

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADZYNMA 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
ADZYNMA 1 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ADZYNMA 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон с прах съдържа номинално 500 международни единици (IU) rADAMTS13* активност, измерени по отношение на неговата ефикасност.

След реконституиране с 5 ml от предоставения разтворител, разтворът е с активност приблизително 100 IU/ml.

ADZYNMA 1 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон с прах съдържа номинално 1 500 IU rADAMTS13* активност, измерени по отношение на неговата ефикасност.

След реконституиране с 5 ml от предоставения разтворител, разтворът е с активност приблизително 300 IU/ml.

ADZYNMA е пречистен двувариантен човешки рекомбинантен А дезинтегрин и металопротеаза с мотиви на тромбоспондин 13 (rADAMTS13), експресиран в клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO) с помощта на рекомбинантна ДНК технология (смес от нативен rADAMTS13 Q23 и вариант на rADAMTS13 R23, с контролиран диапазон на съотношението на двата варианта), наричан rADAMTS13“.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Бял лиофилизиран прах.

Разтворителят е бистър и безцветен разтвор.

Реконституираният разтвор е с pH 6,7 – 7,3 и осмоалитет не по-нисък от 240 mOsmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ADZYNMA е хормон-заместителна терапия (ХЗТ), показана за лечение на дефицит на ADAMTS13 при деца и възрастни пациенти с вродена тромботична тромбоцитопенична пурпура (congenital thrombotic thrombocytopenic purpura, сТТП).

ADZYNMA може да се използва във всички възрастови групи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с ADZYNMA трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с хематологични нарушения.

Дозировка

Профилактична ензим-заместваща терапия

- 40 IU/kg телесно тегло еднократно през седмица.
- Честотата на прилагане за профилактика може да се коригира до 40 IU/kg телесно тегло веднъж седмично въз основа на клиничния отговор (вж. точки 5.1 и 5.2).

Ензим-заместваща терапия при необходимост при остри епизоди на ТТР

В случай на остър епизод на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) препоръчителната доза ADZYNMA за лечение на остри епизоди на ТТР е както следва:

- 40 IU/kg телесно тегло на ден 1.
- 20 IU/kg телесно тегло на ден 2.
- 15 IU/kg телесно тегло, като се започне на ден 3, прилага се веднъж дневно докато изминат два дни след отзвучаване на остро събитие (вж. точка 5.1).

Специални популации

Старческа възраст

Данните за употребата на ADZYNMA при пациенти на възраст над 65 години са ограничени. Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Тъй като гADAMTS13 е рекомбинантен протеин с висока молекулна маса, той не се екскретира чрез бъбреците и не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Тъй като гADAMTS13 е рекомбинантен протеин с висока молекулна маса, той се очисти чрез катаболизъм (а не чрез чернодробен метаболизъм) и не е необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Препоръчителната, базирана на телесното тегло, схема на лечение при педиатрични пациенти е същата като при възрастни. Въз основа на резултатите от популационния фармакокинетичен анализ може да има по-голяма вероятност да се наложи при кърмачета с телесно тегло < 10 kg да се коригира честотата на прилагане от веднъж всяка втора седмица на веднъж седмично (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Само за интравенозно приложение след реконституиране.

ADZYNMA 500 IU и ADZYNMA 1 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор се прилага със скорост от 2 до 4 ml в минута.

Приложение при домашни условия или самостоятелно приложение

Може да се обмисли домашно или самостоятелно приложение под наблюдението на медицински специалист при пациенти, които понасят добре инжекциите. Решението за преминаване на пациента към домашно или самостоятелно приложение трябва да се вземе след оценка и препоръка от лекуващия лекар. Лекуващият лекар и/или медицинска сестра трябва да предоставят подходящо обучение на пациента и/или полагащото грижи лице преди започване на домашно или самостоятелно приложение. Дозата и честотата на прилагане в домашни условия трябва да останат постоянни и не трябва да се променят без консултация с лекуващия лекар. Ако пациентът получи ранни признаци на свръхчувствителност по време на приложението в домашни условия, процесът на приложение трябва незабавно да бъде спрян и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.4). Следващите инжекции трябва да бъдат направени в клинични условия. Лечението трябва да се проследява внимателно от лекуващия лекар.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Животозастрашаваща свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции на свръхчувствителност

Възможно е да възникне свръхчувствителност от алергичен тип, включително анафилактични реакции. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните признаци на реакции на свръхчувствителност, включително, но не само, тахикардия, стягане в гръдния кош, хрипове и/или остър респираторен дистрес, хипотония, генерализирана уртикария, пруритус, риноконюнктивит, ангиоедем, летаргия, гадене, повръщане, парестезия, безпокойство и може да прогресира до анафилактичен шок. Ако се появят признаци и симптоми на тежки алергични реакции, приложението на този лекарствен продукт трябва незабавно да се преустанови и да се предоставят подходящи поддържащи грижи.

Имуногенност

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност. Пациентите може да развият антитела срещу rADAMTS13 след лечение с ADZYNMA, което потенциално може да доведе до намален отговор към rADAMTS13 (вж. точка 5.1). При подозрение за наличие на такива антитела и при липсата на ефикасност обмислете други терапевтични стратегии.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на ADZYNMA при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Употребата на ADZYNMA по време на бременност може да се обмисля единствено след задълбочен анализ на съотношението полза/риск при отделните пациенти от лекуващия лекар преди и по време на лечението.

Кърмене

Налична е недостатъчна информация относно екскрецията на rADAMTS13 в кърмата при хора или млякото при животни, но е малко вероятно да се екскретира в кърмата поради неговата висока молекулярна маса. При вземането на решение дали да се преустанови кърменето или приложението на ADZYNMA трябва да се вземе предвид важноста на този лекарствен продукт за майката.

Фертилитет

Липсват данни при хора относно ефекта на rADAMTS13 върху мъжкия и женския фертилитет. Данните при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с мъжкия и женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Рекомбинантен rADAMTS13 може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След приложение на ADZYNMA може да се наблюдават замаяност и сънливост (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания, са главоболие (31,5%), диария (17,8%), замаяност (16,4%), инфекция на горните дихателни пътища (15,1%), гадене (13,7%) и мигрена (11%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) са изброени в таблица 1.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас по MedDRA и по честота. Честотите са както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всеки системо-органен клас (СОК) НЛР са представени по намаляваща честота. Във всяко групиране по честота НЛР се представят в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени при пациенти, лекувани с ADZYNMA

Системо-органен клас по MedDRA (СОК)	Нежелана реакция по предпочитан термин (ПТ)	Категория на честота по участник
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища	Много чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитоза	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести
	Замаяност	Много чести
	Мигрена	Много чести
	Сънливост	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести
	Гадене	Много чести
	Запек	Чести
	Абдоминална дистензия	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести
	Чувство на горещина	Чести
Изследвания	Променена активност на ADAMTS13	Чести

Педиатрична популация

Информацията от контролирани проучвания на ADZYNMA при педиатрични пациенти е ограничена. Оценката на безопасността при педиатрични пациенти е базирана на данните за безопасността от едно клинично проучване фаза 3, сравняващо ADZYNMA с терапии на основата на плазма (прясно замразена плазма [fresh frozen plasma, FFP], сборна плазма, обработена с разтворител/детергент [solvent/detergent, S/D], или фактор VIII: фактор на von Willebrand [FVIII-VWF] концентрати, според назначеното от изследвателя) и едно проучване фаза 3b. Проучванията включват 20 и 1 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 17 години, съответно в кохортите за профилактика и при необходимост. Като цяло профилът на безопасност при тези педиатрични пациенти е сходен с този, наблюдаван при популацията на възрастните пациенти.

Едно новородено на възраст 36 часа е лекувано с ADZYNMA по програма за състрадателна употреба и не са съобщени опасения, свързани с безопасността или имуногенността след 2 години профилактично лечение.

Очаква се честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при деца да са същите като при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

При клинични проучвания са използвани единични дози до 160 IU/kg и техният профил на безопасност като цяло съответства на резултатите от клинични проучвания при пациенти със сТТР.

В случай на предозиране, въз основа на фармакологичното действие на rADAMTS13, съществува потенциал за повишен риск от кървене (вж. точка 5.1).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботични средства, ензими, АТС код: B01AD13

Механизъм на действие

rADAMTS13 е рекомбинантна форма на ендегенен ADAMTS13. ADAMTS13 е плазмена, съдържаща цинк металопротеаза, която регулира активността на фактора на von Willebrand (VWF) чрез разцепване на големи и ултраголеми VWF мултимери до по-малки единици и по този начин намалява способността за свързване на VWF с тромбоцитите и склонността за образуване на микротромби. Очаква се rADAMTS13 да намали или елиминира спонтанното образуване на микротромби от VWF-тромбоцити, които водят до изразходване на тромбоцитите и тромбоцитопения при пациенти със сТТР.

Фармакодинамични ефекти

Имуногенност

Антилекарствени антитела (ADA) са откривани често. Няма данни за влияние на ADA върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността, но данните все още са ограничени (вж. точка 4.4).

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната ефикасност и безопасност са оценени в две текущи проучвания (проучване 281102 и проучване 3002).

Проучване 281102

ADZYNMA е проучен в глобално, проспективно, рандомизирано, контролирано, открито, многоцентрово, кръстосано проучване фаза 3 с два периода, последвано от период на продължение с едно рамо (проучване 281102), оценяващо ефикасността и безопасността на ADZYNMA като профилактична ЕЗТ терапия и такава при необходимост в сравнение с терапии на основата на плазма, при пациенти с тежка сТТР (ADAMTS13 активност < 10%).

Профилактична ензим-заместваща терапия при пациенти със сТТР

Ефикасността на ADZYNMA при профилактично лечение на пациенти със сТТР е оценена при 46 пациенти в кохортата с профилактика, които са рандомизирани да получават 6 месеца профилактично лечение с 40 IU/kg ($\pm$ 4 IU/kg) ADZYNMA или терапии на основата на плазма (период 1) веднъж седмично (за пациентите, които преди това са лекувани с терапии на основата на плазма, веднъж седмично преди включване в проучването) или през седмица и след това преминаване към друго лечение за 6 месеца (период 2). След периоди 1 и 2 всички пациенти преминават в 6-месечен период на лечение с ADZYNMA с едно рамо (период 3). Първоначалната честота на приложение на ADZYNMA при профилактично лечение е през седмица при 35 (76,1%) от пациентите и веднъж седмично при 9 (19,6%) от пациентите.

Средната (SD) възраст е 30,5 (16,0) години (диапазон: от 3 до 58 години). От 46 пациенти 4 (8,7%) са на възраст < 6 години, 4 (8,7%) са на ≥ 6 до < 12 години, 4 (8,7%) са ≥ 12 до < 18 години и 34 (73,9%) са ≥ 18 години. Средното (SD) тегло е 65,9 kg (21,8) (диапазон: от 18,5 до 102,4 kg), като по-голямата част от пациентите са от бялата раса (65,2%) и са от женски пол (58,7%), от които 74,1% са с детероден потенциал.

Преди включване в проучването по-голямата част (69,6%) от пациентите получават лечение с FFP, 21,7% получават разтворител/детергент (S/D) плазма, а 6,5% получават FVIII-VWF концентрат.

Ефикасността на профилактичното лечение с ADZYNMA при пациенти със сТТР е оценена въз основа на честотата на събития на остра ТТР (дефинирана като спад на броя на тромбоцитите $[\geq 50\%$ от изходното ниво или брой на тромбоцитите $< 100 \times 10^9/l$] и повишаване на лактат дехидрогеназа [LDH] $[> 2 \times$ изходното ниво или $> 2 \times$ горната граница на нормата (ULN)]), събития на подостра ТТР (дефинирана като събитие на тромбоцитопения или събитие на микроангиопатична хемолитична анемия; и специфични за органа признаци и симптоми, включващи, но без да се ограничават до събития на бъбречна дисфункция, събития на неврологични симптоми, треска, умора/летаргия и/или коремна болка) и прояви на ТТР (като тромбоцитопения, микроангиопатична хемолитична анемия, неврологични симптоми, бъбречна дисфункция и коремна болка), както и честотата на приложение на допълнителни дози, поради настъпили събития на подостра ТТР (вж. таблица 2).

Таблица 2: Резултати за ефикасност в кохортата с профилактика при пациенти със сТТР (периоди 1 и 2)

	ADZYNMA N = 45	Терапии на основата на плазма N = 46
Събития на остра ТТР		
Брой участници със събитие (брой събития)	0 (0)	1 (1)
Събития на подостра ТТР		
Брой участници със събитие (брой събития)	1 (1)	6 (7)
Брой участници, получаващи допълнителна доза, наложена от подостро събитие	0	4
Брой допълнителни дози, наложени от подостро събитие	0	9
Прояви на ТТР		
Събития на тромбоцитопения ^a		
Брой участници със събитие (брой събития)	13 (49)	23 (91)
Модел, базиран на честота на събитията на годишна основа, ⁶ LSM (SE)	0,92 (0,262)	1,72 (0,457)
Събития на микроангиопатична хемолитична анемия ^b		
Брой участници със събития (брой събития)	8 (23)	12 (32)

	ADZYNMA N = 45	Терапии на основата на плазма N = 46
Модел, базиран на честота на събитията на годишна основа, ⁶ LSM (SE)	0,37 (0,136)	0,59 (0,194)
Събития на неврологични симптоми [†] Брой участници със събитие (брой събития) Модел, базиран на честота на събитията на годишна основа, ⁶ LSM (SE)	4 (18) 0,13 (0,068)	7 (29) 0,23 (0,109)
Събития на бъбречна дисфункция [‡] Брой участници със събитие (брой събития) Модел, базиран на честота на събитията на годишна основа, ⁶ LSM (SE)	5 (11) 0,17 (0,090)	2 (5) 0,08 (0,052)
Събития на коремна болка Брой участници със събитие (брой събития) Модел, базиран на честота на събитията на годишна основа, ⁶ LSM (SE)	2 (4) 0,09 (0,055)	6 (8) 0,17 (0,086)

LSM = средна промяна по метода на най-малките квадрати; SE = стандартна грешка; TTP = тромботична тромбоцитопенична пурпура.

^a Спад на броя на тромбоцитите $\geq 25\%$ от изходното ниво или брой на тромбоцитите $< 150 \times 10^9/l$.

⁶ От отрицателен биномиален модел със смесени ефекти.

^b Повишение на LDH $> 1,5 \times$ изходното ниво или $> 1,5 \times$ ULN.

[†] Нарушения на нервната система (напр. главоболие, обърканост, проблеми с паметта, раздразнителност, парестезия, дизартрия, дисфония, зрителни нарушения, фокални или общи моторни симптоми, включително гърчове).

[‡] Повишение на серумния креатинин $> 1,5 \times$ изходното ниво.

Като цяло резултатите за ефикасността на ADZYNMA са консистентни в цялото проучване, включително период 3 и в различните възрастови групи.

Ензим-заместваща терапия при необходимост поради остри епизоди на TTP

Ефикасността на ензим-заместваща терапия при необходимост поради остри епизоди на TTP е оценена въз основа на дела на събития на остра TTP, повлияващи се от ADZYNMA в кохортата с профилактично лечение и тази с лечение при необходимост в хода на цялото проучване.

Острото събитие на TTP, повлияващо се от ADZYNMA, се дефинира като отзвучало събитие на TTP, когато броят на тромбоцитите е $\geq 150 \times 10^9/l$ или броят на тромбоцитите е в рамките на 25% от изходното ниво, което се случи първо, и LDH $\leq 1,5 \times$ изходното ниво или $\leq 1,5 \times$ ULN, без необходимост от използване на друго средство, съдържащо ADAMTS13.

Кохортата с лечение при необходимост включва 5 възрастни пациенти (на възраст ≥ 18 години) и 1 педиатричен пациент (на възраст < 6 години). Пациентите, включени в тази кохорта, имат общо 7 събития на остра TTP. От тези 6 пациенти 2 пациенти са рандомизирани да получават лечение при необходимост с ADZYNMA и 4 пациенти са рандомизирани да получават терапии на основата на плазма. Всичките 7 събития на остра TTP отзвучават след лечение с ADZYNMA или терапии на основата на плазма в рамките на 5 дни.

Повечето пациенти (66,7%) са от мъжки пол, от бялата раса (50%) с медиана (минимална, максимална) на възрастта 20 (5, 36) години, средно (SD) тегло 56,4 (18,6) kg и медиана (минимално, максимално) на теглото 64,3 (23,0, 74,0) kg.

Проучване 3002 (продължение на проучването)

Пациентите, които са завършили проучването фаза 3 (проучване 281102), отговарят на критериите за включване в дългосрочно продължение на проучването (проучване 3002). Кохортата с профилактика включва 65 пациенти, от които 40 преминават от проучване 281102, а 25 са нелекувани преди това пациенти. От 40 преминали пациенти 7 (17,5%) са на възраст ≥ 12 до < 18 години, а 33 (82,5%) са на възраст ≥ 18 години. От 25 нелекувани преди това пациенти 3 (12%) са на възраст < 6 години, 3 (12%) са на ≥ 6 до < 12 години, 3 (12%) са ≥ 12 до < 18 години и 16 (64%) са ≥ 18 години. Кохортата на лечение при необходимост включва 1 пациент на възраст ≥ 6 до < 12 години. Всички пациенти са лекувани с ADZYNMA. Средната и максималната продължителност на профилактично лечение са съответно 0,98 години и 2,17 години. Честота на събития на остра и подостра TTP и прояви на TTP са консистентни с резултатите от проучване 281102.

Педиатрична популация

Като цяло ефикасността при педиатрични пациенти е подобна на тази, която е наблюдавана при популацията от възрастни.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ADZYNMA в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на вродена тромботична тромбоцитопенична пурпура (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Извънредни обстоятелства

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичният (ФК) профил на ADZYNMA е определен въз основа на анализи на данните за активността на ADAMTS13 в клинично проучване.

След интравенозно приложение на единични дози ADZYNMA 5 IU/kg, 20 IU/kg и 40 IU/kg на възрастни и юноши са наблюдавани свързани с дозата повишения на индивидуалната активност на ADAMTS13 и те достигат максимума приблизително 1 час след приложението или по-рано. При клинична доза 40 IU/kg средният (SD) полуживот и средното време на задържане (MRT) при възрастни и юноши са съответно 47,8 (13,7) часа и 63,8 (16,0) часа.

Популационните ФК параметри на активността на ADAMTS13 след интравенозно приложение на ADZYNMA 40 IU/kg при възрастни, юноши и по-малки деца са описани в таблица 3.

Таблица 3: Фармакокинетични параметри на активността на ADAMTS13 след интравенозно приложение на ADZYNMA при пациенти със сТТР

Параметър (единица)	Средно (SD) мин.; макс. (N = 83)
$C_{\max}$ (IU/ml)	1,13 (0,29) 0,72; 2,29
AUC (IU*h/ml)	72,8 (37,4) 38,7; 274
Продължителност на активността на ADAMTS13 над 10% (дни)	8,85 (2,45) 4,51; 14,0

AUC = площ под кривата активност-време за ADAMTS13; $C_{\max}$ = максимална активност на ADAMTS13.

Забележка: 1 IU/ml активност на ADAMTS13 съответства на 100% средна активност при обичайни условия.

Интравенозното приложение на ADZYNMA 40 IU/kg води до приблизително над 5 пъти по-високи експозиции на активността на ADAMTS13 ($C_{\max}$, AUC и продължителност над 10% активност на ADAMTS13) и по-ниска вариабилност в сравнение с терапиите на основата на плазма.

Специални популации

Възраст, пол, раса и други вътрешни фактори

Освен схемата на лечение, базирана на телесното тегло, не са установени вътрешни фактори, като възраст, пол, раса, изходна изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) и изходен билирубин, които да са коварианти, повлияващи ФК на ADAMTS13.

ФК характеристики на активността на ADAMTS13 (MRT, обем на разпределение в стационарно състояние [V_{ss}] и клирънс [CL]) са сходни в рамките на възрастовите групи при пациентите със сТТР. Лечението с ADZYNMA, базирано на теглото, предоставя сходни ФК параметри на активност на ADAMTS13 ($C_{\max}$ и средна активност на ADAMTS13 [C_{ave}]) в рамките на различните възрастови групи, включително педиатрични пациенти на възраст < 12 години.

При кърмачета с телесно тегло < 10 kg медианата на продължителността на активността на ADAMTS13 над 10% се оценява като по-кратка (приблизително 5-6 дни) в сравнение с възрастни (приблизително 10 дни).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при еднократно приложение, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието, локална поносимост и имуногенност. Не са провеждани проучвания за оценка на мутагенния и канцерогенния потенциал на rADAMTS13.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах

Натриев хлорид
Калциев хлорид дихидрат
L-хистидин
Манитол
Захароза
Полисорбат 80 (E433)

Разтворител

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

След реконституиране

Химическата и физическата стабилност по време на употреба са доказани за 6 часа при 25 °C.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне/реконституиране/разреждане не изключва риск от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са задължение на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Прах

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

ADZYNMA може да се съхранява при стайна температура до 30 °C за период до 6 месеца в лиофилизирана форма, но това не трябва да е след датата на изтичане на срока на годност.

Не връщайте ADZYNMA за съхранение в хладилник след съхранение при стайна температура.

Запишете върху опаковката датата на изваждане на ADZYNMA от хладилника.

След реконституиране

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ADZYNMA 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всяка опаковка съдържа:

- прах във флакон (стъкло тип I) със запушалка от бутилова гума
- 5 ml разтворител във флакон (стъкло тип I) със запушалка от бутилова гума
- едно устройство за реконституиране (BAXJECT II Hi-Flow)
- една спринцовка 10 ml за еднократна употреба
- една инфузионна система с размер 25
- два тампона, напоени със спирт

ADZYNMA 1 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всяка опаковка съдържа:

- прах във флакон (стъкло тип I) със запушалка от бутилова гума
- 5 ml разтворител във флакон (стъкло тип I) със запушалка от бутилова гума
- едно устройство за реконституиране (BAXJECT II Hi-Flow)
- една спринцовка 20 ml за еднократна употреба
- една инфузионна система с размер 25
- два тампона, напоени със спирт

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ADZYNMA трябва да се прилага интравенозно след реконституиране на праха с предоставената вода за инжекции.

Общи инструкции

- Изчислете дозата и обема за прилагане въз основа на телесното тегло на пациента.
- Използвайте асептична техника при цялата процедура.
- Преди употреба проверете датата на изтичане на срока на годност.
- Не използвайте ADZYNMA, ако датата на изтичане на срока на годност е минала.
- Ако пациентът се нуждае от повече от един флакон ADZYNMA на инжекция, реконституирайте всеки флакон съгласно указанията в „Реконституиране“. Обърнете внимание, че устройството BAXJECT II Hi-Flow е предназначено за употреба само с един флакон ADZYNMA и вода за инжекции и поради това за реконституирането и изтеглянето на втори флакон в спринцовката е необходимо второ устройство BAXJECT II Hi-Flow.
- Преди приложение парентералните лекарствени продукти трябва да бъдат визуално проверени за видими частици и промяна в цвета, доколкото позволяват разтворът и съдът. Реконституираният разтвор ADZYNMA трябва да е бистър и безцветен.
- Не прилагайте, ако забележите частици или промяна в цвета.
- Приложете ADZYNMA в рамките на 3 часа след реконституирането, ако е съхраняван при стайна температура.
- Не прилагайте ADZYNMA в инфузионна система или една и съща опаковка едновременно с други лекарствени продукти за инфузия.

Реконституиране

1. Подгответе чиста равна повърхност и всички необходими материали за реконституирането и приложението (**фигура А**).

Фигура А



2. Преди употреба оставете флаконите с ADZYNMA и разредителя да достигнат стайна температура.
3. Измийте и подсушете ръцете си щателно.
4. Отстранете пластмасовите капачки от флаконите с ADZYNMA и разредителя и поставете флаконите на равна повърхност (**фигура Б**).

Фигура Б



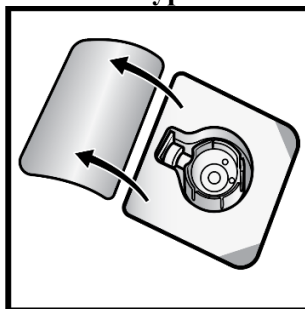
5. Преди употреба почистете гумените запушалки с тампон, напоен със спирт, и ги оставете да изсъхнат (**фигура В**).

Фигура В



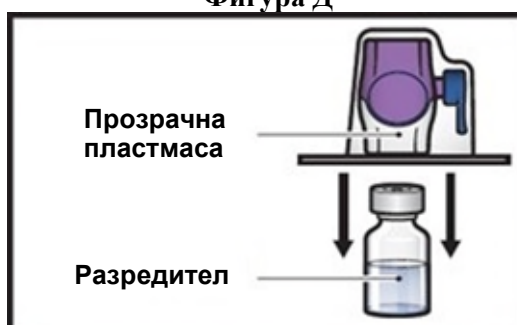
6. Отворете опаковката на устройството BAXJECT II Hi-Flow, като отлепите капака, без да докосвате вътрешността (**фигура Г**).
 - **Не** изваждайте устройството BAXJECT II Hi-Flow от опаковката.
 - **Не** докосвайте прозрачния пластмасов шип.

Фигура Г



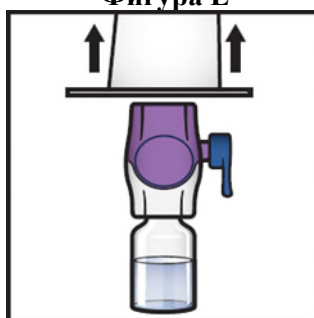
7. Обърнете опаковката с устройството BAXJECT II Hi-Flow с долната част нагоре и го поставете над горната част на флакона с разреждателя. Натиснете надолу, докато **прозрачната пластмасова пробивна част** пробие запушалката на **флакона с разреждателя** (фигура Д).

Фигура Д



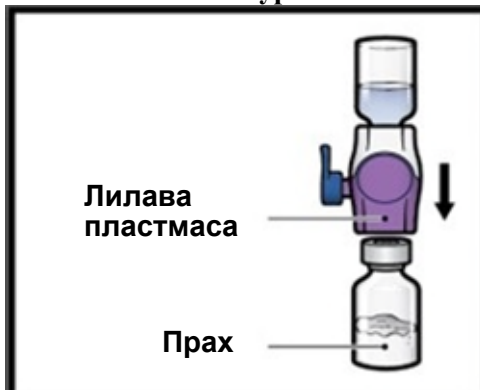
8. Хванете опаковката на устройството BAXJECT II Hi-Flow в края му и издърпайте опаковката от устройството (фигура Е).
- **Не** отстранявайте **синята капачка** от устройството BAXJECT II Hi-Flow.
 - **Не** докосвайте непокрития **лилав пластмасов шип**.

Фигура Е



9. **Обърнете системата, така че флаконът с разредителя сега да е отгоре.** Натиснете устройството BAXJECT II Hi-Flow надолу, докато **лилавата пластмасова пробивна част** пробие запушалката на **флакона с прах ADZYNMA (фигура Ж)**. Вакуумът ще изтегли разредителя във **флакона с прах ADZYNMA**.
- Възможно е да забележите мехурчета или пяна – това е нормално и скоро ще изчезне.

Фигура Ж



10. С въртеливо и непрекъснато движение смесете **внимателно** съдържанието на свързаните флакони докато прахът напълно се разтвори (фигура З).
- **Не разклащайте флакона.**

Фигура З

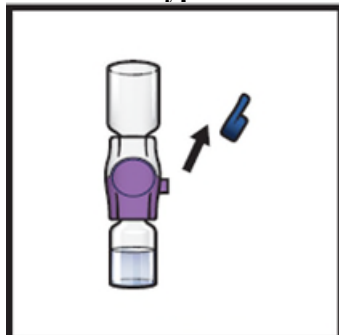


11. Преди приложение проверете визуално реконституирания разтвор за наличие на частици.
- **Не** използвайте продукта, ако забележите частици или промяна в цвета.
12. Ако за дозата е необходим повече от един флакон ADZYNMA, реконституирайте всеки флакон, като използвате стъпките по-горе.
- **Използвайте различно устройство BAXJECT II Hi-Flow за реконституиране на всеки флакон с ADZYNMA и с разредител.**

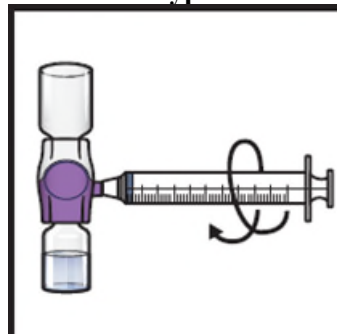
Указания за приложение

13. Отстранете **синята капачка** от устройството BAXJECT II Hi-Flow (**фигура И**). Свържете Luer-lock спринцовка (**фигура Й**).
- **Не** инжектирайте въздух в системата.

Фигура И

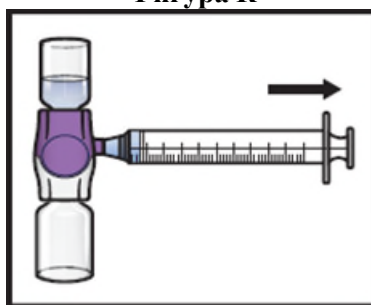


Фигура Й



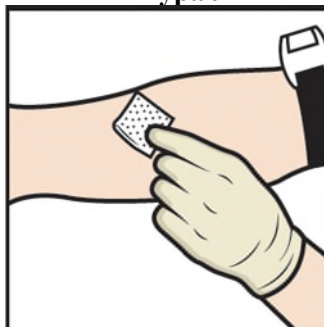
14. **Обърнете системата с горната част нагоре** (сега флаконът ADZYNMA е отгоре). Изтеглете **реконституирания разтвор** в спринцовката, като изтеглите бавно буталото (**фигура К**).

Фигура К



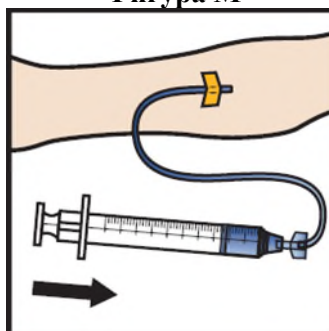
15. Ако пациентът трябва да получи повече от един флакон ADZYNMA, съдържанието на няколко флакона може да се изтегли в същата спринцовка. Повторете този процес за всички реконституирани флакони ADZYNMA, докато бъде достигнат общият обем за приложение.
16. Разкачете спринцовката и поставете подходяща инжекционна игла или инфузионна система.
17. Насочете иглата нагоре и отстранете всички въздушни мехурчета, като почукате леко спринцовката с пръст и бавно и внимателно отстраните въздуха от спринцовката и иглата.
18. Поставете турникет и почистете избраното място за инжектиране с тампон, напоен със спирт (**фигура Л**).

Фигура Л



19. Въведете иглата във вената и отстранете турникета.
20. Влейте **бавно** ADZYNMA със скорост от **2 до 4 ml в минута (фигура М)**.
 - Може да се използва помпа със спринцовка за контролиране на скоростта на приложение.

Фигура М



21. Извадете иглата от вената и приложете натиск на мястото за инжектиране за няколко минути.
 - **Не** поставяйте обратно капачката на иглата.
22. Изхвърлете иглата, спринцовката и празните флакони в устойчив на пробиване контейнер за изхвърляне на остри предмети.
 - **Не** изхвърляйте спринцовките и иглите в контейнера за домашни отпадъци.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna, Австрия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди използването на ADZYNMA за приложение в домашни условия/самостоятелно приложение, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали свързани с този вид приложение, включително средствата за комуникация, начините за разпространение и всякакви други аспекти на програмата, с Националния компетентен орган.

Обучителните материали за употреба са предназначени да предоставят насоки за справяне с рисковете от свръхчувствителност при приложение в домашни условия/самостоятелно приложение.

ПРУ трябва да подsigури във всяка държава-членка, в която се разпространява ADZYNMA, всички медицински специалисти, от които се очаква да предписват, както и пациентите/болногледачите, от които се очаква да използват ADZYNMA, да имат достъп/да им бъде предоставен следният пакет с обучителни материали:

- Обучителни материали за лекаря
- Пакет с информация за пациента

Обучителни материали за лекаря:

- Кратката характеристика на продукта
- Наръчник за медицинските специалисти (НСР) по отношение на свръхчувствителност при приложение в домашни условия/самостоятелно приложение на ADZYNMA
- Сигнална карта за пациента/болногледача по отношение на свръхчувствителност при приложение в домашни условия/самостоятелно приложение на ADZYNMA
- **Наръчник за медицинските специалисти:**
 - НСР ще получи информация относно риска от свръхчувствителност, свързан с приложението на ADZYNMA
 - Вероятността за проява на свръхчувствителност трябва да се има предвид при оценката дали е подходящо приложението в домашни условия/самостоятелно приложение
 - НСР трябва да обясни какви са признаците и симптомите на свръхчувствителност и стъпките, които да предприеме пациентът, ако настъпи свръхчувствителност
 - НСР ще получи информация за ключовите послания, по които да съветва пациентите и относно риска и употребата на сигналната карта за пациента/болногледача
- **Сигнална карта за пациента/болногледача:**
 - Могат да настъпят реакции на свръхчувствителност по време на лечение с ADZYNMA
 - Информация за признаци и симптоми, свързани с реакции на свръхчувствителност, и кога да се потърси помощ от медицински специалист
 - Разбиране на стъпките, които да се предприемат (напр. търсене на спешна медицинска помощ), ако настъпят съответните признаци и симптоми
 - Данни за контакт с предписващото ADZYNMA лице

Пакет с информация за пациента:

- Листовка

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
За да се оценят допълнително дългосрочната ефикасност и безопасност на rADAMTS13 при пациенти с вродена тромботична тромбоцитопенична пурпура (сТТР), ПРУ ще подаде резултатите от проучване 281102, фаза 3, проспективно, рандомизирано, контролирано, открито многоцентрово проучване.	Декември 2024

Описание	Срок
За да се оценят допълнително дългосрочната ефикасност и безопасност на гADAMTS13 при пациенти с сТТР, ПРУ ще подаде окончателните резултати от проучване TAK-755-3002, фаза 3b, проспективно, открито, многоцентрово, с едно рамо на лечение.	Септември 2027
За да се оценят допълнително опасенията по отношение на безопасността на гADAMTS13 при пациенти с сТТР, ПРУ ще подаде: Резултати от постмаркетингово проучване за безопасност (PASS) при пациенти, приемащи гADAMTS13, съгласно съгласуван протокол.	Окончателен доклад от проучването: Декември 2030
За да се гарантира адекватен мониторинг на безопасността и ефикасността на гADAMTS13 при лечението на пациенти с сТТР, ПРУ трябва да предоставя ежегодни актуализации, свързани с нова информация, касаеща безопасността и ефикасността на гADAMTS13.	Ежегодно – в рамките на годишната преоценка

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (500 IU)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADZYNMA 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
rADAMTS13

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 500 IU rADAMTS13, приблизително 100 IU/ml след разтваряне с 5 ml разтворител.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, L-хистидин, манитол, захароза, полисорбат 80 (E433) и вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с прах, 1 флакон с разтворител (5 ml), 1 устройство BAXJECT II Hi-Flow, 1 спринцовка 10 ml за еднократна употреба, 1 инфузионна система (размер 25), 2 тампона, напоени със спирт

Материали за разтварянето



(1) 500 IU флакон с единична доза ADZYNMA



(1) флакон с 5 ml разтворител за ADZYNMA

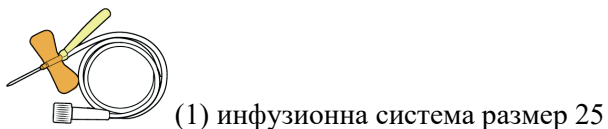
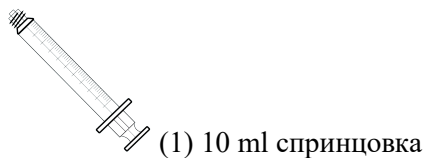


(1) устройство BAXJECT II Hi-Flow

Материали за приложението



(2) тампона, напоени със спирт



5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след разтваряне
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 30 °C) за период до 6 месеца, но това не трябва да е след датата на изтичане на срока на годност.

Дата на изваждане от хладилника: _____

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Австрия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1837/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADZYNMA 500 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН С ПРАХ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADZYNMA 500 IU прах за инжекционен разтвор

гADAMTS13

i.v. приложение след разтваряне

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (1 500 IU)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADZYNMA 1 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
rADAMTS13

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 1 500 IU rADAMTS13, прибл. 300 IU/ml след разтваряне с 5 ml разтворител.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, L-хистидин, манитол, захароза, полисорбат 80 (E433) и вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Съдържание: 1 флакон с прах, 1 флакон с разтворител (5 ml), 1 устройство BAXJECT II Hi-Flow, 1 спринцовка 20 ml за еднократна употреба, 1 инфузионна система (размер 25), 2 тампона, напоени със спирт

Материали за разтварянето



(1) 1 500 IU ADZYNMA флакон с единична доза



(1) флакон с 5 ml разтворител за ADZYNMA

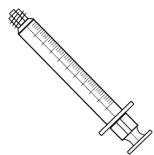


(1) устройство BAXJECT II Hi-Flow

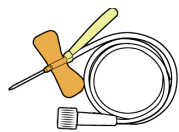
Материали за приложението



(2) тампона, напоени със спирт



(1) спринцовка 20 ml



(1) инфузионна система размер 25

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след разтваряне
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 30 °C) за период до 6 месеца, но това не трябва да е след датата на изтичане на срока на годност.

Дата на изваждане от хладилника: _____

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1837/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADZYNMA 1500 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН С ПРАХ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADZYNMA 1 500 IU прах за инжекционен разтвор

гADAMTS13

i.v. приложение след разтваряне

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С РАЗТВОРИТЕЛ (5 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за ADZYNMA

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

ADZYNMA 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор ADZYNMA 1 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор rADAMTS13

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ADZYNMA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ADZYNMA
3. Как да използвате ADZYNMA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ADZYNMA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява ADZYNMA и за какво се използва

ADZYNMA съдържа активното вещество rADAMTS13, което е създадено от човека копие на естествения ензим (протеин) ADAMTS13. Този ензим липсва при хора с вродена тромботична тромбоцитопенична пурпура (сТТП).

Вродената тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) е много рядка вродена болест на кръвта, при която се формират кръвни тромби в малките кръвоносни съдове на организма. Тези тромби могат да блокират притока на кръв и кислород към органите, което води до това, че броят на тромбоцитите (компоненти на кръвта, които ѝ помагат да се съсирва) в кръвта е по-малък от обичайния.

Вродената тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) се причинява от липсата на ензима ADAMTS13 в кръвта. ADAMTS13 помага за предотвратяване на образуването на кръвни тромби чрез разграждане на големите молекули, наречени фактор на Фон Вилебранд. Когато молекулите на фактора на Фон Вилебранд са твърде големи, те могат да предизвикат образуването на кръвни тромби, което носи опасност. ADZYNMA се използва за възстановяване на нивата на липсващия ADAMTS13. Това помага за разграждането на тези големи молекули до по-малки такива, което намалява вероятността за формиране на кръвни тромби и потенциално предотвратява нивата на тромбоцитите в кръвта да са ниски при пациенти с вродена тромботична тромбоцитопенична пурпура сТТП.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ADZYNMA

Не използвайте ADZYNMA

- ако сте получили тежки или потенциално животозастрашаващи алергични реакции към rADAMTS13 или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате ADZYNMA.

Алергични реакции

Съществува риск да получите реакция на свръхчувствителност от алергичен тип към ADZYNMA. Вашият лекар трябва да Ви информира за ранните признаци на тежки алергични реакции, като:

- учестен пулс,
- стягане в гръдния кош,
- хрипове и/или внезапна поява на затруднено дишане,
- ниско кръвно налягане,
- уртикария, обрив и сърбеж по кожата,
- течащ или запушен нос,
- зачервени очи,
- кихане,
- бързо подуване под кожата на места като лице, гърло, ръце и крака,
- умора,
- гадене,
- повръщане,
- усещане на изтръпване, мравучкане, „иглички“,
- безпокойство,
- анафилаксия (тежка алергична реакция, която може да предизвика затруднено гълтане и/или дишане, зачервяване или подуване на лицето и/или ръцете).

Ако се прояви някой от тези симптоми, Вашият лекар ще прецени дали Вашето лечение с ADZYNMA трябва да се спре и ще Ви приложи подходящи лекарства за лечение на алергичната реакция. Тежките симптоми, включително затруднено дишане и замаяност, изискват навременно спешно лечение.

Инхибитори

При някои пациенти, получаващи ADZYNMA, може да се образуват неутрализиращи антитела (наречени инхибитори). Тези инхибитори потенциално могат да са причина лекарството да спре да действа нормално. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако смятате, че лекарството не действа при Вас.

Други лекарства и ADZYNMA

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не трябва да Ви се прилага ADZYNMA по време на бременност, освен ако Вашият лекар конкретно не го препоръча. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали можете да използвате ADZYNMA, ако кърмите.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След употреба на ADZYNMA може да се наблюдава замаяност и сънливост.

Документиране

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на лекарството трябва ясно да се записват.

ADZYNMA съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

ADZYNMA съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 2,7 mg полисорбат 80 във всеки флакон ADZYNMA 500 IU или 1 500 IU, които са еквивалентни на 0,216 mg/kg. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате ADZYNMA

Лечението с ADZYNMA ще Ви бъде приложено под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с болести на кръвта.

ADZYNMA се прилага чрез интравенозна (във вена) инжекция. То се доставя на Вашия лекар под формата на прах, който ще бъде разтворен (реконституиран) преди прилагане с предоставения разтворител (течност, която може да разтвори праха).

Дозата се изчислява въз основа на Вашето телесно тегло.

Прилагане на лекарството в домашни условия

Вашият лекар може да сметне за подходяща употребата на ADZYNMA в домашни условия, ако понасяте добре инжекциите. Когато можете да инжектирате ADZYNMA сам/а (или Ви го инжектира полагащото за Вас грижи лице) след подходящо обучение от лекуващия лекар или медицинска сестра, Вашият лекар ще продължи да следи отговора Ви към лечението. Ако получите някакви нежелани реакции по време на приложението на лекарството в домашни условия, незабавно трябва да спрете инжектирането и да потърсите лекарска помощ.

Препоръчителна доза

Превантивна ензим-заместваща терапия

Обичайната доза е 40 IU на kg телесно тегло, прилагана през седмица.

Вашият лекар може да промени честотата на веднъж седмично, ако ADZYNMA през седмица не действа при Вас.

Ензим-заместваща терапия при необходимост за внезапни епизоди на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП)

Ако се случи внезапен епизод на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП), препоръчителната доза на ADZYNMA е следната:

- 40 IU/kg телесно тегло на ден 1.
- 20 IU/kg телесно тегло на ден 2.
- 15 IU/kg телесно тегло веднъж дневно, като се започне на ден 3 и продължи до два дни след отзвучаване на внезапния епизод на тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП).

Ако Ви е приложена по-голяма от необходимата доза ADZYNMA

По-високата доза на това лекарство може да доведе до кръвене.

Ако сте пропуснали да използвате ADZYNMA

Ако сте пропуснали доза ADZYNMA, кажете на Вашия лекар възможно най-скоро. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на ADZYNMA

Говорете с Вашия лекар, ако искате да спрете лечението с ADZYNMA. Симптомите на Вашето заболяване може да се влошат, ако спрете лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции са съобщени с ADZYNMA:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекция на носа и гърлото
- главоболие
- чувство на замаяване
- мигрена
- диария
- гадене

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- голям брой тромбоцити в кръвта (тромбоцитоза)
- сънливост
- запек
- подуване (абдоминална дистензия)
- слабост (астения)
- чувство на горещина
- променена активност на ADAMTS13

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ADZYNMA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и на картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Неотворените флакони с прах ADZYNMA може да се съхраняват при стайна температура (до 30 °C) за период до 6 месеца, но това не трябва да е след датата на изтичане на срока на годност. Не връщайте ADZYNMA за съхранение в хладилник след съхранение при стайна температура. Запишете върху опаковката датата на изваждане на ADZYNMA от хладилника.

След разтваряне

Изхвърлете неизползвания разтворен продукт след 3 часа.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър и безцветен.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ADZYNMA

- Активно вещество: rADAMTS13, е пречистен човешки рекомбинантен „А дезинтегрин и металопротеаза с мотиви на тромбоспондин 13“.
Всеки флакон с прах съдържа 500 или 1 500 IU rADAMTS13 номинална активност.
- Флаконът с разтворител съдържа 5 ml вода за инжекции.
- Други съставки (помощни вещества): натриев хлорид, калциев хлорид дихидрат, L-хистидин, манитол, захароза и полисорбат 80 (E433). Вижте точка 2 „ADZYNMA съдържа натрий“ и „ADZYNMA съдържа полисорбат 80“.

Как изглежда ADZYNMA и какво съдържа опаковката

ADZYNMA се доставя като прах и разтворител за инжекционен разтвор. Прахът е бял лиофилизиран прах. Разтворителят е бистър и безцветен.

Всяка опаковка съдържа един флакон с прах, един флакон с разтворител, устройство за разтваряне (BAXJECT II Hi-Flow), спринцовка за еднократна употреба, една инфузионна система и два тампона, напоени със спирт.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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 Ελλάς 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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

7. Указания за употреба

Тези указания за употреба съдържат информация как да разтворите и влеете ADZYNMA.

Тези указания за употреба са предназначени за медицински специалисти и пациентите/полагащите грижи лица, които ще прилагат ADZYNMA в домашни условия след подходящо обучение от медицински специалист.

Лечението с ADZYNMA трябва да се предписва и наблюдава от медицински специалист с опит в грижите за пациенти с нарушения на кръвта.

Важно:

- **За интравенозно инжектиране само след разтваряне.**
- Използвайте асептична техника при цялата процедура.
- Преди употреба проверете датата на изтичане на срока на годност.
- **Не** използвайте ADZYNMA, ако датата на изтичане на срока на годност е минала.
- Ако пациентът се нуждае от повече от един флакон ADZYNMA на инжекция, реконституирайте всеки флакон съгласно указанията в „Реконституиране“.
- Преди прилагане огледайте реконституирания разтвор на ADZYNMA за частици и промяна в цвета. Реконституираният разтвор трябва да е бистър и безцветен.
- **Не** прилагайте, ако забележите частици или промяна в цвета.
- Приложете ADZYNMA **в рамките на 3 часа** след реконституирането, ако се съхранява при стайна температура.
- **Не** прилагайте ADZYNMA в инфузионна система или контейнер по същото време с други лекарствени продукти за инфузия.

Реконституиране

1. Подгответе чиста равна повърхност и всички необходими материали за реконституирането и приложението (**фигура А**).

Фигура А



2. Преди употреба оставете флаконите с ADZYNMA и разредителя да достигнат стайна температура.
3. Измийте и подсушете ръцете си щателно.
4. Отстранете пластмасовите капачки от флаконите с ADZYNMA и разредителя и поставете флаконите на равна повърхност (**фигура Б**).

Фигура Б



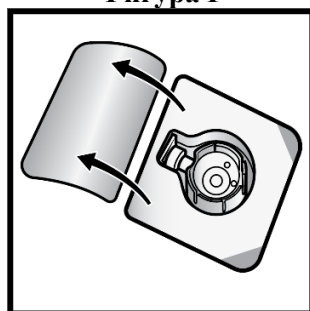
5. Изтрийте гумените запушалки с тампон, напоен със спирт, и ги оставете да изсъхнат преди употреба (**фигура В**).

Фигура В



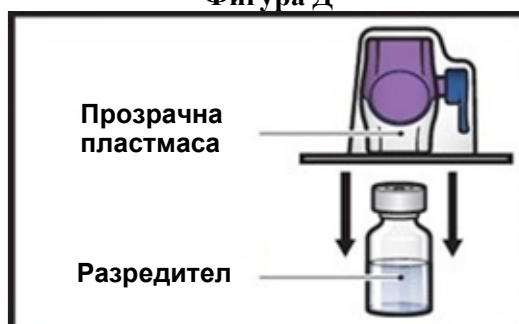
6. Отворете опаковката на устройството BAXJECT II Hi-Flow, като отлепите капака, без да докосвате вътрешността (фигура Г).
- **Не** изваждайте устройството BAXJECT II Hi-Flow от опаковката.
 - **Не** докосвайте **прозрачната пластмасова пробивна част**.

Фигура Г



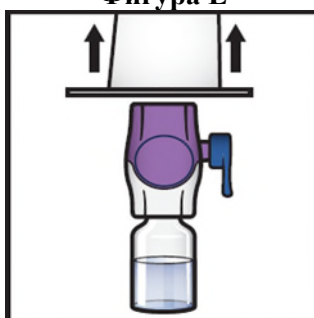
7. Обърнете опаковката с устройството BAXJECT II Hi-Flow с долната част нагоре и го поставете над горната част на флакона с разреждателя. Натиснете надолу, докато **прозрачната пластмасова пробивна част** пробие запушалката на **флакона с разреждателя** (фигура Д).

Фигура Д



8. Хванете опаковката на устройството BAXJECT II Hi-Flow в края му и изтеглетe опаковката от устройството (фигура Е).
- **Не** отстранявайте **синята капачка** от устройството BAXJECT II Hi-Flow.
 - **Не** докосвайте откритата **лилава пластмасова пробивна част**.

Фигура Е



9. **Обърнете системата**, така че **флаконът с разреждателя** сега да е отгоре. Натиснете устройството BAXJECT II Hi-Flow надолу, докато **лилавата пластмасова пробивна**

част пробие запушалката на флакона с прах ADZYNMA (фигура Ж). Вакуумът ще изтегли разредителя във флакона с прах ADZYNMA.

- Възможно е да забележите мехурчета или пяна – това е нормално и скоро ще изчезне.

Фигура Ж



10. Смесете **внимателно** свързаните флакони с въртливо движение и продължете, докато прахът е напълно разтворен (фигура З).

- **Не** разклащайте флакона.

Фигура З



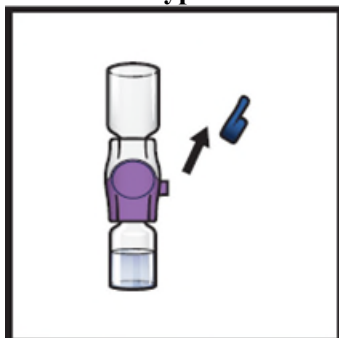
11. Преди приложение проверете визуално реконституирания разтвор за частици.
- **Не** използвайте продукта, ако забележите частици или промяна в цвета.
12. Ако за дозата е необходим повече от един флакон ADZYNMA, реконституирайте всеки флакон, като използвате стъпките по-горе.
- Използвайте различно устройство BAXJECT II Hi-Flow за реконституиране на всеки флакон с ADZYNMA и с разредител.

Прилагане на ADZYNMA

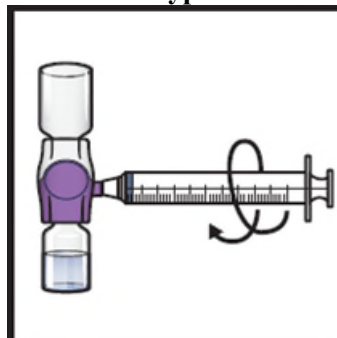
13. Отстранете **синята капачка** от устройството BAXJECT II Hi-Flow (**фигура И**). Свържете Luer-lock спринцовка (**фигура Й**).

- **Не** инжектирайте въздух в системата.

Фигура И

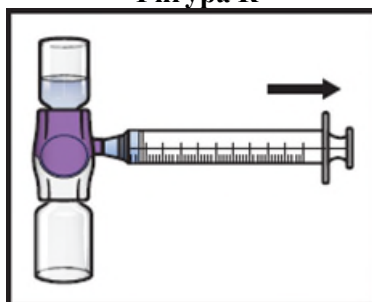


Фигура Й



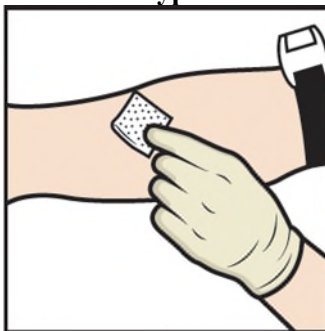
14. **Обърнете системата с горната част нагоре** (сега флаконът ADZYNMA е отгоре). Изтеглете **реконституирания разтвор** в спринцовката, като изтеглите бавно буталото (**фигура К**).

Фигура К



15. Ако пациентът трябва да получи повече от един флакон ADZYNMA, съдържанието на няколко флакона може да се изтегли в същата спринцовка. Повторете този процес за всички реконституирани флакони ADZYNMA, докато бъде достигнат общият обем за прилагане.
16. Разкачете спринцовката и поставете подходяща инжекционна игла или инфузионна система.
17. Насочете иглата нагоре и отстранете всички въздушни мехурчета, като почукате леко спринцовката с пръст и бавно и внимателно отстраните въздуха от спринцовката и иглата.
18. Поставете турникет и почистете избраното място за инжектиране с тампон, напоен със спирт (**фигура Л**).

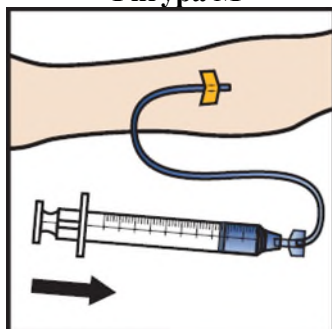
Фигура Л



19. Въведете иглата във вената и отстранете турникета.

20. Влейте **бавно** ADZYNMA със скорост от **2 до 4 ml в минута (фигура М)**.
- Може да се използва помпа със спринцовка за контролиране на скоростта на прилагане.

Фигура М



21. Извадете иглата от вената и приложете натиск на мястото за инжектиране за няколко минути.
- **Не** поставяйте обратно капачката на иглата.

Съхранение на ADZYNMA

- Съхранявайте ADZYNMA в хладилник (2 °C – 8 °C) или при стайна температура (до 30 °C) за период до 6 месеца.
- **Не** връщайте ADZYNMA за съхранение в хладилник след съхранение при стайна температура.
- **Запишете** върху опаковката датата на изваждане на ADZYNMA от хладилника.
- **Да не** се замразява.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- **Не** използвайте след срока на годност, отбелязан върху етикета и на картонената опаковка след „Годен до“.
- Използвайте ADZYNMA **в рамките на 3 часа** след реконституиране. Изхвърлете реконституирания продукт, ако не е използван в рамките на 3 часа след реконституирането.

Изхвърляне на ADZYNMA

- Флаконите са само за **еднократна употреба**.
- Изхвърляйте иглата, спринцовката и празните флакони в устойчив на пробиване контейнер за изхвърляне на остри предмети.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ
ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ
ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заклучения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба при извънредни обстоятелства**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба при извънредни обстоятелства, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.