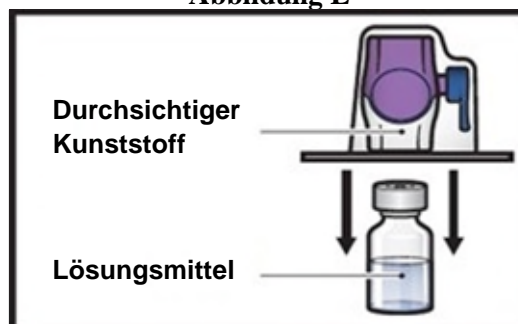
6. Öffnen Sie die Verpackung des BAXJECT II Hi-Flow-Systems, indem Sie den Deckel abziehen, ohne die darunter liegende Fläche zu berühren (**Abbildung D**).
- Nehmen Sie das BAXJECT II Hi-Flow-System **nicht** aus der Verpackung.
 - Berühren Sie **nicht den durchsichtigen Kunststoffdorn**.

Abbildung D

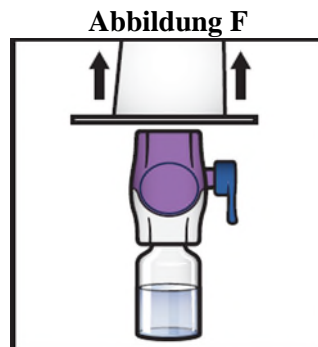


7. Drehen Sie die Packung mit dem BAXJECT II Hi-Flow-System auf den Kopf, und setzen Sie sie auf den Stopfen der Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel. Drücken Sie gerade nach unten, bis der **durchsichtige Kunststoffdorn** den Stopfen der **Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel** durchstößt (**Abbildung E**).

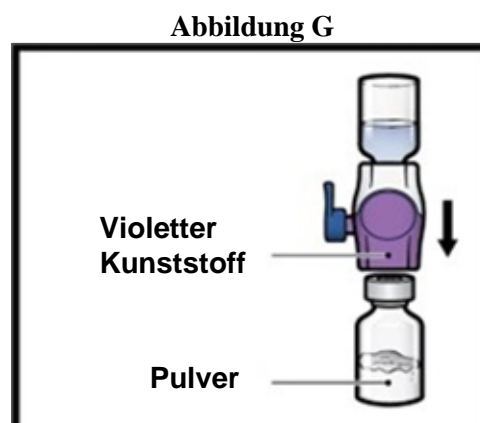
Abbildung E



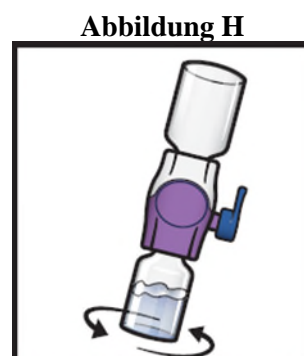
8. Greifen Sie die Verpackung des BAXJECT II Hi-Flow-Systems am Rand, und ziehen Sie sie vom System ab (**Abbildung F**).
 - Entfernen Sie **nicht** die **blaue Kappe** vom BAXJECT II Hi-Flow-System.
 - Berühren Sie **nicht** den freiliegenden **violetten Kunststoffdorn**.



9. **Drehen Sie das ganze System um**, sodass sich die Durchstechflasche mit dem **Lösungsmittel** nun oben befindet. Drücken Sie das BAXJECT II Hi-Flow-System gerade nach unten, bis der **violette Kunststoffdorn** den Stopfen der **Durchstechflasche mit dem ADZYNMA-Pulver** durchstößt (**Abbildung G**). Das Vakuum wird das Lösungsmittel in die **Durchstechflasche mit dem ADZYNMA-Pulver** ziehen.
 - Eventuell bemerken Sie ein paar Bläschen oder Schaumbildung – das ist normal und sollte rasch wieder verschwinden.



10. Schwenken Sie die verbundenen Durchstechflaschen **vorsichtig** und gleichmäßig, bis das Pulver vollständig aufgelöst ist (**Abbildung H**).
 - **Schütteln** Sie die Durchstechflaschen **nicht**.



11. Unterziehen Sie die rekonstituierte Lösung vor der Verabreichung einer Sichtprüfung auf Partikel.
 - **Verwenden** Sie das Produkt **nicht**, wenn Sie Partikel oder Verfärbungen erkennen.

12. Wenn die Dosis mehr als eine Durchstechflasche ADZYNMA erfordert, rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche wie oben beschrieben.
- **Verwenden Sie jedes Mal ein neues BAXJECT II Hi-Flow-System, um jede Durchstechflasche mit ADZYNMA und Lösungsmittel zu rekonstituieren.**

Verabreichung von ADZYNMA

13. Nehmen Sie die **blaue Kappe** vom BAXJECT II Hi-Flow-System ab (**Abbildung I**). Setzen Sie eine Luerlock-Spritze auf (**Abbildung J**).
- Injizieren Sie **keine** Luft in das System.

Abbildung I

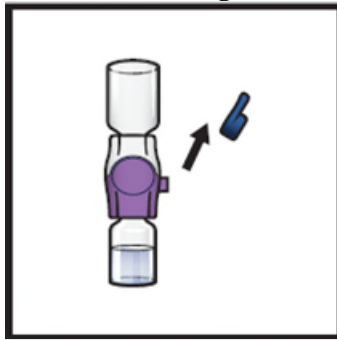
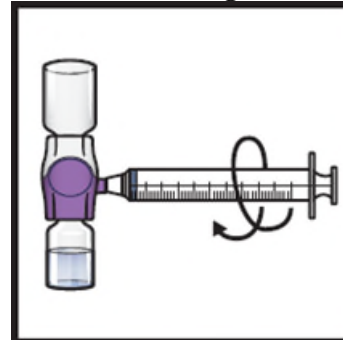
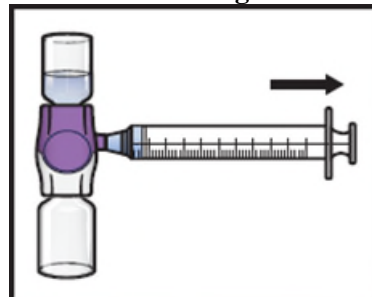


Abbildung J



14. **Drehen Sie das System auf den Kopf** (die ADZYNMA-Durchstechflasche befindet sich nun oben). Ziehen Sie die **rekonstituierte Lösung** in die Spritze auf, indem Sie den Kolben langsam zurückziehen (**Abbildung K**).

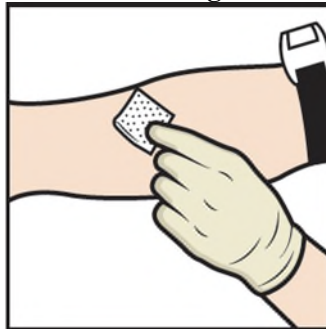
Abbildung K



15. Wenn ein Patient mehr als eine Durchstechflasche ADZYNMA erhalten soll, kann der Inhalt mehrerer Durchstechflaschen in dieselbe Spritze aufgezogen werden. Wiederholen Sie diesen Vorgang für alle rekonstituierten Durchstechflaschen mit ADZYNMA, bis die zu verabreichende Gesamtmenge erreicht ist.
16. Ziehen Sie die Spritze ab, und schließen Sie eine geeignete Injektionsnadel oder ein Infusionsset an.
17. Halten Sie die Nadel so, dass sie nach oben zeigt, und entfernen Sie eventuell vorhandene Luftblasen durch leichtes Antippen der Spritze mit dem Finger. Drücken Sie dabei die Luft langsam und vorsichtig aus Spritze und Nadel.

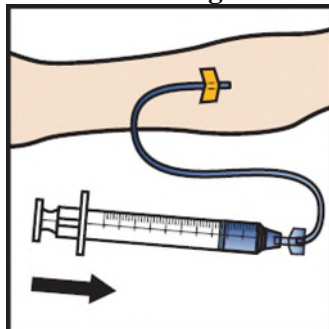
18. Legen Sie eine Staubbinde an, und reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer (**Abbildung L**).

Abbildung L



19. Führen Sie die Nadel in die Vene ein, und nehmen Sie die Staubbinde ab.
20. Infundieren Sie das rekonstituierte ADZYNMA **langsam**, mit einer Rate von **2 bis 4 ml pro Minute** (**Abbildung M**).
- Sie können eine Spritzenpumpe verwenden, um die Verabreichungsrate zu kontrollieren.

Abbildung M



21. Ziehen Sie die Nadel aus der Vene, und üben Sie mehrere Minuten lang Druck auf die Injektionsstelle aus.
- Setzen Sie die Kappe **nicht** wieder auf die Nadel.

Aufbewahrung von ADZYNMA

- Bewahren Sie ADZYNMA im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) oder bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) bis zu 6 Monate lang auf.
- Nach der Aufbewahrung bei Raumtemperatur darf ADZYNMA **nicht** wieder im Kühlschrank gelagert werden.
- **Vermerken** Sie auf der Packung das Datum, an dem ADZYNMA aus dem Kühlschrank genommen wurde.
- **Nicht** einfrieren.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ und dem Umkarton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum **nicht mehr verwenden**.
- Verwenden Sie ADZYNMA **innerhalb von 3 Stunden** nach der Rekonstitution. Entsorgen Sie das nicht gebrauchte rekonstituierte Produkt, wenn Sie es nicht innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwenden.

Entsorgung von ADZYNMA

- Die Durchstechflaschen sind **nur zum einmaligen Gebrauch** bestimmt.
- Entsorgen Sie die benutzten Nadeln, Spritzen und leeren Durchstechflaschen in einem durchstichfesten Abwurfbehälter.

- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“**

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 „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.