

▼ 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 bivalentes 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 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ADZYNMA ist eine Enzymersatztherapie (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 Enzymersatztherapie

- 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 Enzymersatztherapie 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 Vorichtsmaßnahmen 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100); selten (≥ 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.

Siehe Tabelle 1

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 dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

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

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



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 Enzyersatztherapie 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/De-

tergent (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 [$\mu\text{m} \geq 50\%$ des Ausgangswertes oder eine Thrombozytenzahl von $< 100 \times 10^9/\text{l}$] und einen Anstieg der Laktatdehydrogenase [LDH] [$\mu\text{m} > 2$ -fache des Ausgangswertes oder > 2 -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).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

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 $\geq 150 \times 10^9/\text{l}$ 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 es 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 TTP-Ereignissen und TTP-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.

Siehe Tabelle 3

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. 5–6 Tage).

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

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)
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 $\geq 25\%$ 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.

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 %.

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 Verfallsdatum 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

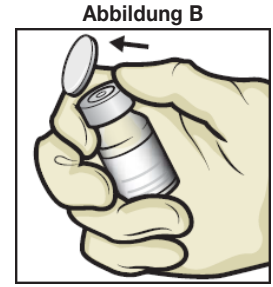
- Berechnen Sie die zu verabreichende Dosis und die Menge auf Grundlage des Körpergewichts des Patienten.
- Wenden Sie während des gesamten Verfahrens eine aseptische Technik an.
- Überprüfen Sie vor der Anwendung das Verfallsdatum des Produkts.
- Verwenden Sie ADZYNMA nicht mehr, wenn das Verfallsdatum 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

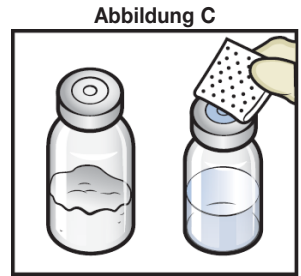
1. Bereiten Sie eine saubere, ebene Fläche vor, und legen Sie alle Materialien bereit, die Sie für die Rekonstitution und Verabreichung benötigen (**Abbildung A**).



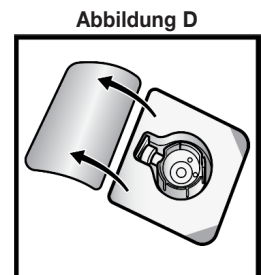
2. Lassen Sie die Durchstechflaschen mit ADZYNMA bzw. dem Lösungsmittel vor Gebrauch Raumtemperatur annehmen.
3. Waschen und trocknen Sie Ihre Hände gründlich.
4. Entfernen Sie die Kunststoffkappen von den Durchstechflaschen mit ADZYNMA bzw. dem Lösungsmittel, und stellen Sie die Durchstechflaschen auf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



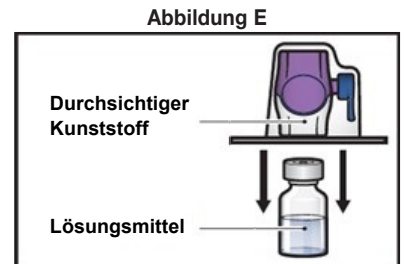
5. Wischen Sie die Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer ab, und lassen Sie sie vor dem Gebrauch trocknen (**Abbildung C**).



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**.

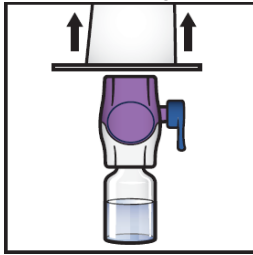


7. Drehen Sie die Packung mit dem BAXJECT II Hi-Flow-System auf den Kopf, und setzen Sie sie auf den Stopfen der Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel. Drücken Sie gerade nach unten, bis der **durchsichtige Kunststoffdorn** den Stopfen der **Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel** durchstößt (**Abbildung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



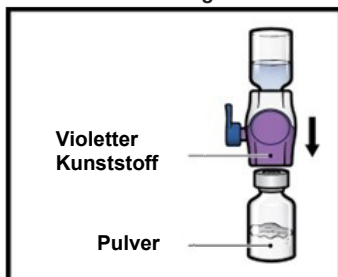
8. Greifen Sie die Verpackung des BAXJECT II Hi-Flow-Systems am Rand, und ziehen Sie sie vom System ab (**Abbildung F**).
 - Entfernen Sie **nicht** die **blaue Kappe** vom BAXJECT II Hi-Flow-System.
 - Berühren Sie **nicht** den freiliegenden **violetten Kunststoffdorn**.

Abbildung F



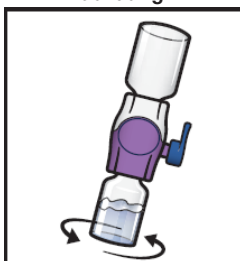
9. Drehen Sie das ganze System um, sodass sich die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel nun oben befindet. Drücken Sie das BAXJECT II Hi-Flow-System gerade nach unten, bis der violette Kunststoffdorn den Stopfen der Durchstechflasche mit dem ADZYNMA-Pulver durchstößt (Abbildung G). Das Vakuum wird 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

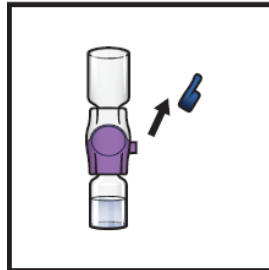
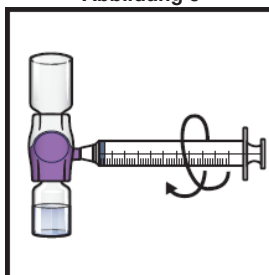
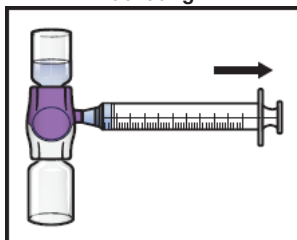


Abbildung J



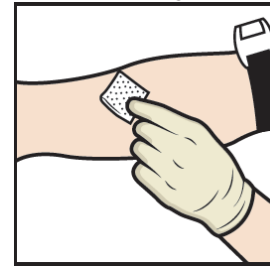
14. Drehen Sie das System auf den Kopf (die ADZYNMA-Durchstechflasche befindet sich nun oben). Ziehen Sie die rekonstituierte Lösung in die Spritze auf, indem Sie den Kolben langsam zurückziehen (Abbildung K).

Abbildung K



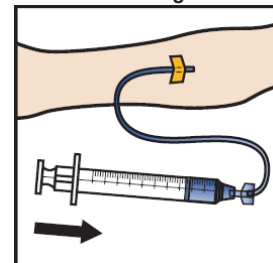
15. Wenn ein Patient mehr als eine Durchstechflasche ADZYNMA erhalten soll, kann der Inhalt mehrerer Durchstechflaschen in dieselbe Spritze aufgezogen werden. Wiederholen Sie diesen Vorgang für alle rekonstituierten Durchstechflaschen mit ADZYNMA, bis die zu verabreichende Gesamtmenge erreicht ist.
16. 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
medinfo@EMA@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:
01. August 2024

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

**KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND****Takeda GmbH**

Telefon: +49 (0) 800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

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

Zusätzliche Informationen, die zur sicheren
Anwendung des Arzneimittels beitragen
(behördlich angeordnetes und genehmigtes
Schulungsmaterial), finden Sie, indem Sie
mit einem Smartphone den QR Code in der
Fachinformation scannen.



Dieselbe Information finden Sie auch unter
folgendem Link:
[https://www.takeda-produkte.de/products/
adzynma-500-1-500-ie-pulver-und-loe-
sungsmittel-zur-herstellung-einer-injektions-
loesung](https://www.takeda-produkte.de/products/adzynma-500-1-500-ie-pulver-und-loesungsmittel-zur-herstellung-einer-injektionsloesung)

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

