

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADZYNMA 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ADZYNMA 1 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

ADZYNMA 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon de pulbere conține nominal 500 de unități internaționale (UI) de activitate a rADAMTS13*, măsurată pe bază de potență.

După reconstituirea cu cei 5 ml de solvent furnizat, soluția are o potență de aproximativ 100 UI/ml.

ADZYNMA 1 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon de pulbere conține nominal 1 500 UI de activitate a rADAMTS13*, măsurată pe bază de potență.

După reconstituirea cu cei 5 ml de solvent furnizat, soluția are o potență de aproximativ 300 UI/ml.

* ADZYNMA este un recombinant uman bivalent purificat (rADAMTS13) „dezintegrină A și metaloproteinază cu secvențe de trombospondină 13” exprimat în celulele ovariene ale hamsterului chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinant (un amestec de rADAMTS13 Q23 nativ și varianta rADAMTS13 R23 într-un interval controlat al raportului celor două variante), denumit rADAMTS13.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere liofilizată albă.

Solventul este o soluție limpede și incoloră.

Soluția reconstituită are un pH de 6,7-7,3 și o osmolalitate de cel puțin 240 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ADZYNMA este o terapie de substituție enzimatică (TSE) indicată pentru tratamentul deficitului de ADAMTS13 la pacienții copii și adulți cu purpură trombocitopenică trombotică congenitală (PTTc).

ADZYNMA se poate utiliza la toate grupele de vârstă.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu ADZYNMA trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu tulburări hematologice.

Doze

Terapia de substituție enzimatică profilactică

- 40 UI/kg de greutate corporală, la interval de două săptămâni.
- Frecvența utilizării dozelor profilactice poate fi ajustată la administrarea dozei de 40 UI/kg de greutate corporală o dată pe săptămână, în funcție de răspunsul clinic (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Terapia de substituție enzimatică la nevoie, pentru episoade acute de TTP

În cazul unui episod acut de purpură trombocitopenică trombotică (PTT), doza recomandată de ADZYNMA pentru tratarea episoadelor acute de PTT este următoarea:

- 40 UI/kg de greutate corporală în ziua 1.
- 20 UI/kg de greutate corporală în ziua 2.
- 15 UI/kg de greutate corporală începând cu ziua 3, o dată pe zi, până la două zile după ce s-a remis evenimentul acut (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele privind utilizarea ADZYNMA la pacienții cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate. Pe baza rezultatelor analizei farmacocineticii populaționale, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Deoarece rADAMTS13 este o proteină recombinantă cu o greutate moleculară mare, aceasta nu este excretată renal și nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Deoarece rADAMTS13 este o proteină recombinantă cu greutate moleculară mare, aceasta este eliminată prin catabolizare (în loc de metabolizare la nivel hepatic) și nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Schema de administrare recomandată în funcție de greutatea corporală la copii este aceeași ca la adulți. Pe baza rezultatelor analizei farmacocineticii populaționale, poate fi probabil ca la sugarii cu greutate corporală < 10 kg să fie necesară ajustarea frecvenței de administrare a dozelor, de la o dată la interval de două săptămâni, la o doză pe săptămână (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă, numai după reconstituire.

ADZYNMA 500 UI și ADZYNMA 1 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă se administrează cu o viteză de 2 până la 4 ml pe minut.

Administrare la domiciliu sau autoadministrare

În cazul pacienților care tolerează bine injecțiile, poate fi luată în considerare administrarea la domiciliu sau autoadministrarea sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Decizia

ca un pacient să treacă la administrarea la domiciliu sau la autoadministrare trebuie luată după evaluarea și recomandarea medicului curant. Medicul curant și/sau asistenta medicală trebuie să îi furnizeze pacientului și/sau persoanei care are grijă de pacient o instruire adecvată înainte de inițierea administrării la domiciliu sau a autoadministrării. Doza și frecvența administrării trebuie să rămână constante pe durata tratamentului la domiciliu și nu trebuie modificate fără consultarea medicului curant. Dacă pacientul prezintă semne precoce de hipersensibilitate în timpul administrării la domiciliu, procesul de administrare trebuie oprit imediat și trebuie inițiat un tratament adecvat (vezi pct. 4.4). Injecțiile ulterioare trebuie efectuate într-un centru clinic. Tratamentul trebuie monitorizat îndeaproape de către medicul curant.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate care poate pune viața în pericol la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Reacții de hipersensibilitate

Poate apărea hipersensibilitate de tip alergic, inclusiv reacții anafilactice. Pacienții trebuie să fie informați cu privire la semnele precocede ale reacțiilor de hipersensibilitate, inclusiv, dar fără a se limita la tahicardie, constricție toracică, wheezing și/sau detresă respiratorie acută, hipotensiune arterială, urticarie generalizată, prurit, rinoconjunctivită, angioedem, letargie, greață, vărsături, parestezii, agitație, care pot evolua spre șoc anafilactic. În cazul apariției semnelor și simptomelor de reacții alergice severe, trebuie întreruptă imediat administrarea acestui medicament și trebuie asigurat tratament de susținere adecvat.

Imunogenitate

Ca în cazul tuturor proteinelor terapeutice, există un potențial de imunogenitate. Pacienții pot dezvolta anticorpi împotriva rADAMTS13 ca urmare a tratamentului cu ADZYNMA, ceea ce poate avea ca rezultat potențial o scădere a răspunsului la rADAMTS13 (vezi pct. 5.1). În cazul în care se suspectează astfel de anticorpi și există o lipsă de eficacitate, luați în considerare alte strategii terapeutice.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ADZYNMA la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere

(vezi pct. 5.3). Utilizarea ADZYNMA în timpul sarcinii poate fi luată în considerare numai după o analiză individuală amănunțită a raportului risc/beneficiu efectuată de către medicul curant înainte și în timpul tratamentului.

Alăptarea

Există informații insuficiente cu privire la excreția de rADAMTS13 în laptele uman sau animal, dar este puțin probabil ca acesta să fie excretat în laptele uman, datorită greutatei sale moleculare ridicate. Decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe tratamentul cu ADZYNMA trebuie să țină cont de importanța medicamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om cu privire la efectele rADAMTS13 asupra fertilității la bărbați și femei. Datele obținute la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității la masculi sau la femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

rADAMTS13 recombinat poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot apărea amețeli sau somnolență în urma administrării de ADZYNMA (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice au fost cefaleea (31,5%), diareea (17,8%), amețelile (16,4%), infecția tractului respirator superior (15,1%), greața (13,7%) și migrena (11%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse la medicamente (RAM) sunt indicate în Tabelul 1.

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos pe aparate, sisteme și organe MedDRA și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe (ASO), reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse raportate la pacienții tratați cu ADZYNMA

Clasificare MedDRA Aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacție adversă în funcție de termenul preferat (PT)	Clasa de frecvență în funcție de subiect
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator superior	Foarte frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitoză	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente
	Amețeli	Foarte frecvente
	Migrenă	Foarte frecvente
	Somnolență	Frecvente

Clasificare MedDRA Aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacție adversă în funcție de termenul preferat (PT)	Clasa de frecvență în funcție de subiect
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente
	Greață	Foarte frecvente
	Constipație	Frecvente
	Distensie abdominală	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente
	Senzație de cald	Frecvente
Investigații diagnostice	Activitate ADAMTS13 anormală	Frecvente

Copii și adolescenți

Există informații limitate din studiile controlate cu ADZYNMA la copii. Evaluarea siguranței la copii se bazează pe datele de siguranță dintr-un studiu clinic de fază 3, care a comparat ADZYNMA cu terapiile pe bază de plasmă [plasmă proaspătă congelată (PPC), plasmă cumulată tratată cu solvent/detergent (S/D) sau concentrate de factorul VIII:factorul von Willebrand (FVIII:VWF), după cum a fost desemnat de către investigator] și un studiu de fază 3b. Studiile au inclus 20 de copii cu vârste cuprinse între 2 și 17 ani în cohorta pentru indicația profilactică și 1 copil cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani în cohorta pentru indicația cu administrare la nevoie. În general, profilul de siguranță la acești pacienți a fost similar cu cel observat la populația adultă.

Un nou-născut cu vârsta de 36 de ore a fost tratat cu ADZYNMA în cadrul utilizării ca terapie de ultimă instanță și nu au fost raportate probleme de siguranță sau imunogenitate după 2 ani de tratament profilactic.

Se așteaptă ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii să fie aceleași ca la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice au fost utilizate doze unice de până la 160 UI/kg, iar profilul de siguranță al acestora a fost, în general, în concordanță cu rezultatele studiilor clinice efectuate la pacienții cu PTTc.

În caz de supradozaj, pe baza acțiunii farmacologice a rADAMTS13, există un risc de sângerare potențial crescut (vezi pct. 5.1).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antitrombotici, enzime, codul ATC: B01AD13

Mecanism de acțiune

rADAMTS13 este o formă recombinantă a ADAMTS13 endogene. ADAMTS13 este o metaloproteinază plasmatică dependentă de zinc, care reglează activitatea factorului von Willebrand (FVW) prin clivarea multimerilor mari și foarte mari ai VWF în unități mai mici, reducând astfel proprietățile de legare a VWF la trombocite și propensiunea acestuia de a forma microtrombi. Se așteaptă ca rADAMTS13 să reducă sau să elimine formarea spontană de microtrombi trombocite – FVW, care duce la consumul de trombocite și trombocitopenie la pacienții cu PTTc.

Efecte farmacodinamice

Imunogenitate

Anticorpilor anti-medicament (AAM) au fost detectați foarte frecvent. Nu au fost observate dovezi ale impactului AAM asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței, totuși, datele sunt încă limitate (vezi pct. 4.4).

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța clinică au fost evaluate în două studii în curs de desfășurare (Studiul 281102 și Studiul 3002).

Studiul 281102

ADZYNMA a fost studiat într-un studiu global de fază 3, prospectiv, randomizat, controlat, în regim deschis, multicentric, încrucișat pe două perioade, urmat de o perioadă de continuare cu un singur braț (Studiul 281102), de evaluare a eficacității și siguranței ADZYNMA în indicațiile de TSE profilactică și la nevoie, comparativ cu terapiile pe bază de plasmă la pacienții cu PTTc severă (activitate ADAMTS13 < 10%).

Terapia de substituție enzimatică profilactică la pacienții cu PTTc

Eficacitatea ADZYNMA în indicația de tratament profilactic la pacienți cu PTTc a fost evaluată la 46 de pacienți din cohorta profilactică, care au fost randomizați pentru a li se administra 6 luni de tratament profilactic, fie cu doza de 40 UI/kg (\pm 4 UI/kg) de ADZYNMA, fie cu terapii pe bază de plasmă (perioada 1), o dată pe săptămână (pentru pacienții care au fost tratați anterior cu terapii pe bază de plasmă o dată pe săptămână, înainte de a fi incluși în studiu) sau la interval de două săptămâni, apoi au trecut la celălalt tratament timp de 6 luni (perioada 2). După perioadele 1 și 2, toți pacienții au intrat într-o perioadă de 6 luni de tratament cu ADZYNMA, cu un singur braț (perioada 3). Frecvența inițială de administrare a tratamentului profilactic cu ADZYNMA a fost la interval de două săptămâni la 35 de pacienți (76,1%) și o dată pe săptămână la 9 pacienți (19,6%).

Vârsta medie (SD) a fost de 30,5 (16,0) ani (interval: 3 până la 58 de ani). Dintre cei 46 de pacienți, 4 (8,7%) aveau vârsta < 6 ani, 4 (8,7%) aveau vârsta cuprinsă între ≥ 6 și < 12 ani, 4 (8,7%) aveau vârsta cuprinsă între ≥ 12 și < 18 ani, iar 34 (73,9%) aveau vârsta ≥ 18 ani. Greutatea medie (DS) a fost de 65,9 kg (21,8) (interval: 18,5 până la 102,4 kg), iar majoritatea pacienților erau caucazieni (65,2%) și erau de sex feminin (58,7%), dintre care 74,1% se aflau la vârsta fertilă.

Înainte de a se alătura studiului, majoritatea pacienților (69,6%) au utilizat tratament cu PPC, 21,7% au utilizat plasmă solvent/detergent (S/D), iar 6,5% au utilizat concentrat de FVIII-VWF.

Eficacitatea tratamentului profilactic cu ADZYNMA la pacienții cu PTTc a fost evaluată pe baza incidenței evenimentelor acute de PTT (definite prin scăderea numărului de trombocite $\geq 50\%$ din valoarea inițială sau un număr de trombocite $< 100 \times 10^9/l$) și o creștere a valorii lactat dehidrogenazei [LDH] [$> 2 \times$ valoarea inițială sau $> 2 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN)]), evenimente subacute de PTT (definite prin trombocitopenie sau anemie hemolitică microangiopatică și semne și simptome specifice organelor, inclusiv, dar fără a se limita la evenimente de disfuncție renală, evenimente cu simptome neurologice, febră, fatigabilitate/letargie și/sau dureri abdominale) și

manifestări ale PTT (cum ar fi trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică, simptome neurologice, disfuncție renală și dureri abdominale), precum și incidența utilizării de doze suplimentare ca urmare a evenimentelor subacute de PTT (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2: Rezultatele privind eficacitatea în cohorta cu indicație de terapie profilactică la pacienții cu PTTc (Perioadele 1 și 2)

	ADZYNMA N = 45	Terapii pe bază de plasmă N = 46
Evenimente acute de PTT		
Număr de subiecți cu evenimente (numărul de evenimente)	0 (0)	1 (1)
Evenimente subacute de PTT		
Număr de subiecți cu evenimente (numărul de evenimente)	1 (1)	6 (7)
Numărul de subiecți la care s-a administrat o doză suplimentară ca urmare a unui eveniment subacut	0	4
Numărul de doze suplimentare utilizate ca urmare a unui eveniment subacut	0	9
Manifestări ale PTT		
Evenimente de trombocitopenie ^a		
Număr de subiecți cu evenimente (numărul de evenimente)	13 (49)	23 (91)
Rata evenimentelor anualizată pe bază de model, ^b LSM (ES)	0,92 (0,262)	1,72 (0,457)
Evenimente de anemie hemolitică microangiopatică ^c		
Număr de subiecți cu evenimente (numărul de evenimente)	8 (23)	12 (32)
Rata evenimentelor anualizată pe bază de model, ^b LSM (ES)	0,37 (0,136)	0,59 (0,194)
Evenimente cu simptome neurologice ^d		
Număr de subiecți cu evenimente (numărul de evenimente)	4 (18)	7 (29)
Rata evenimentelor anualizată pe bază de model, ^b LSM (ES)	0,13 (0,068)	0,23 (0,109)
Evenimente de disfuncție renală ^e		
Număr de subiecți cu evenimente (numărul de evenimente)	5 (11)	2 (5)
Rata evenimentelor anualizată pe bază de model, ^b LSM (ES)	0,17 (0,090)	0,08 (0,052)
Evenimente de dureri abdominale		
Număr de subiecți cu evenimente (numărul de evenimente)	2 (4)	6 (8)

Rata evenimentelor anualizată pe bază de model, ^b LSM (SE)	0,09 (0,055)	0,17 (0,086)
--	--------------	--------------

LSM (least squares mean) = media celor mai mici pătrate; SE = eroare standard; PTT = purpură trombocitopenică trombotică.

^a Scădere a numărului de trombocite $\geq 25\%$ de la valoarea inițială sau un număr de trombocite $< 150 \times 10^9/l$.

^b Dintr-un model binominal negativ cu efecte mixte.

^c Creștere a LDH $> 1,5 \times$ valoarea inițială sau $> 1,5 \times$ LSN.

^d Tulburări ale sistemului nervos (de exemplu, cefalee, confuzie, tulburări de memorie, iritabilitate, parestezie, disartrie, disfonie, tulburări de vedere, simptome motorii focale sau generalizate, inclusiv convulsii).

^e Creștere a creatininei serice $> 1,5 \times$ valoarea inițială.

Rezultatele globale privind eficacitatea ADZYNMA au fost consecvente pe tot parcursul studiului, inclusiv în perioada 3 și la toate grupele de vârstă.

Terapia de substituție enzimatică la nevoie pentru episoadele acute de PTT

Eficacitatea terapiei de substituție enzimatică la nevoie pentru episoadele acute de PTT a fost evaluată pe baza proporției evenimentelor acute de PTT care au răspuns la ADZYNMA, atât în cohorta cu indicație de terapie profilactică, cât și în cea cu indicație de administrare la nevoie, pe toată durata studiului.

Un eveniment acut de PTT care a răspuns la ADZYNMA a fost definit ca fiind un eveniment de PTT remis atunci când numărul de trombocite a fost $\geq 150 \times 10^9/l$ sau numărul de trombocite a fost în limita a 25% din valoarea inițială, oricare dintre acestea apare mai întâi, iar LDH $\leq 1,5 \times$ valoarea inițială sau $\leq 1,5 \times$ LSN, fără a necesita utilizarea unui alt medicament care conține ADAMTS13.

Cohorta pentru indicația de administrare la nevoie a inclus 5 pacienți adulți (≥ 18 ani) și 1 copil (< 6 ani). Pacienții înrolați în această cohortă au avut în total 7 evenimente acute de PTT. Dintre acești 6 pacienți, 2 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra tratament la nevoie cu ADZYNMA, iar 4 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra terapii pe bază de plasmă. Toate cele 7 evenimente acute de PTT s-au remis în maximum 5 zile după utilizarea tratamentului, fie cu ADZYNMA, fie cu terapii pe bază de plasmă.

Majoritatea pacienților (66,7%) erau de sex masculin, caucazieni (50%), cu o mediană a vârstei (minimum, maximum) de 20 (5, 36) de ani, o greutate medie (DS) de 56,4 (18,6) kg și o mediană a greutății corporale (minimum, maximum) de 64,3 (23,0, 74,0) kg.

Studiul 3002 (studiu de continuare)

Pacienții care au finalizat studiul de fază 3 (Studiul 281102) au fost eligibili pentru a se înrola într-un studiu de continuare pe termen lung (Studiul 3002). Cohorta cu indicație de terapie profilactică a inclus 65 de pacienți, dintre care 40 au fost preluați din Studiul 281102, iar 25 au fost pacienți netratați anterior. Dintre cei 40 de pacienți preluați, 7 (17,5%) aveau vârsta cuprinsă între ≥ 12 și < 18 ani, iar 33 (82,5%) aveau vârsta ≥ 18 ani. Dintre cei 25 de pacienți netratați anterior, 3 (12%) aveau vârsta < 6 ani, 3 (12%) aveau vârsta cuprinsă între ≥ 6 și < 12 ani, 3 (12%) aveau vârsta cuprinsă între ≥ 12 și < 18 ani, iar 16 (64%) aveau vârsta ≥ 18 ani. Cohorta pentru indicația de administrare la nevoie a inclus 1 pacient cu vârsta cuprinsă între ≥ 6 și < 12 ani. Toți pacienții au fost tratați cu ADZYNMA. Durata medie și maximă a tratamentului profilactic a fost de 0,98 ani, respectiv de 2,17 ani. Ratele de incidență a evenimentelor acute și subacute de PTT și a manifestărilor de PTT au fost în concordanță cu rezultatele Studiului 281102.

Copii și adolescenți

În general, eficacitatea la copii și adolescenți a fost similară cu cea observată la adulți.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ADZYNMA la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul

purpurei trombocitopenice trombotice congenitale. (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Condiții excepționale

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Profilul farmacocinetic (FC) al ADZYNMA a fost determinat pe baza analizării datelor privind activitatea ADAMTS13 din studiile clinice.

În urma administrării intravenoase a unei doze unice de ADZYNMA cu valori de 5 UI/kg, 20 UI/kg și 40 UI/kg la adulți și adolescenți, s-au observat creșteri legate de doză ale activității ADAMTS13 individuale, care au atins un maxim la aproximativ 1 oră după administrare sau mai devreme. La doza clinică de 40 UI/kg, timpul de înjumătățire mediu (DS) și timpul mediu de permanență (TMP) la adulți și adolescenți au fost de 47,8 (13,7) ore, respectiv de 63,8 (16,0) ore.

Parametrii de farmacocinetică populațională privind activitatea ADAMTS13 în urma administrării intravenoase a dozei de ADZYNMA 40 UI/kg la adulți, adolescenți și copii mai mici sunt descriși în Tabelul 3.

Tabelul 3: Parametrii farmacocinetici ai activității ADAMTS13 în urma administrării intravenoase de ADZYNMA la pacienții cu PTTc

Parametru (unitate)	Medie (DS) Minima; maxima (N = 83)
C_{max} (UI/ml)	1,13 (0,29) 0,72; 2,29
ASC (UI x oră/ml)	72,8 (37,4) 38,7; 274
Durată activitate ADAMTS13 peste 10% (zile)	8,85 (2,45) 4,51; 14,0

ASC = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a activității ADAMTS13;

C_{max} = activitate maximă ADAMTS13.

Notă: 1 UI/ml de activitate ADAMTS13 corespunde unei activități normale medii de 100%.

Administrarea intravenoasă a dozei de ADZYNMA 40 UI/kg a dus la expuneri de aproximativ 5 ori mai mari la activitatea ADAMTS13 (C_{max} , ASC și durată activitate ADAMTS13 peste 10%) și o variabilitate mai mică, în comparație cu terapiile pe bază de plasmă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă, sex, rasă și alți factori intrinseci

Pe lângă schema terapeutică în funcție de greutatea corporală, nu au fost identificați factori intrinseci, cum ar fi vârsta, sexul, rasa, rata de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) la momentul inițial și bilirubinemia la momentul inițial, ca fiind covariabile care să aibă un impact asupra FC a ADAMTS13.

Caracteristicile FC ale activității ADAMTS13 (TMP, volumul de distribuție la starea de echilibru [V_{se}] și clearance-ul [Cl]) au fost similare la toate grupele de vârstă la pacienții cu PTTc. Schema terapeutică pentru administrarea ADZYNMA în funcție de greutatea corporală oferă parametri farmacocinetici similari pentru activitatea ADAMTS13 (C_{max} și activitatea ADAMTS13 medie [C_{med}]) la diferitele grupe de vârstă, inclusiv la copii cu vârstă < 12 ani.

La sugari cu greutate corporală < 10 kg, durata mediană de activitate ADAMTS13 peste 10% a fost estimată a fi mai scurtă (aproximativ 5-6 zile), comparativ cu cea observată la adulți (aproximativ 10 zile).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doză unică, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării, toleranță locală și imunogenitate. Nu au fost efectuate studii de evaluare a potențialului mutagen și cancerigen al rADAMTS13.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Clorură de sodiu
Clorură de calciu dihidrat
L-histidină
Manitol
Sucroză
Polisorbat 80 (E433)

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

După reconstituire

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 6 ore la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire/diluare exclude riscurile de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării intră în responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pulbere

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

ADZYNMA poate fi păstrat în formă liofilizată la temperatura camerei, de până la 30 °C, pentru o perioadă de până la 6 luni, dar fără a depăși data de expirare.

Nu introduceți din nou ADZYNMA la frigider după ce a fost păstrat la temperatura camerei.

Înregistrați pe cutie data la care ADZYNMA este scos din frigider.

După reconstituire

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

ADZYNMA 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare ambalaj conține:

- pulbere într-un flacon (sticlă de tip I), cu dop de cauciuc butilic
- 5 ml de solvent într-un flacon (sticlă de tip I), cu dop de cauciuc butilic
- un dispozitiv de reconstituire (BAXJECT II Hi-Flow)
- o seringă de unică folosință de 10 ml
- un set de perfuzie de calibrul 25
- două tampoane cu alcool

ADZYNMA 1 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare ambalaj conține:

- pulbere într-un flacon (sticlă de tip I), cu dop de cauciuc butilic
- 5 ml de solvent într-un flacon (sticlă de tip I), cu dop de cauciuc butilic
- un dispozitiv de reconstituire (BAXJECT II Hi-Flow)
- o seringă de unică folosință de 20 ml
- un set de perfuzie de calibrul 25
- două tampoane cu alcool

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

ADZYNMA se administrează intravenos, după reconstituirea pulberii cu apa pentru preparate injectabile furnizată.

Instrucțiuni generale

- Calculați doza și volumul care trebuie administrate în funcție de greutatea corporală a pacientului.
- Utilizați o tehnică aseptică pe tot parcursul procedurii.
- Înainte de utilizare verificați data de expirare a medicamentului.
- Nu utilizați ADZYNMA dacă a trecut data de expirare.
- Dacă pacientul are nevoie de mai mult de un flacon de ADZYNMA per injecție, reconstituiți fiecare flacon conform instrucțiunilor menționate la „Reconstituire”. Rețineți că dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow este destinat utilizării doar cu un singur flacon de ADZYNMA și apă

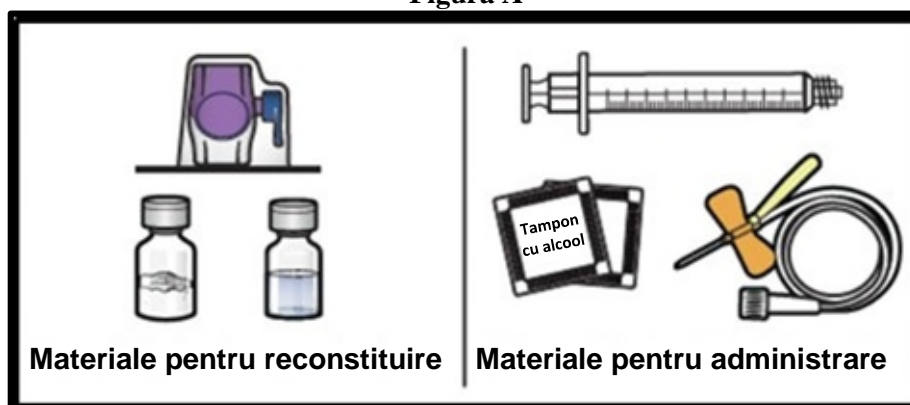
pentru preparate injectabile, prin urmare, reconstituirea celui de al doilea flacon și extragerea în seringă necesită un al doilea dispozitiv BAXJECT II Hi-Flow.

- Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual întotdeauna înainte de administrare, atunci când soluția și recipientul o permit, pentru a identifica eventuale particule în suspensie și modificări de culoare. Soluția de ADZYNMA reconstituită trebuie să aibă un aspect limpede și incolor.
- Nu administrați dacă se observă particule în suspensie sau modificări de culoare.
- Administrați ADZYNMA în maximum 3 ore de la reconstituire, atunci când este păstrat la temperatura camerei.
- Nu administrați ADZYNMA în aceeași tubulatură sau recipient în același timp cu alte medicamente pentru perfuzie.

Reconstituire

1. Pregătiți o suprafață plană și curată și adunați toate materialele de care veți avea nevoie pentru reconstituire și administrare (**Figura A**).

Figura A



2. Lăsați flacoanele de ADZYNMA și solvent să ajungă la temperatura camerei, înainte de utilizare.
3. Spălați-vă și uscați-vă bine mâinile.
4. Scoateți capacele de plastic de pe flacoanele cu ADZYNMA și cu solvent și așezați flacoanele pe o suprafață plană (**Figura B**).

Figura B



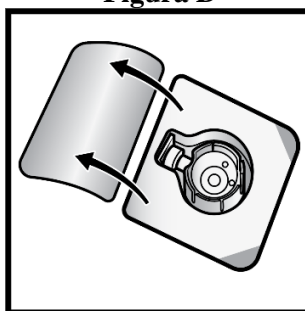
5. Ștergeți dopurile de cauciuc cu un tampon cu alcool și lăsați-le să se usuce înainte de utilizare (**Figura C**).

Figura C



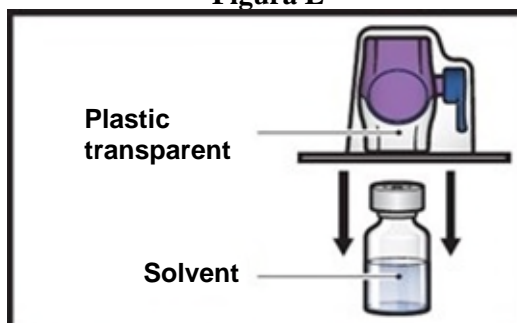
6. Deschideți ambalajul dispozitivului BAXJECT II Hi-Flow prin dezlipirea capacului, fără a atinge interiorul (**Figura D**).
- **Nu** scoateți dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow din ambalaj.
 - **Nu** atingeți **vârful de plastic transparent**.

Figura D



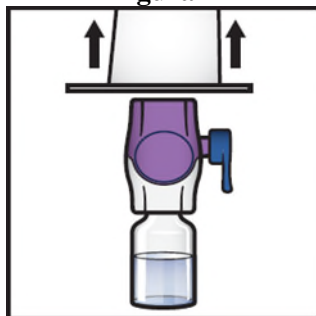
7. Întoarceți ambalajul cu dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow cu susul în jos și puneți-l deasupra flaconului cu solvent. Apăsați drept în jos până când **vârful de plastic transparent** străpunge dopul **flaconului de solvent** (**Figura E**).

Figura E



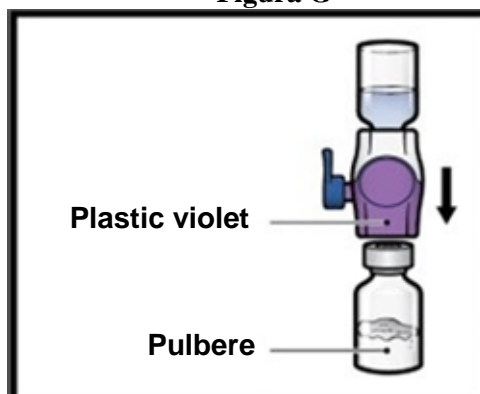
8. Prindeți ambalajul dispozitivului BAXJECT II Hi-Flow de margine și scoateți ambalajul de pe dispozitiv (**Figura F**).
- **Nu** scoateți **capacul albastru** de pe dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow.
 - **Nu** atingeți **vârful de plastic violet** expus.

Figura F



9. **Rotiți sistemul**, astfel încât **flaconul cu solvent** să fie acum în partea de sus. Apăsați dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow direct în jos, până când **vârful de plastic violet** străpunge dopul **flaconului cu pulbere ADZYNMA (Figura G)**. Vidul va extrage solventul în **flaconul cu pulbere ADZYNMA**.
- Este posibil să observați câteva bule sau spumă; acest lucru este normal și ar trebui să dispară în curând.

Figura G



10. Agitați **ușor** flacoanele conectate și continuați până când pulberea este dizolvată complet (**Figura H**).
- **Nu** agitați flaconul.

Figura H



11. Inspectați vizual soluția reconstituită pentru a detecta particulele în suspensie înainte de administrare.
- **Nu** utilizați medicamentul dacă se observă particule în suspensie sau modificări de culoare.
12. Dacă doza necesită mai mult de un flacon de ADZYNMA, reconstituiți fiecare flacon folosind pașii de mai sus.
- **Utilizați un dispozitiv BAXJECT II Hi-Flow diferit pentru a reconstitui fiecare flacon de ADZYNMA și solvent.**

Instrucțiuni de administrare

13. Scoateți **capacul albastru** de pe dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow (**Figura I**). Atașați o seringă cu conector de tip Luer-lock (**Figura J**).
- **Nu** injectați aer în sistem.

Figura I

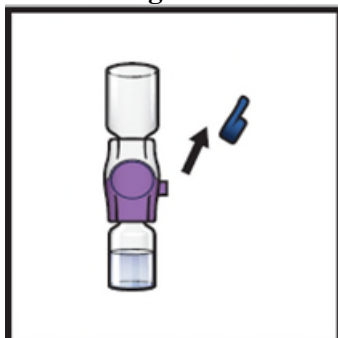
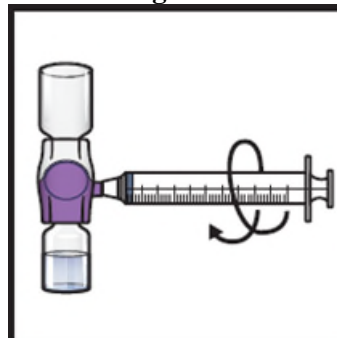
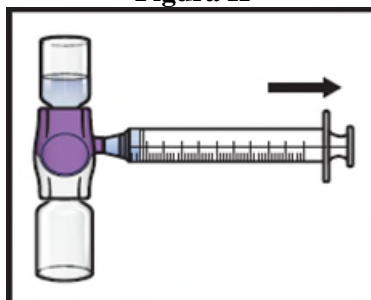


Figura J



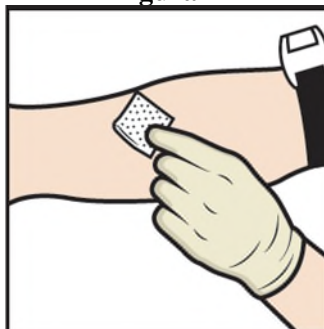
14. **Întoarceți sistemul cu susul în jos** (flaconul ADZYNMA este acum în partea de sus). Extrageți **soluția reconstituită** în seringă, trăgând încet de piston (**Figura K**).

Figura K



15. Dacă unui pacient urmează să i se administreze mai mult de un flacon de ADZYNMA, conținutul mai multor flacoane poate fi extras în aceeași seringă. Repetați acest proces pentru toate flacoanele reconstituite de ADZYNMA, până când se ajunge la volumul total de administrat.
16. Deconectați seringă și atașați un ac pentru injecție adecvat sau un set de perfuzie.
17. Îndreptați acul în sus și îndepărtați bulele de aer lovind ușor seringă cu degetul și împingând încet și cu atenție aerul în afara seringii și acului.
18. Aplicați un garou și curățați locul ales pentru injecție cu un tampon cu alcool (**Figura L**).

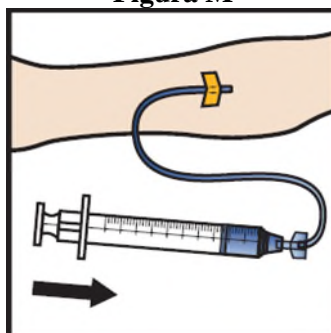
Figura L



19. Introduceți acul în venă și îndepărtați garoul.
20. Perfuzăți ADZYNMA reconstituit **lent**, cu o viteză de **2 până la 4 ml pe minut** (**Figura M**).

- Poate fi utilizat un injectomat pentru a controla viteza de administrare.

Figura M



21. Scoateți acul din venă și aplicați presiune pe locul de injectare, timp de câteva minute.
 - **Nu** puneți capacul înapoi pe ac.
22. Puneți acul, seringă și flacoanele goale într-un recipient pentru obiecte ascuțite rezistent la înțepături.
 - **Nu** eliminați seringile și acele ca gunoi menajer.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Manufacturing Austria AG
 Industriestrasse 67
 1221 Viena
 Austria
 medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena, Austria

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de a utiliza ADZYNMA sub formă de administrare la domiciliu/autoadministrare, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu autoritatea națională competentă cu privire la conținutul și formatul materialelor educaționale pentru administrarea la domiciliu/autoadministrarea ADZYNMA, inclusiv cu privire la mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte ale programului.

Materialele educaționale privind utilizarea au scopul de a furniza îndrumări cu privire la modul de gestionare a riscurilor de hipersensibilitate în cazul administrării la domiciliu/autoadministrării.

DAPP se va asigura că, în toate statele membre în care este pus pe piață ADZYNMA, toți profesioniștii din domeniul sănătății care urmează să prescrie ADZYNMA și toți pacienții/persoanele care au grijă de pacienți care urmează să utilizeze ADZYNMA au acces la sau le este furnizat următorul pachet educațional:

- Materiale educaționale pentru medici
- Pachet informativ pentru pacienți

Materialele educaționale pentru medici:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) referitor la hipersensibilitate în cazul administrării la domiciliu/autoadministrării ADZYNMA
- Card de atenționare a pacientului/ persoanei care are grijă de pacient referitor la hipersensibilitate în cazul administrării la domiciliu/autoadministrării ADZYNMA
- **Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății:**
 - PDS va primi informațiile referitoare la riscul de hipersensibilitate asociat cu ADZYNMA
 - Probabilitatea hipersensibilității trebuie luată în considerare la evaluarea eligibilității pentru administrarea la domiciliu/autoadministrare
 - PDS trebuie să comunice semnele și simptomele de hipersensibilitate și pașii de urmat pentru a îndruma pacientul în cazul apariției hipersensibilității
 - PDS va primi punctele cheie pentru consilierea pacienților cu privire la riscuri și utilizarea cardului de atenționare a pacientului/ persoanei care are grijă de pacient
- **Cardul de atenționare a pacientului/ persoanei care are grijă de pacient :**
 - Reacțiile de hipersensibilitate pot apărea în timpul administrării de ADZYNMA
 - Informații referitoare la semnele și simptomele legate de reacțiile de hipersensibilitate și momentul în care trebuie apelat la profesioniștii din domeniul sănătății
 - Înțelegerea pașilor de urmat (de exemplu, solicitarea imediată de asistență medicală) în cazul apariției semnelor și simptomelor
 - Datele de contact ale medicului care a prescris ADZYNMA

Pachetul informativ pentru pacienți:

- Broșura cu informații pentru pacienți

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a evalua suplimentar eficacitatea și siguranța pe termen lung ale rADAMTS13 la pacienții cu purpură trombocitopenică trombocică congenitală (cTTP), DAPP va transmite rezultatele studiului 281102, un studiu de fază 3, prospectiv, randomizat, controlat, în regim deschis, multicentric.	Decembrie 2024

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a evalua suplimentar eficacitatea și siguranța pe termen lung ale rADAMTS13 la pacienții cu PTTc, DAPP va transmite rezultatele finale ale studiului TAK-755-3002, un studiu de fază 3b, prospectiv, în regim deschis, multicentric, cu un singur braț de tratament.	Septembrie 2027
Pentru a evalua suplimentar aspectele referitoare la siguranță ale rADAMTS13 la pacienții cu PTTc, DAPP va conduce și va transmite rezultatele unui studiu de siguranță post-autorizare (PASS) la pacienți la care s-a administrat rADAMTS13 conform cu un protocol aprobat.	Raportul final al studiului: Decembrie 2030
Pentru a asigura monitorizarea corespunzătoare a siguranței și eficacității rADAMTS13 în cadrul tratamentului pentru pacienții cu PTTc, DAPP va furniza actualizări anuale cu privire la orice informații noi referitoare la siguranța și eficacitatea rADAMTS13.	Anual în cadrul reevaluării anuale.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA EXTERIOARĂ (500 UI)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADZYNMA 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
rADAMTS13

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține 500 UI de rADAMTS13, aproximativ 100 UI/ml după reconstituire cu 5 ml de solvent.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, L-histidină, manitol, sucroză, polisorbat 80 (E433) și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu pulbere, 1 flacon cu solvent (5 ml), 1 dispozitiv BAXJECT II Hi-Flow, 1 seringă de unică folosință de 10 ml, 1 set de perfuzie (calibrul 25), 2 tampoane cu alcool

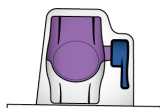
Materiale pentru reconstituire



(1) flacon cu doză unică de 500 UI ADZYNMA



(1) flacon cu 5 ml solvent pentru ADZYNMA

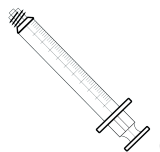


(1) dispozitiv BAXJECT II Hi-Flow

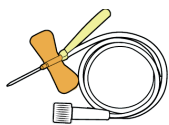
Materiale pentru administrare



(2) tampoane cu alcool



(1) seringă de 10 ml



(1) set de perfuzie de calibrul 25

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Doar pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30°C) pentru o perioadă de până la 6 luni, dar fără a depăși data de expirare.

Data scoaterii din frigider: _____

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
--

EU/1/24/1837/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ADZYNMA 500 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ADZYNMA 500 UI pulbere pentru soluție injectabilă
rADAMTS13
Administrare i.v. după reconstituire

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Doar pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA EXTERIOARĂ (1 500 UI)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADZYNMA 1 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
rADAMTS13

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține 1 500 UI de rADAMTS13, aproximativ 300 UI/ml după reconstituire cu 5 ml de solvent.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, L-histidină, manitol, sucroză, polisorbat 80 (E433) și apă pentru preparate injectabile. A se consulta prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Conținut: 1 flacon cu pulbere, 1 flacon cu solvent (5 ml), 1 dispozitiv BAXJECT II Hi-Flow, 1 seringă de unică folosință de 20 ml, 1 set de perfuzie (calibrul 25), 2 tampoane cu alcool

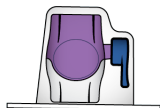
Materiale pentru reconstituire



(1) flacon cu doză unică de 1 500 UI ADZYNMA



(1) flacon cu 5 ml solvent pentru ADZYNMA

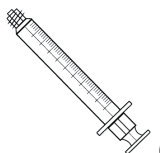


(1) dispozitiv BAXJECT II Hi-Flow

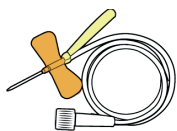
Materiale pentru administrare



(2) tampoane cu alcool



(1) seringă de 20 ml



(1) set de perfuzie de calibrul 25

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Doar pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30°C) pentru o perioadă de până la 6 luni, dar fără a depăși data de expirare.

Data scoaterii din frigider: _____

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1837/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ADZYNMA 1500 UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ADZYNMA 1 500 UI pulbere pentru soluție injectabilă
rADAMTS13
Administrare i.v. după reconstituire

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Doar pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (5 ml)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Solvent pentru ADZYNMA

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

ADZYNMA 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă ADZYNMA 1 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă rADAMTS13

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ADZYNMA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADZYNMA
3. Cum să utilizați ADZYNMA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ADZYNMA
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este ADZYNMA și pentru ce se utilizează

ADZYNMA conține substanța activă rADAMTS13, care este o copie artificială a enzimei (proteinei) naturale ADAMTS13. Această enzimă lipsește la persoanele cu purpură trombocitopenică trombotică congenitală (PTTc).

PTT congenitală este o tulburare hematologică ereditară foarte rară, în care se formează cheaguri de sânge în vasele mici din tot corpul. Aceste cheaguri pot bloca fluxul de sânge și oxigen către organele corpului, ceea ce duce la un număr de trombocite (componentele care ajută la coagularea sângelui) în sânge mai scăzut decât valoarea normală.

PTT congenitală este cauzată de lipsa enzimei ADAMTS13 din sânge. ADAMTS13 previne formarea cheagurilor de sânge prin spargerea moleculelor mari denumite factorul von Willebrand (VWF). Atunci când moleculele VWF sunt prea mari, pot duce la apariția cheagurilor de sânge periculoase. ADZYNMA este utilizat pentru refacerea deficitului de enzimă ADAMTS13. Aceasta ajută la spargerea moleculelor mai mari în molecule mai mici, reducând probabilitatea formării cheagurilor de sânge și previne numărul de trombocite din sânge potențial scăzut la pacienții cu PTTc.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADZYNMA

Nu utilizați ADZYNMA

- dacă ați avut reacții alergice severe sau care pot pune viața în pericol la rADAMTS13 sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați ADZYNMA, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Reacții alergice

Există riscul să aveți o reacție de hipersensibilitate de tip alergic la ADZYNMA. Medicul dumneavoastră trebuie să vă informeze cu privire la semnele timpurii ale unor reacții alergice severe, cum ar fi:

- bătăi rapide ale inimii
- senzație de apăsare în piept
- respirație șuierătoare și/sau apariția bruscă a dificultăților la respirație
- tensiunea arterială mică
- urticarie, erupție trecătoare pe piele și mâncărimi ale pielii
- secreții nazale sau nas înfundat
- ochi roșii
- strănut
- umflare apărută rapid sub piele în zona feței, gâtului, brațelor și picioarelor
- oboseală
- greață (senzație de rău)
- vărsături
- senzații de amorțeală, furnicături, înțepături
- agitație
- anafilaxie (reacție alergică severă, care poate provoca dificultăți la înghițire și/sau respirație, înroșire sau umflare a feței și/sau mâinilor).

Dacă apare oricare dintre aceste simptome, medicul dumneavoastră va decide dacă tratamentul cu ADZYNMA trebuie oprit și vă va oferi medicamentele adecvate pentru a trata reacția alergică. Simptomele severe, inclusiv dificultățile la respirație și amețelile, necesită tratament de urgență prompt.

Inhibitori

La unii pacienți cărora li se administrează ADZYNMA se pot dezvolta anticorpi neutralizanți (denumiți inhibitori). Inhibitorii respectivi pot face ca tratamentul să nu mai funcționeze corect. Spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că medicamentul nu funcționează pentru dumneavoastră.

ADZYNMA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să utilizați ADZYNMA în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră recomandă în mod specific acest lucru. Trebuie să hotărâți împreună cu medicul dumneavoastră dacă puteți utiliza ADZYNMA în cazul în care alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot apărea amețeli sau somnolență (moleșală) în urma utilizării ADZYNMA.

Păstrarea evidenței

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

ADZYNMA conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

ADZYNMA conține polisorbate 80

Acest medicament conține polisorbate 80, 2,7 mg în fiecare flacon de ADZYNMA 500 UI sau 1 500 UI care este echivalent cu până la 0,216 mg/kg. Polisorbatiile pot provoca reacții alergice. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice alergii pe care le cunoașteți.

3. Cum să utilizați ADZYNMA

Tratamentul cu ADZYNMA vă va fi administrat sub supravegherea unui medic care are experiență în îngrijirea pacienților cu tulburări hematologice.

ADZYNMA se administrează prin injecție intravenoasă (într-o venă). Acesta este livrat medicului dumneavoastră sub formă de pulbere care va fi dizolvată (reconstituită) cu ajutorul solventului furnizat (un lichid care poate dizolva pulberea), înainte de a fi administrat.

Doza este calculată în funcție de greutatea dumneavoastră corporală.

Administrare la domiciliu

Medicul dumneavoastră poate lua în considerare posibilitatea ca dumneavoastră să utilizați ADZYNMA la domiciliu dacă tolerați bine injecțiile. În cazul în care vă puteți autoadministra injecția cu ADZYNMA (sau dacă vă este administrată de către persoana care vă îngrijește) după o instruire corespunzătoare din partea medicului curant și/sau a asistentei medicale, medicul dumneavoastră va continua să vă monitorizeze răspunsul la tratament. Dacă aveți orice reacții adverse în timpul administrării medicamentului la domiciliu, trebuie să întrerupeți imediat injecția și să solicitați consultul unui profesionist din domeniul sănătății.

Doza recomandată***Terapia de substituție enzimatică profilactică***

Doza obișnuită este de 40 UI per kg de greutate corporală, administrată o dată la două săptămâni. Medicul dumneavoastră poate modifica frecvența la o dată pe săptămână, dacă administrarea ADZYNMA o dată la două săptămâni nu funcționează pentru dumneavoastră.

Terapia de substituție enzimatică la nevoie pentru episoade acute de PTT

În cazul în care dezvoltați brusc un episod acut de purpură trombocitopenică trombotică (PTT), doza recomandată de ADZYNMA este următoarea:

- 40 UI/kg de greutate corporală în ziua 1.
- 20 UI/kg de greutate corporală în ziua 2.
- 15 UI/kg de greutate corporală începând cu ziua 3, o dată pe zi, până la două zile după ce s-a rezolvat episodul acut de PTT.

Dacă utilizați mai mult ADZYNMA decât trebuie

Dacă utilizați o doză prea mare din acest medicament pot să apară sângerări.

Dacă uitați să utilizați ADZYNMA

Dacă ați omis o injecție de ADZYNMA, spuneți medicului dumneavoastră cât mai curând posibil. Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați ADZYNMA

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă doriți să opriți tratamentul cu ADZYNMA. Simptomele bolii dumneavoastră se pot agrava dacă opriți tratamentul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Au fost raportate următoarele reacții adverse în legătură cu ADZYNMA:

Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane)

- infecții ale nasului și gâtului
- dureri de cap
- senzație de amețală
- migrenă
- diaree
- greață

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- număr crescut de trombocite în sânge (trombocitoză)
- somnolență
- constipație
- balonare (distensie abdominală)
- slăbiciune (astenie)
- senzație de cald
- activitate ADAMTS13 anormală

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ADZYNMA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoane nedeschise

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Flacoanele nedeschise de pulbere ADZYNMA pot fi păstrate la temperatura camerei (până la 30°C) pentru o perioadă de până la 6 luni, dar fără a depăși data de expirare. Nu reintroduceți ADZYNMA la frigider după ce a fost păstrat la temperatura camerei. Înregistrați pe cutie data la care ADZYNMA este scos din frigider.

După reconstituire

Eliminați medicamentul reconstituit neutilizat după 3 ore.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că nu este limpede și incolor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ADZYNMA

- Substanța activă, rADAMTS13, este o „dezintegrină A și metaloproteinază cu secvențe de trombospondină 13” recombinantă umană purificată. Fiecare flacon cu pulbere conține 500 sau 1 500 UI de activitate nominală rADAMTS13.
- Flaconul cu solvent conține 5 ml de apă pentru preparate injectabile.
- Ceilalți excipienți sunt clorura de sodiu, clorura de calciu dihidrat, L-histidina, manitol, sucroza și polisorbit 80 (E433). Vezi pct. 2 „ADZYNMA conține sodiu” și „ADZYNMA conține polisorbit 80”.

Cum arată ADZYNMA și conținutul ambalajului

ADZYNMA este furnizat ca pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. Pulberea este o pulbere liofilizată de culoare albă. Solventul este limpede și incolor.

Fiecare ambalaj conține un flacon cu pulbere, un flacon cu solvent, un dispozitiv pentru reconstituire (BAXJECT II Hi-Flow), o seringă de unică folosință, un set de perfuzie și două tampoane cu alcool.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
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

Ireland

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 ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
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

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

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

7. Instrucțiuni de utilizare

Aceste instrucțiuni de utilizare conțin informații privind modul de reconstituire și perfuzare a ADZYNMA.

Aceste instrucțiuni de utilizare sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților/persoanelor care au grijă de pacienți care vor administra ADZYNMA la domiciliu, după o instruirea adecvată de către un profesionist din domeniul sănătății.

Tratamentul cu ADZYNMA trebuie prescris și supravegheat de un profesionist din domeniul sănătății care are experiență în îngrijirea pacienților cu tulburări hematologice.

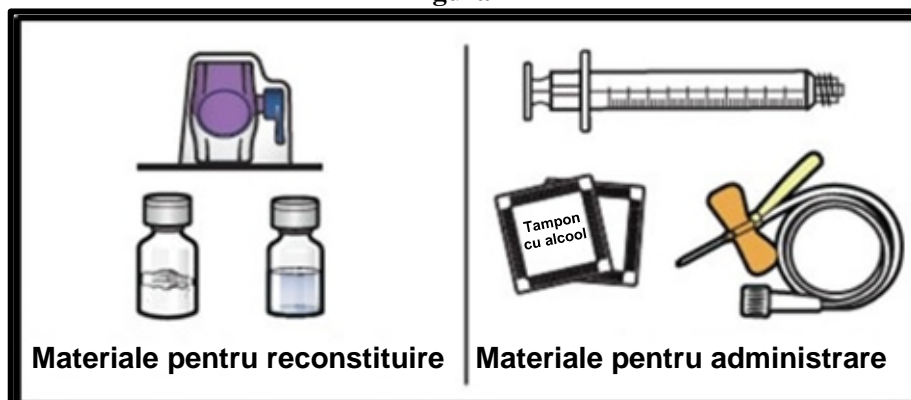
Important:

- **Pentru injectare intravenoasă numai după reconstituire.**
- Utilizați o tehnică aseptică pe tot parcursul procedurii.
- Înainte de utilizare verificați data de expirare a medicamentului.
- **Nu** utilizați ADZYNMA dacă a trecut data de expirare.
- Dacă pacientul are nevoie de mai mult de un flacon de ADZYNMA per injecție, reconstituiți fiecare flacon conform instrucțiunilor menționate la „Reconstituire”.
- Înainte de administrare inspectați soluția reconstituită de ADZYNMA pentru a detecta particulele în suspensie și modificările de culoare. Soluția trebuie să aibă un aspect limpede și incolor.
- **Nu** administrați dacă se observă particule în suspensie sau modificări de culoare.
- Utilizați ADZYNMA **în maximum 3 ore** de la reconstituire, atunci când este păstrat la temperatura camerei.
- **Nu** administrați ADZYNMA în aceeași tubulatură sau recipient în același timp cu alte medicamente pentru perfuzie.

Reconstituire

1. Pregătiți o suprafață plană și curată și adunați toate materialele de care veți avea nevoie pentru reconstituire și administrare (**Figura A**).

Figura A



2. Lăsați flacoanele de ADZYNMA și solvent să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare.
3. Spălați-vă și uscați-vă bine mâinile.
4. Scoateți capacele de plastic de pe flacoanele cu ADZYNMA și cu solvent și așezați flacoanele pe o suprafață plană (**Figura B**).

Figura B



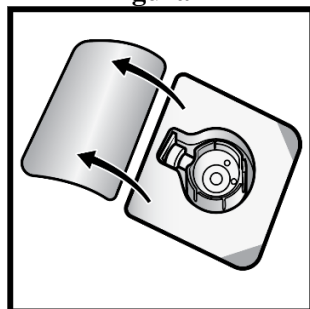
5. Ștergeți dopurile de cauciuc cu un tampon cu alcool și lăsați-le să se usuce înainte de utilizare. (**Figura C**).

Figura C



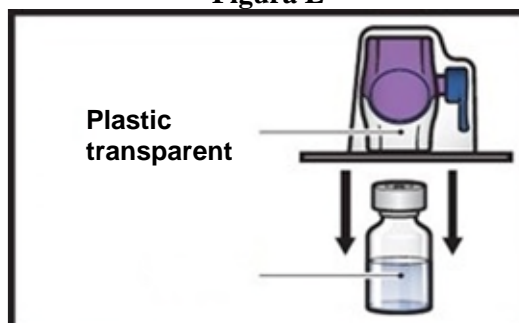
6. Deschideți ambalajul dispozitivului BAXJECT II Hi-Flow prin dezlipirea capacului, fără a atinge interiorul (**Figura D**).
- **Nu** scoateți dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow din ambalaj.
 - **Nu** atingeți **vârful de plastic transparent**.

Figura D



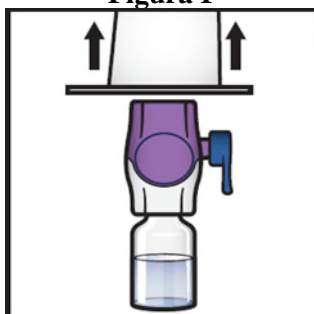
7. Întoarceți ambalajul cu dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow cu susul în jos și puneți-l deasupra flaconului cu solvent. Apăsați drept în jos până când **vârful de plastic transparent** străpunge dopul **flaconului cu solvent** (**Figura E**).

Figura E



8. Prindeți ambalajul dispozitivului BAXJECT II Hi-Flow de margine și scoateți ambalajul de pe dispozitiv (**Figura F**).
- **Nu** scoateți **capacul albastru** de pe dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow.
 - **Nu** atingeți **vârful de plastic violet** expus.

Figura F

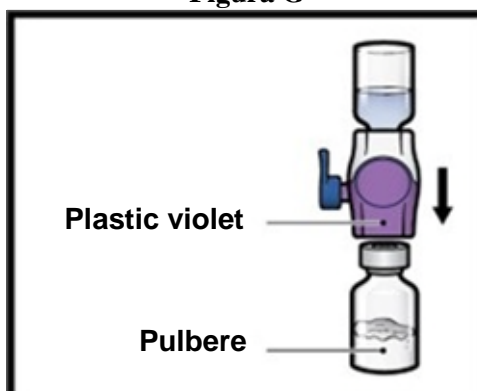


9. **Rotiți sistemul** astfel încât **flaconul cu solvent** să fie acum în partea de sus. Apăsați dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow direct în jos până când **vârful de plastic violet** străpunge

dopul **flaconului cu pulbere ADZYNMA (Figura G)**. Vidul va extrage solventul în **flaconul cu pulbere ADZYNMA**.

- Este posibil să observați câteva bule sau spumă; acest lucru este normal și ar trebui să dispară în curând.

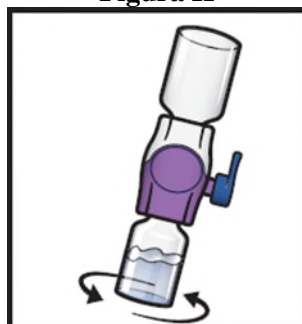
Figura G



10. Agitați **ușor** flacoanele conectate și continuați până când pulberea este dizolvată complet (**Figura H**).

- **Nu** agitați flaconul.

Figura H



11. Inspectați vizual soluția reconstituită pentru a detecta particulele în suspensie înainte de administrare.
- **Nu** utilizați medicamentul dacă se observă particule în suspensie sau modificări de culoare.
12. Dacă doza necesită mai mult de un flacon de ADZYNMA, reconstituiți fiecare flacon folosind pașii de mai sus.
- **Utilizați un dispozitiv BAXJECT II Hi-Flow diferit pentru a reconstitui fiecare flacon de ADZYNMA și solvent.**

Administrare ADZYNMA

13. Scoateți **capacul albastru** de pe dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow (**Figura I**). Atașați o seringă cu conector de tip Luer-lock (**Figura J**).

- **Nu** injectați aer în sistem.

Figura I

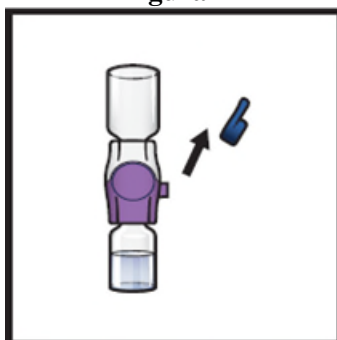
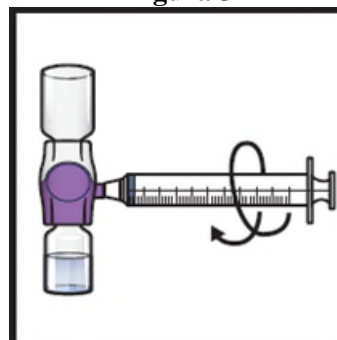
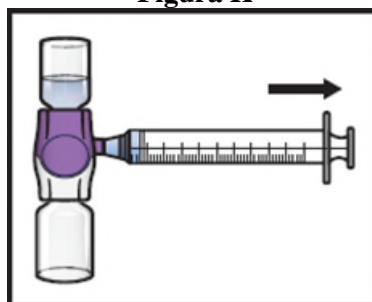


Figura J



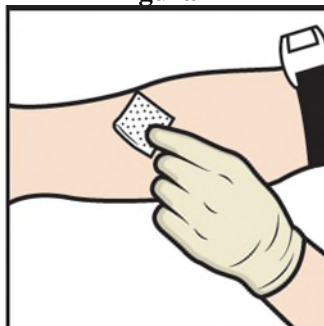
14. **Întoarceți sistemul cu susul în jos** (flaconul ADZYNMA este acum în partea de sus). Extrageți **soluția reconstituită** în seringă, trăgând încet de piston (**Figura K**).

Figura K



15. Dacă unui pacient urmează să i se administreze mai mult de un flacon de ADZYNMA, conținutul mai multor flacoane poate fi extras în aceeași seringă. Repetați acest proces pentru toate flacoanele reconstituite de ADZYNMA, până când se ajunge la volumul total de administrat.
16. Deconectați seringa și atașați un ac pentru injecție adecvat sau un set de perfuzie.
17. Îndreptați acul în sus și îndepărtați bulele de aer lovind ușor seringa cu degetul și împingând încet și cu atenție aerul în afara seringii și acului.
18. Aplicați un garou și curățați locul ales pentru injecție cu un tampon cu alcool (**Figura L**).

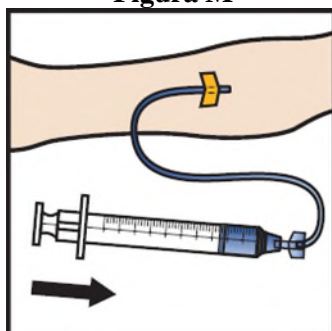
Figura L



19. Introduceți acul în venă și îndepărtați garoul.

20. Perfuzăți ADZYNMA reconstituit **lent**, cu o viteză de **2 până la 4 ml pe minut (Figura M)**.
- Poate fi utilizat un injectomat pentru a controla viteza de administrare.

Figura M



21. Scoateți acul din venă și aplicați presiune pe locul de injectare, timp de câteva minute.
- **Nu** puneți capacul înapoi pe ac.

Păstrarea ADZYNMA

- Păstrați ADZYNMA în frigider (2°C – 8°C) sau la temperatura camerei (până la 30 °C) pentru o perioadă de până la 6 luni.
- **Nu** reintroduceți ADZYNMA la frigider după ce a fost păstrat la temperatura camerei.
- **Înregistrați** pe cutie data la care ADZYNMA este scos din frigider.
- A **nu** se congela.
- A se păstra în ambalajul original pentru fi protejat de lumină.
- **Nu** utilizați după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după EXP.
- Utilizați ADZYNMA **în maximum 3 ore** de la reconstituire. Eliminați medicamentul reconstituit neutilizat dacă nu este folosit în maximum 3 ore de la reconstituire.

Eliminarea ADZYNMA

- Flacoanele sunt doar pentru **o singură utilizare**.
- Eliminați acul utilizat, seringă și flacoanele goale într-un recipient pentru obiecte ascuțite rezistent la înțepături.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

ANEXA IV

CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE ȘI PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață în condiții excepționale**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață în condiții excepționale, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.