

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

ADZYNMA 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADZYNMA 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ADZYNMA 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica praška nominalno sadrži 500 međunarodnih jedinica (IU) aktivnosti enzima rADAMTS13* izmjereno prema njegovoj potentnosti.

Nakon rekonstitucije s 5 ml isporučenog otapala, otopina ima potentnost od približno 100 IU/ml.

ADZYNMA 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica praška nominalno sadrži 1500 IU aktivnosti enzima rADAMTS13* izmjereno prema njegovoj potentnosti.

Nakon rekonstitucije s 5 ml isporučenog otapala, otopina ima potentnost od približno 300 IU/ml.

* ADZYNMA je pročišćena bivarijantna ljudska rekombinantna „dezintegrin i metaloproteinaza s trombospondinskim motivima 13“ (engl. *recombinant a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13*, rADAMTS13) eksprimirana u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) pomoću tehnologije rekombinantne DNA (mješavina nativnog rADAMTS13 Q23 i varijante rADAMTS13 R23 s kontroliranim rasponom omjera dviju varijanti), koja se naziva rADAMTS13.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Bijeli liofilizirani prašak.

Otapalo je bistra i bezbojna otopina.

Rekonstituirana otopina ima pH od 6,7 do 7,3 i osmolalnost od najmanje 240 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ADZYNMA je enzimska nadomjesna terapija (engl. *enzyme replacement therapy*, ERT) indicirana za liječenje nedostatka enzima ADAMTS13 u djece i odraslih bolesnika s kongenitalnom trombotičnom trombocitopeničnom purpurom (engl. *congenital thrombotic thrombocytopenic purpura*, cTTP).

ADZYNMA se može primjenjivati u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom ADZYNMA treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s hematološkim poremećajima.

Doziranje

Profilaktička enzimska nadomjesna terapija

- 40 IU/kg tjelesne težine jednom svaki drugi tjedan.
- Učestalost profilaktičkog doziranja može se prilagoditi na 40 IU/kg tjelesne težine jednom tjedno na temelju kliničkog odgovora (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Enzimska nadomjesna terapija na zahtjev za akutne epizode TTP-a

U slučaju akutne epizode trombotične trombocitopenične purpure (TTP), preporučena doza lijeka ADZYNMA za liječenje akutne epizode TTP-a je kako slijedi:

- 40 IU/kg tjelesne težine 1. dan.
- 20 IU/kg tjelesne težine 2. dan.
- 15 IU/kg tjelesne težine počevši od 3. dana jednom dnevno do dva dana nakon povlačenja akutnog događaja (vidjeti dio 5.1).

Posebne populacije

Starije osobe

Podaci o primjeni lijeka ADZYNMA u bolesnika starijih od 65 godina su ograničeni. Na temelju rezultata populacijske farmakokinetičke analize, nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Budući da je rADAMTS13 rekombinantni protein visoke molekulske mase, ne izlučuje se putem bubrega i nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Budući da je rADAMTS13 rekombinantni protein visoke molekulske mase, eliminira se katabolizmom (a ne metabolizmom u jetri) i nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Preporučeni režim doziranja na temelju tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika isti je kao i u odraslih. Na temelju rezultata analize populacijske farmakokinetike, postoji mogućnost da će za dojenčad tjelesne težine < 10 kg biti potrebna prilagodba učestalosti doziranja s doziranja svaki drugi tjedan na doziranje jednom tjedno (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Isključivo za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.

ADZYNMA 500 IU i ADZYNMA 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju primjenjuje se brzinom od 2 do 4 ml u minuti.

Primjena kod kuće ili samoprimjena

Primjena kod kuće ili samoprimjena pod nadzorom zdravstvenog radnika može se razmotriti u bolesnika koji dobro podnose injekcije. Odluku da bolesnik prijeđe na primjenu kod kuće ili

samoprimjenu treba donijeti nakon procjene i preporuke nadležnog liječnika. Nadležni liječnik i/ili medicinska sestra trebaju bolesniku i/ili njegovatelju pružiti odgovarajuću obuku prije početka primjene kod kuće ili samoprimjene. Doza i brzina primjene trebaju ostati stalne tijekom primjene kod kuće i ne smiju se promijeniti bez savjetovanja s nadležnim liječnikom. U bolesnika u kojih se pojave rani znakovi preosjetljivosti tijekom primjene kod kuće, postupak primjene treba odmah prekinuti i započeti s odgovarajućim liječenjem (vidjeti dio 4.4). Daljnje injekcije treba primijeniti u kliničkom okruženju. Nadležni liječnik treba pomno pratiti liječenje.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Po život opasna preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije preosjetljivosti

Mogu se javiti reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa uključujući anafilaktičke reakcije. Bolesnike je potrebno informirati o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući, uz ostalo, tahikardiju, stezanje u prsnoj koži, piskanje pri disanju i/ili akutni respiratorni distres, hipotenziju, generaliziranu urtikariju, pruritus, rinokonjuktivitis, angioedem, letargiju, mučninu, povraćanje, paresteziju, nemir, a koje mogu napredovati do anafilaktičkog šoka. Ako se pojave znakovi ili simptomi teške alergijske reakcije, primjenu ovog lijeka treba odmah prekinuti i pružiti odgovarajuću potpunu njegu.

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji potencijal za imunogenost. Bolesnici mogu razviti protutijela na rADAMTS13 nakon liječenja lijekom ADZYNMA što može potencijalno rezultirati smanjenim odgovorom na rADAMTS13 (vidjeti dio 5.1). Ako se sumnja na razvoj takvih protutijela i u slučaju nedostatka djelotvornosti, potrebno je razmotriti druge terapijske opcije.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lijeka ADZYNMA u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Primjena lijeka ADZYNMA tijekom trudnoće može se razmotriti samo nakon što nadležni liječnik obavi temeljitu analizu koristi i rizika za svaku pojedinu bolesnicu prije i tijekom liječenja.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju rADAMTS13 u majčino mlijeko ili mlijeko životinja, ali nije vjerojatno da će se izlučiti u majčino mlijeko zbog svoje visoke molekulske mase. Pri odlučivanju da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom ADZYNMA potrebno je uzeti u obzir važnost ovog lijeka za majku.

Plodnost

Nema dostupnih podataka u ljudi o utjecaju rADAMTS13 na mušku i žensku plodnost. Podaci u životinja ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na mušku ili žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Rekombinantna ADAMTS13 može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka ADZYNMA mogu se javiti omaglica i somnolencija (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja (31,5 %), proljev (17,8 %), omaglica (16,4 %), infekcija gornjeg dišnog sustava (15,1 %), mučnina (13,7 %) i migrena (11 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave lijeka navedene su u tablici 1.

Nuspojave navedene u nastavku prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake klasifikacije organskih sustava, nuspojave lijeka navedene su u padajućem nizu prema učestalosti. Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih lijekom ADZYNMA

MedDRA klasifikacija organskih sustava (engl. <i>system organ class</i>, SOC)	Nuspojava prema preporučenom pojmu (engl. <i>preferred term</i>, PT)	Kategorija učestalosti prema ispitaniku
Infekcije i infestacije	infekcija gornjeg dišnog sustava	vrlo često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitoza	često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često
	omaglica	vrlo često
	migrena	vrlo često
	somnolencija	često

MedDRA klasifikacija organskih sustava (engl. <i>system organ class</i>, SOC)	Nuspojava prema preporučenom pojmu (engl. <i>preferred term</i>, PT)	Kategorija učestalosti prema ispitaniku
Poremećaji probavnog sustava	proljev	vrlo često
	mučnina	vrlo često
	konstipacija	često
	distenzija abdomena	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija	često
	osjećaj vrućine	često
Pretrage	abnormalna aktivnost enzima ADAMTS13	često

Pedijatrijska populacija

Informacije iz kontroliranih ispitivanja lijeka ADZYNMA u pedijatrijskih bolesnika su ograničene. Ocjena sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika temelji se na podacima o sigurnosti primjene iz jednog kliničkog ispitivanja faze 3 u kojem je uspoređivana terapija lijekom ADZYNMA s terapijama plazmom (svježa smrznuta plazma [engl. *fresh frozen plasma*, FFP], prikupljena plazma tretirana otapalom/deterdžentom [engl. *solvent/detergent*, S/D] ili koncentratu faktora VIII: von Willebrandovog faktora [FVIII-VWF], prema dodjeli ispitivača) i jednog ispitivanja faze 3b. U ispitivanja je uključeno 20 odnosno 1 pedijatrijski bolesnik u dobi od 2 do 17 godina u kohortu liječenu profilaktički odnosno kohortu liječenu prema potrebi (engl. *on-demand*). Sveukupno je sigurnosni profil u tih pedijatrijskih bolesnika bio sličan onom opaženom u odrasloj populaciji.

Jedno novorođenče staro 36 sati liječeno je lijekom ADZYNMA u programu milosrdne primjene lijeka i nakon 2 godine profilaktičkog liječenja nije bilo prijavljenih sigurnosnih problema ni problema povezanih s imunogenosti.

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti isti kao u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima primjenjivane su pojedinačne doze do 160 IU/kg i njihov sigurnosni profil bio je općenito dosljedan rezultatima kliničkih ispitivanja u bolesnika s cTTP-om.

U slučaju predoziranja, na temelju farmakološkog djelovanja rADAMTS13, postoji potencijal za povećan rizik od krvarenja (vidjeti dio 5.1).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antitrombotici, enzimi, ATK oznaka: B01AD13

Mehanizam djelovanja

rADAMTS13 je rekombinantni oblik endogenog enzima ADAMTS13. ADAMTS13 je cink metaloproteinaza u plazmi koja regulira aktivnost von Willebrandovog faktora (VWF) cijepanjem velikih i ultravelikih multimeri VWF-a na manje jedinice čime smanjuje vezanje VWF-a za trombocite i njegovu sklonost za stvaranje mikrotromba. Očekuje se da će rADAMTS13 smanjiti ili ukloniti spontano formiranje mikrotromba iz trombocita i VWF-a koje dovodi do potrošnje trombocita i trombocitopenije u bolesnika s cTTP-om.

Farmakodinamički učinci

Imunogenost

Protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) bila su vrlo često otkrivena. Nisu uočeni dokazi o utjecaju ADA-e na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost, međutim, podaci su još uvijek ograničeni (vidjeti dio 4.4).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost i sigurnost primjene ocijenjene su u dva ispitivanja koja su u tijeku (ispitivanje 281102 i ispitivanje 3002).

Ispitivanje 281102

Lijek ADZYNMA ispitivan je u globalnom, prospektivnom, randomiziranom, kontroliranom, otvorenom, multicentričnom, ukriženom ispitivanju faze 3 s dva razdoblja, nakon čega je slijedilo razdoblje nastavka ispitivanja s jednom skupinom (ispitivanje 281102), u kojem se ocjenjivala djelotvornost i sigurnost enzimske nadomjesne terapije lijekom ADZYNMA u režimu profilaktičke primjene i primjene prema potrebi (engl. *on-demand enzyme replacement therapy, on-demand ERT*) u usporedbi s terapijama plazmom u bolesnika s teškim cTTP-om (aktivnost enzima ADAMTS13 < 10 %).

Profilaktička enzimaska nadomjesna terapija u bolesnika s cTTP-om

Djelotvornost lijeka ADZYNMA u profilaktičkom liječenju bolesnika s cTTP-om ocijenjena je u 46 bolesnika u profilaktičkoj kohorti koji su bili randomizirani za primanje profilaktičkog liječenja lijekom ADZYNMA u dozi od 40 IU/kg ($\pm$ 4 IU/kg) ili za primanje terapije plazmom u trajanju od 6 mjeseci (1. razdoblje) jednom tjedno (za bolesnike koji su prethodno liječeni terapijama plazmom jednom tjedno prije uključivanja u ispitivanje) ili svaki drugi tjedan, a koji su zatim prešli na drugo liječenje u trajanju od 6 mjeseci (2. razdoblje). Nakon 1. i 2. razdoblja svi bolesnici su ušli u razdoblje liječenja primjenom lijeka ADZYNMA s jednom skupinom u trajanju od 6 mjeseci (3. razdoblje). Početna učestalost profilaktičkog liječenja lijekom ADZYNMA bila je svaki drugi tjedan za 35 (76,1 %) bolesnika i jednom tjedno za 9 (19,6 %) bolesnika.

Srednja vrijednost (standardna devijacija [SD]) dobi bila je 30,5 (16,0) godina (raspon: od 3 do 58 godina). Od 46 bolesnika, 4 (8,7 %) je bilo u dobi od < 6 godina, 4 (8,7 %) je bilo u dobi od $\geq$ 6 do < 12 godina, 4 (8,7 %) u dobi od $\geq$ 12 do < 18 godina te 34 (73,9 %) u dobi od $\geq$ 18 godina. Srednja vrijednost (SD) težine iznosila je 65,9 kg (21,8) (raspon: od 18,5 do 102,4 kg), a većina bolesnika bili su bijele rase (65,2 %) i ženskog spola (58,7 %) od kojih je 74,1 % bilo reproduktivne dobi.

Prije uključivanja u ispitivanje, većina (69,6 %) bolesnika primila je FFP liječenje, 21,7 % primilo je plazmu tretiranu otapalom/deterdžentom (S/D), a 6,5 % primilo je koncentrat FVIII-VWF.

Djelotvornost profilaktičkog liječenja lijekom ADZYNMA u bolesnika s cTTP-om ocijenjena je na temelju incidencije akutnih događaja TTP-a (definirano padom broja trombocita $\geq$ 50 % u odnosu na početnu vrijednost ili broj trombocita < $100 \times 10^9/l$) i povećanjem vrijednosti laktat dehidrogenaze [LDH] [$> 2 \times$ od početne vrijednosti ili $> 2 \times$ iznad gornje granice normale (GGN)]], subakutnih događaja TTP-a (definirano događajem trombocitopenije ili događajem mikroangiopatske hemolitičke

anemije te simptomima i znakovima specifičnima za organ koji uključuju, između ostaloga, događaje poremećaja funkcije bubrega, događaje neuroloških simptoma, vrućicu, umor/letargiju i/ili bol u abdomenu) i manifestacija TTP-a (poput trombocitopenije, mikroangiopatske hemolitičke anemije, neuroloških simptoma, poremećaja funkcije bubrega i boli u abdomenu), kao i incidencije dodatnih doza izazvanih subakutnim događajima TTP-a (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2: Rezultati djelotvornosti profilaktičke kohorte u bolesnika s cTTP-om (1. i 2. razdoblje)

	ADZYNMA N = 45	Terapije plazmom N = 46
Akutni događaji TTP-a		
Broj ispitanika s događajem (broj događaja)	0 (0)	1 (1)
Subakutni događaji TTP-a		
Broj ispitanika s događajem (broj događaja)	1 (1)	6 (7)
Broj ispitanika koji su primili dodatnu dozu zbog subakutnog događaja	0	4
Broj dodatnih doza zbog subakutnog događaja	0	9
Manifestacije TTP-a		
Događaji trombocitopenije ^a		
Broj ispitanika s događajem (broj događaja)	13 (49)	23 (91)
Anualizirana stopa događaja na temelju modela, ^b LSM (SE)	0,92 (0,262)	1,72 (0,457)
Događaji mikroangiopatske hemolitičke anemije ^c		
Broj ispitanika s događajem (broj događaja)	8 (23)	12 (32)
Anualizirana stopa događaja na temelju modela, ^b LSM (SE)	0,37 (0,136)	0,59 (0,194)
Događaji neuroloških simptoma ^d		
Broj ispitanika s događajem (broj događaja)	4 (18)	7 (29)
Anualizirana stopa događaja na temelju modela, ^b LSM (SE)	0,13 (0,068)	0,23 (0,109)
Događaji poremećaja funkcije bubrega ^e		
Broj ispitanika s događajem (broj događaja)	5 (11)	2 (5)
Anualizirana stopa događaja na temelju modela, ^b LSM (SE)	0,17 (0,090)	0,08 (0,052)
Događaji boli u abdomenu		
Broj ispitanika s događajem (broj događaja)	2 (4)	6 (8)
Anualizirana stopa događaja na temelju modela, ^b LSM (SE)	0,09 (0,055)	0,17 (0,086)

LSM (engl. *least squares mean*) = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata; SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška; TTP = trombotična trombocitopenična purpura.

^a Pad broja trombocita ≥ 25 % u odnosu na početnu vrijednost ili broj trombocita $< 150 \times 10^9/l$.

^b Iz negativnog binomnog modela s miješanim učincima.

^c Povećanje vrijednosti LDH > 1,5 × od početne vrijednosti ili > 1,5 x GGN.

^d Poremećaji živčanog sustava (npr. glavobolja, konfuzija, problemi s pamćenjem, razdražljivost, parestezija, dizartrija, disfonija, poremećaji vida, fokalni (žarišni) ili generalizirani motorički simptomi uključujući napadaje).

^e Povećanje vrijednosti kreatinina u serumu > 1,5 × od početne vrijednosti.

Ukupni rezultati djelotvornosti lijeka ADZYNMA bili su konzistentni tijekom ispitivanja, uključujući 3. razdoblje i različite dobne skupine.

Enzimski nadomjesna terapija prema potrebi za akutne epizode TTP-a

Djelotvornost enzimske nadomjesne terapije prema potrebi za akutne epizode TTP-a procijenjena je na temelju udjela akutnih događaja TTP-a koji su odgovorili na lijek ADZYNMA u obje kohorte, profilaktičkoj i kohorti liječenoj prema potrebi, tijekom trajanja ispitivanja.

Akutni događaji TTP-a koji su odgovorili na lijek ADZYNMA definiraju se kao događaji TTP-a koji su se povukli kada je broj trombocita bio $\geq 150 \times 10^9/l$ ili kada je broj trombocita bio unutar 25 % od početne vrijednosti, ovisno o tome što se dogodi prije, i LDH $\leq 1,5$ x od početne vrijednosti ili $\leq 1,5$ x GGN, bez potrebe za primjenom drugog lijeka koji sadrži ADAMTS13.

Kohorta liječena prema potrebi uključivala je 5 odraslih bolesnika (≥ 18 godina) i 1 pedijatrijskog bolesnika (< 6 godina). Bolesnici uključeni u ovu kohortu imali su ukupno 7 akutnih događaja TTP-a. Od tih 6 bolesnika, 2 bolesnika randomizirana su za primanje liječenja lijekom ADZYNMA prema potrebi, a 4 bolesnika randomizirana su za primanje terapija plazmom. Svih 7 akutnih događaja TTP-a povuklo se nakon liječenja lijekom ADZYNMA ili terapijama plazmom unutar 5 dana.

Većina bolesnika (66,7 %) bili su muškarci, bijelci (50 %) s medijanom dobi od 20 (minimum 5; maksimum 36) godina i srednjom vrijednosti (SD) težine od 56,4 (18,6) kg te medijanom težine od 64,3 (minimum 23,0; maksimum 74,0) kg.

Ispitivanje 3002 (nastavak ispitivanja)

Bolesnici koji su dovršili fazu 3 ispitivanja (ispitivanje 281102) bili su prikladni za uključivanje u dugoročni nastavak ispitivanja (ispitivanje 3002). Kohorta za profilaktičko liječenje uključivala je 65 bolesnika od kojih je njih 40 prešlo iz ispitivanja, a 25 nije prethodno primilo liječenje. Od 40 bolesnika koji su prešli iz ispitivanja 281102, 7 (17,5 %) je bilo u dobi od ≥ 12 do < 18 godina, a 33 (82,5 %) je bilo u dobi od ≥ 18 godina. Od 25 bolesnika koji nisu prethodno primili liječenje, 3 (12 %) je bilo u dobi od < 6 godina, 3 (12 %) je bilo u dobi od ≥ 6 do < 12 godina, 3 (12 %) u dobi od ≥ 12 do < 18 godina te 16 (64 %) u dobi od ≥ 18 godina. Kohorta liječena prema potrebi uključivala je 1 bolesnika u dobi od ≥ 6 do < 12 godina. Svi bolesnici su liječeni lijekom ADZYNMA. Srednja vrijednost odnosno maksimalno vrijeme trajanja profilaktičkog liječenja bilo je 0,98 godina odnosno 2,17 godina. Stope incidencije akutnih i subakutnih događaja TTP-a i manifestacija TTP-a bile su u skladu s rezultatima iz ispitivanja 281102.

Pedijatrijska populacija

Sveukupno, djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika je bila slična onoj opaženoj u odrasloj populaciji.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ADZYNMA u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje kongenitalne trombotične trombocitopenične purpore (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Iznimne okolnosti

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički (PK) profil lijeka ADZYNMA određen je na temelju analize podataka aktivnosti enzima ADAMTS13 iz kliničkog ispitivanja.

Nakon intravenske primjene jednokratne doze lijeka ADZYNMA u dozi od 5 IU/kg, 20 IU/kg i 40 IU/kg u odraslih i adolescenata, opažena su s dozom povezana povećanja pojedinačne aktivnosti enzima ADAMTS13 te je ona dostigla maksimum približno 1 sat nakon primjene ili prije. Pri kliničkoj dozi od 40 IU/kg, srednja vrijednost (SD) poluvijeka i srednja vrijednost vremena zadržavanja (engl. *mean residence time*, MRT) u odraslih i adolescenata iznosile su 47,8 (13,7) sati odnosno 63,8 (16,0) sati.

Farmakokinetički parametri aktivnosti enzima ADAMTS13 u populaciji nakon intravenske primjene lijeka ADZYNMA u dozi od 40 IU/kg u odraslih, adolescenata i mlađe djece opisani su u tablici 3.

Tablica 3: Farmakokinetički parametri aktivnosti enzima ADAMTS13 nakon intravenske primjene lijeka ADZYNMA u bolesnika s cTTP-om

Parametar (jedinica)	Srednja vrijednost (SD) minimalno; maksimalno (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
Trajanje aktivnosti enzima ADAMTS13 iznad 10 % (dani)	8,85 (2,45) 4,51; 14,0

AUC = područje ispod krivulje vremena i aktivnosti enzima ADAMTS13; $C_{\max}$ = maksimalna aktivnost enzima ADAMTS13.

Napomena: 1 IU/ml aktivnosti enzima ADAMTS13 odgovara 100 % prosječne normalne aktivnosti.

Intravenska primjena lijeka ADZYNMA u dozi od 40 IU/kg rezultirala je približno više nego peterostruko većim izloženostima aktivnosti enzima ADAMTS13 ($C_{\max}$, AUC i trajanje aktivnosti iznad 10 % aktivnosti enzima ADAMTS13) i nižom varijabilnošću u usporedbi s terapijama plazmom.

Posebne populacije

Dob, spol, rasa i drugi intrinzični faktori

Osim režima doziranja prema tjelesnoj težini, nisu identificirani drugi intrinzični faktori poput dobi, spola, rase, početne procijenjene brzine glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) i početne vrijednosti bilirubina kao kovarijance koje utječu na farmakokinetiku enzima ADAMTS13.

Farmakokinetičke značajke aktivnosti ADAMTS13 (MRT, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže [V_{ss}] i klirens [CL]) slične su u različitim dobnim skupinama u bolesnika s cTTP-om. Doziranje lijeka ADZYNMA na temelju tjelesne težine pruža slične farmakokinetičke parametre aktivnosti ADAMTS13 ($C_{\max}$ i prosječna aktivnost enzima ADAMTS13 [C_{ave}]) u različitim dobnim skupinama uključujući pedijatrijske bolesnike u dobi od < 12 godina.

U dojenčadi < 10 kg tjelesne težine procijenjeno je da je medijan trajanja aktivnosti enzima ADAMTS13 iznad 10 % kraći (približno 5 – 6 dana) u usporedbi s odraslima (približno 10 dana).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratne doze, reproduktivne i razvojne toksičnosti, lokalne podnošljivosti i imunogenosti. Ispitivanja za procjenu mutagenosti i kancerogenog potencijala rADAMTS13 nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

natrijev klorid
kalcijev klorid dihidrat
L-histidin
manitol
saharoza
polisorbat 80 (E433)

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Nakon rekonstitucije

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom 6 sati na 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prašak

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek ADZYNMA može se čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C tijekom razdoblja od najviše 6 mjeseci u liofiliziranom obliku, ali ne nakon isteka roka valjanosti.

Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek ADZYNMA ne smije se vratiti u hladnjak.

Datum vađenja lijeka ADZYNMA iz hladnjaka potrebno je zabilježiti na kutiji.

Nakon rekonstitucije

Uvjete čuvanja lijeka nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

ADZYNMA 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedno pakiranje sadrži:

- prašak u bočici (staklo tipa I) s čepom od butilne gume
- 5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) s čepom od butilne gume
- jedan uređaj za rekonstituciju (BAXJECT II Hi-Flow)
- jedna jednokratna štrcaljka od 10 ml
- jedan komplet za infuziju s iglom promjera 25 G
- dvije alkoholne maramice

ADZYNMA 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedno pakiranje sadrži:

- prašak u bočici (staklo tipa I) s čepom od butilne gume
- 5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) s čepom od butilne gume
- jedan uređaj za rekonstituciju (BAXJECT II Hi-Flow)
- jedna jednokratna štrcaljka od 20 ml
- jedan komplet za infuziju s iglom promjera 25 G
- dvije alkoholne maramice

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek ADZYNMA se primjenjuje intravenski nakon rekonstitucije praška s isporučenom vodom za injekcije.

Opće upute

- Izračunajte volumen i dozu za primjenu na temelju tjelesne težine bolesnika.
- Tijekom cijelog postupka potrebno je primjenjivati aseptičnu tehniku.
- Provjeriti rok valjanosti lijeka prije primjene.
- Nemojte primijeniti lijek ADZYNMA ako je istekao rok valjanosti.
- Ako je bolesniku potrebno više od jedne bočice lijeka ADZYNMA po injekciji, rekonstituirajte svaku bočicu prema uputama navedenima u dijelu „Rekonstitucija”. Imajte na umu da je uređaj BAXJECT II Hi-Flow namijenjen za primjenu isključivo s jednom bočicom lijeka ADZYNMA i vode za injekcije stoga je za rekonstituciju i uvlačenje druge bočice u štrcaljku potreban drugi uređaj BAXJECT II Hi-Flow.
- Prije primjene, lijekove za parenteralnu primjenu treba vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost vidljivih čestica i promjena boje, kad god je to moguće s obzirom na značajke otopine i spremnika. Rekonstituirana otopina lijeka ADZYNMA treba biti bistra i bezbojna.
- Nemojte primijeniti lijek ako opazite čestice ili promjenu boje.
- Primijenite lijek ADZYNMA unutar 3 sata nakon rekonstitucije kada se čuva na sobnoj temperaturi.
- Nemojte primijeniti lijek ADZYNMA u istim cjevčicama ili spremniku istovremeno s drugim lijekovima za infuziju.

Rekonstitucija

1. Pripremite čistu, ravnu površinu i prikupite sve materijale koji će Vam trebati za rekonstituciju i primjenu (**slika A**).

Slika A



2. Pustite da bočica lijeka ADZYNMA i otapala postignu sobnu temperaturu prije primjene.
3. Temeljito operite i osušite ruke.
4. Uklonite plastične kapice s bočice lijeka ADZYNMA i otapala i stavite bočice na ravnu površinu (**slika B**).

Slika B



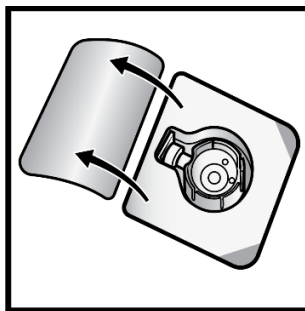
5. Gumene čepove obrišite alkoholnom maramicom i ostavite da se osuše prije primjene (**slika C**).

Slika C



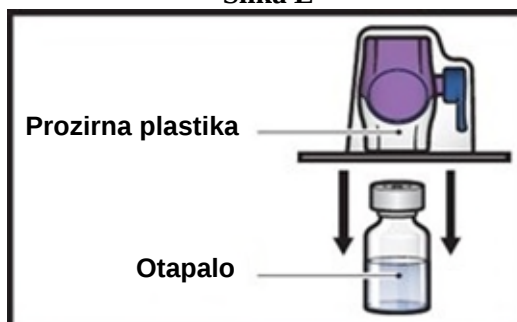
6. Otvorite pakiranje uređaja BAXJECT II Hi-Flow tako da odlijepite pokrov, a da pritom ne dirate unutrašnjost (**slika D**).
 - **Nemojte** izvaditi uređaj BAXJECT II Hi-Flow iz pakiranja.
 - **Nemojte** dirati **prozirni plastični šiljak**.

Slika D



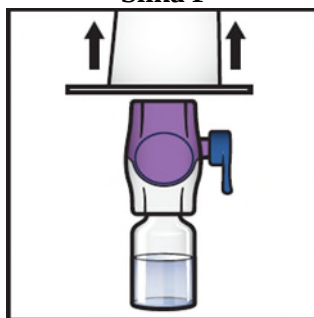
7. Okrenite pakiranje uređaja BAXJECT II Hi-Flow naopako i postavite ga povrhu bočice s otapalom. Pritisnite ravno prema dolje tako da **prozirni plastični šiljak** probije čep bočice otapala (slika E).

Slika E



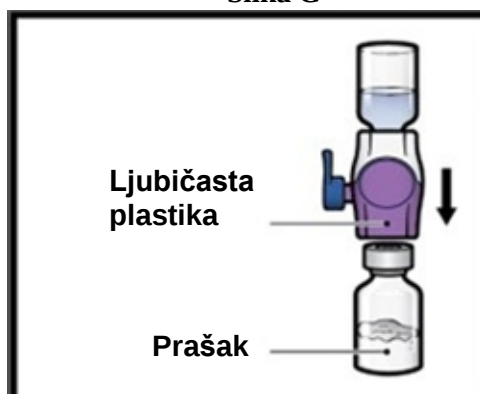
8. Primite rub pakiranja uređaja BAXJECT II Hi-Flow i skinite pakiranje s uređaja (slika F).
- **Nemojte** ukloniti **plavi zatvarač** s uređaja BAXJECT II Hi-Flow.
 - **Nemojte** dirati izloženi **ljubičasti plastični šiljak**.

Slika F



9. **Okrenite sustav naopako** tako da je **bočica s otapalom** sada na vrhu. Pritisnite uređaj BAXJECT II Hi-Flow ravno prema dolje sve dok **ljubičasti plastični šiljak** ne probije čep bočice s praškom lijeka ADZYNMA (slika G). Vakuum će uvući otapalo u bočicu s praškom lijeka ADZYNMA.
- Možete primijetiti neke mjehuriće ili pjenu – to je uobičajeno i ubrzo bi trebalo nestati.

Slika G



10. **Nježno** vrtite povezane bočice i nastavite vrtjeti dok se prašak u potpunosti ne otopi (**slika H**).
- **Nemojte** tresti bočicu.

Slika H

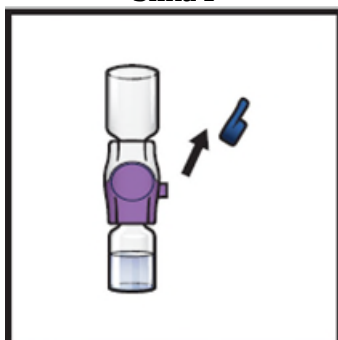


11. Prije primjene vizualno pregledajte ima li u rekonstituiranoj otopini vidljivih čestica.
- **Nemojte** primijeniti lijek ako opazite vidljive čestice ili promjenu boje.
12. Ako doza zahtijeva više od jedne bočice lijeka ADZYNMA, rekonstituirajte svaku bočicu slijedeći gore navedene korake.
- **Upotrijebite novi uređaj BAXJECT II Hi-Flow kako biste rekonstituirali svaku bočicu lijeka ADZYNMA s otapalom.**

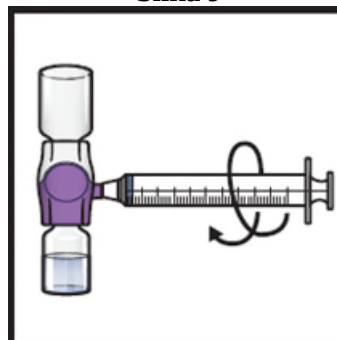
Upute za primjenu

13. Skinite **plavi zatvarač** s uređaja BAXJECT II Hi-Flow (**slika I**). Pričvrstite *luer-lock* štrcaljku (**slika J**).
- **Nemojte** ubrizgati zrak u sustav.

Slika I

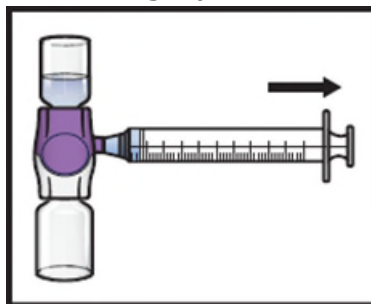


Slika J



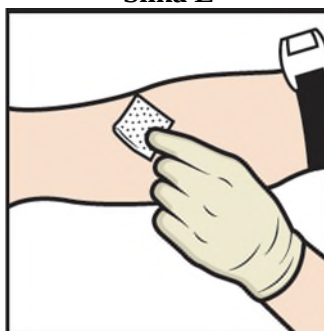
14. **Preokrenite sustav** (bočica lijeka ADZYNMA sada je na vrhu). Uvucite **rekonstituiranu otopinu** u štrcaljku polagano izvlačeći klip (**slika K**).

Slika K



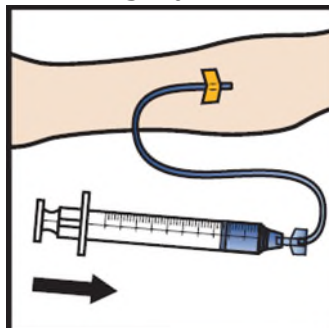
15. Ako bolesnik treba primiti više od jedne bočice lijeka ADZYNMA, sadržaj više bočica može se uvući u istu štrcaljku. Ponovite ovaj postupak za sve rekonstituirane bočice lijeka ADZYNMA dok se ne postigne ukupan volumen za primjenu.
16. Odvojite štrcaljku i pričvrstite odgovarajuću iglu za injekciju ili komplet za infuziju.
17. Usmjerite iglu prema gore i laganim lupkanjem prstom po štrcaljki uklonite moguće mjehuriće zraka i zatim polako i pažljivo istisnite zrak iz štrcaljke i igle.
18. Postavite povesku i odabrano mjesto za primjenu injekcije očistite alkoholnom maramicom (**slika L**).

Slika L



19. Uvedite iglu u venu i skinite povesku.
20. **Polako** primijenite intravenski rekonstituirani lijek ADZYNMA brzinom od **2 do 4 ml po minuti** (**slika M**).
- Za kontroliranje brzine primjene može se upotrijebiti injekcijska pumpa.

Slika M



21. Izvadite iglu iz vene i pritisnite mjesto primjene injekcije na nekoliko minuta.
- **Nemojte** vraćati pokrov na iglu.
22. Iglu, štrcaljku i prazne bočice odložite u spremnik za odlaganje oštih predmeta otporan na probijanje.
- Igle i štrcaljke **nemojte** odlagati u kućni otpad.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Beč, Austrija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije primjene lijeka ADZYNMA kod kuće/ samoprimjene, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nacionalnim nadležnim tijelom usuglasiti sadržaj i format edukacijskih materijala za primjenu lijeka ADZYNMA kod kuće / samoprimjenu, uključujući načine prioopćavanja, plan distribucije i sve druge aspekte programa.

Edukacijski materijali za primjenu namijenjeni su za pružanje smjernica o načinu upravljanja rizicima od preosjetljivosti pri primjeni kod kuće / samoprimjeni.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je lijek ADZYNMA stavljen u promet, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati lijek i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će primjenjivati lijek ADZYNMA, imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket:

- Edukacijski materijal za liječnika
- Informacijski paket za bolesnika

Edukacijski materijal za liječnika:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike za preosjetljivost pri primjeni lijeka ADZYNMA kod kuće / samoprimjeni
- Kartica s upozorenjima za bolesnika/njegovatelja za preosjetljivost pri primjeni lijeka ADZYNMA kod kuće/ samoprimjeni
- **Vodič za zdravstvene radnike:**
 - o Zdravstveni radnik primit će informacije o riziku od preosjetljivosti povezane s lijekom ADZYNMA
 - o Vjerojatnost preosjetljivosti treba uzeti u obzir pri procjeni prikladnosti za primjenu kod kuće / samoprimjenu
 - o Zdravstveni radnik treba bolesnika obavijestiti o znakovima i simptomima preosjetljivosti te koracima koje treba poduzeti ako se preosjetljivost pojavi
 - o Zdravstveni radnik dobit će ključne informacije potrebne za savjetovanje bolesnika o riziku i upotrebi kartice s upozorenjima za bolesnika/njegovatelja
- **Kartica s upozorenjima za bolesnika/njegovatelja:**
 - o Tijekom uzimanja lijeka ADZYNMA mogu se javiti reakcije preosjetljivosti
 - o Informacije o znakovima i simptomima povezanim s reakcijama preosjetljivosti i kada potražiti pomoć zdravstvenih radnika
 - o Razumijevanje koraka koje treba poduzeti (tj. potražiti hitnu medicinsku pomoć) ako se jave znakovi ili simptomi
 - o Kontakt podaci liječnika koji je propisao lijek ADZYNMA

Informacijski paket za bolesnika:

- Uputa o lijeku

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se dodatno procijenile dugoročna djelotvornost i sigurnost primjene rADAMTS13 u bolesnika s kongenitalnom trombotičnom trombocitopeničnom purpustom (cTTP), nositelj odobrenja se obvezuje podnijeti rezultate ispitivanja 281102, prospektivnog, randomiziranog, kontroliranog, otvorenog, multicentričnog ispitivanja faze 3.	Prosinac 2024.
Kako bi se dodatno procijenile dugoročna djelotvornost i sigurnost primjene rADAMTS13 u bolesnika s cTTP-om, nositelj odobrenja se obvezuje podnijeti konačne rezultate ispitivanja TAK-755-3002, prospektivnog, otvorenog, multicentričnog ispitivanja faze 3b s jednom terapijskom skupinom.	Rujan 2027.

Opis	Do datuma
Kako bi se dodatno procijenila sigurnosna pitanja vezana uz rADAMTS13 u bolesnika s cTTP-om, nositelj odobrenja se obvezuje provesti i podnijeti rezultate ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. <i>post-authorisation safety study</i> , PASS) u bolesnika koji su primali rADAMTS13 prema dogovorenom planu ispitivanja.	Konačno izvješće ispitivanja: prosinač 2030.
Kako bi se osiguralo odgovarajuće praćenje sigurnosti i djelotvornosti rADAMTS13 u liječenju bolesnika s cTTP-om, nositelj odobrenja se obvezuje dostaviti godišnja ažuriranja o svim novim informacijama koje se odnose na sigurnost i djelotvornost rADAMTS13.	Godišnje, u okviru godišnje ponovne ocjene

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A.OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE (500 IU)

1. NAZIV LIJEKA

ADZYNMA 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rADAMTS13

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica sadrži 500 IU rADAMTS13, približno 100 IU/ml nakon rekonstitucije s 5 ml otapala.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, L-histidin, manitol, saharoza, polisorbitat 80 (E433) i voda za injekcije. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s praškom, 1 bočica s otapalom (5 ml), 1 uređaj BAXJECT II Hi-Flow, 1 jednokratna štrcaljka od 10 ml, 1 komplet za infuziju (25 G), 2 alkoholne maramice

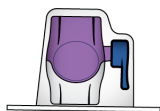
Materijali za rekonstituciju



(1) ADZYNMA 500 IU jednodozna bočica



(1) bočica s 5 ml otapala za lijek ADZYNMA

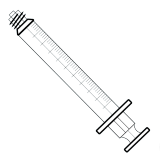


(1) uređaj BAXJECT II Hi-Flow

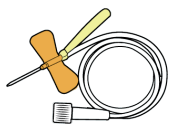
Pribor za primjenu



(2) alkoholne maramice



(1) štrcaljka od 10 ml



(1) komplet za infuziju s iglom promjera 25 G

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon rekonstitucije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom razdoblja od najviše 6 mjeseci, ali ne nakon isteka roka valjanosti.

Datum kada je lijek izvađen iz hladnjaka: _____

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Beč
Austrija

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1837/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

ADZYNMA 500 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

ADZYNMA 500 IU prašak za otopinu za injekciju
rADAMTS13
i.v. primjena nakon rekonstitucije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE (1500 IU)

1. NAZIV LIJEKA

ADZYNMA 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rADAMTS13

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica sadrži 1500 IU rADAMTS13, približno 300 IU/ml nakon rekonstitucije s 5 ml otapala.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, L-histidin, manitol, saharoza, polisorbit 80 (E433) i voda za injekcije. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Sadržaj: 1 bočica s praškom, 1 bočica s otapalom (5 ml), 1 uređaj BAXJECT II Hi-Flow, 1 jednokratna štrcaljka od 20 ml, 1 komplet za infuziju (25 G), 2 alkoholne maramice

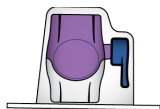
Materijali za rekonstituciju



(1) ADZYNMA 1500 IU jednodozna bočica



(1) bočica s 5 ml otapala za lijek ADZYNMA



(1) uređaj BAXJECT II Hi-Flow

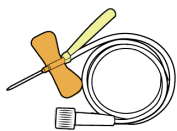
Pribor za primjenu



(2) alkoholne maramice



(1) štrcaljka od 20 ml



(1) komplet za infuziju s iglom promjera 25 G

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon rekonstitucije.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom razdoblja od najviše 6 mjeseci, ali ne nakon isteka roka valjanosti.

Datum kada je lijek izvađen iz hladnjaka: _____

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Beč
Austrija

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1837/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADZYNMA 1500 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

ADZYNMA 1500 IU prašak za otopinu za injekciju
rADAMTS13
i.v. primjena nakon rekonstitucije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (5 ml)

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za lijek ADZYNMA

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ADZYNMA 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju ADZYNMA 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju rADAMTS13

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ADZYNMA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek ADZYNMA
3. Kako primjenjivati lijek ADZYNMA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek ADZYNMA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za primjenu

1. Što je ADZYNMA i za što se koristi

ADZYNMA sadrži djelatnu tvar rADAMTS13, umjetno dobivenu kopiju prirodnog enzima (proteina) ADAMTS13. Ovaj enzim nedostaje u osoba s urođenom trombotičnom trombocitopeničnom purpurom (engl. *congenital thrombotic thrombocytopenic purpura*, cTTP).

Urođeni TTP je vrlo rijedak nasljedni poremećaj krvi kod kojeg se stvaraju krvni ugrušci u malim krvnim žilama u cijelom tijelu. Ti ugrušci mogu blokirati dotok krvi i kisika u organe u tijelu što dovodi do smanjenja broja trombocita (sastavnice koje pomažu u zgrušavanju krvi) u krvi na broj manji od uobičajenog.

Urođeni TTP izazvan je nedostatkom enzima ADAMTS13 u krvi. ADAMTS13 pomaže u sprječavanju nastanka krvnih ugrušaka tako što razgrađuje velike molekule koje se nazivaju von Willebrandov faktor (VWF). Kada su molekule VWF-a prevelike, one mogu uzrokovati opasne krvne ugruške. ADZYNMA se primjenjuje za nadomještanje razina enzima ADAMTS13 koji nedostaje. To pomaže u razgrađivanju tih velikih molekula u manje molekule, smanjujući vjerojatnost stvaranja krvnih ugrušaka i potencijalno sprječavajući niske razine trombocita u bolesnika s cTTP-om.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek ADZYNMA

Nemojte primjenjivati lijek ADZYNMA

- ako ste imali teške ili potencijalno po život opasne alergijske reakcije na rADAMTS13 ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek ADZYNMA.

Alergijske reakcije

Postoji rizik od reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa na lijek ADZYNMA. Liječnik Vas treba upoznati s ranim znakovima teških alergijskih reakcija kao što su:

- ubrzani otkucaji srca,
- stezanje u prsnoj koži,
- piskanje pri disanju i/ili iznenadan nastup otežanog disanja,
- nizak krvni tlak,
- koprivnjača, osip i svrbež kože,
- curenje nosa ili začepljenost nosa,
- crvene oči,
- kihanje,
- brzo oticanje pod kožom u područjima lica, grla, ruku i nogu,
- umor,
- mučnina,
- povraćanje,
- osjećaj poput utrnulosti, trnaca i bockanja,
- nemir,
- anafilaksija (teška alergijska reakcija koja može uzrokovati otežano gutanje i/ili disanje, crvenilo ili oticanje lica i/ili šaka).

Ako Vam se pojavi neki od ovih simptoma, liječnik će odlučiti hoće li prekinuti Vaše liječenje lijekom ADZYNMA te će Vam dati odgovarajuće lijekove za liječenje alergijske reakcije. Teški simptomi, uključujući otežano disanje i omaglicu, zahtijevaju hitno liječenje.

Inhibitori

Neutralizirajuća protutijela (nazvana inhibitori) mogu se razviti u nekih bolesnika koji primaju lijek ADZYNMA. Ti inhibitori mogu potencijalno prouzročiti da liječenje prestane pravilno djelovati. Obratite se svom liječniku ako mislite da lijek više ne djeluje.

Drugi lijekovi i ADZYNMA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Ne smijete primati lijek ADZYNMA tijekom trudnoće osim ako to liječnik nije posebno preporučio. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti možete li primjenjivati lijek ADZYNMA ako dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Omaglica i izrazita pospanost (pospanost) mogu se javiti nakon primjene lijeka ADZYNMA.

Vođenje evidencije

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije lijeka potrebno je jasno evidentirati.

ADZYNMA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

ADZYNMA sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 2,7 mg polisorbata 80 u jednoj bočici lijeka ADZYNMA 500 IU ili 1500 IU, što odgovara 0,216 mg/kg. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati lijek ADZYNMA

Liječenje lijekom ADZYNMA primat ćete pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s poremećajima krvi.

ADZYNMA se primjenjuje intravenskom (u venu) injekcijom. Dolazi u obliku praška koji će liječnik prije primjene otopiti (rekonstituirati) pomoću isporučenog otapala (tekućina koja može otopiti prašak).

Doza se izračunava na temelju Vaše tjelesne težine.

Primjena lijeka kod kuće

Vaš liječnik može razmotriti mogućnost da lijek ADZYNMA primjenjujete kod kuće ako dobro podnosite injekcije. Ako si možete sami primijeniti injekciju lijeka ADZYNMA (ili Vam je primijenio njegovatelj) nakon odgovarajuće obuke koju provode nadležni liječnik i/ili medicinska sestra, Vaš će liječnik nastaviti pratiti Vaš odgovor na liječenje. Ako primijetite bilo koju nuspojavu tijekom primjene lijeka kod kuće, morate odmah prekinuti s primjenom injekcije i potražiti pomoć zdravstvenog radnika.

Preporučena doza

Preventivna enzimsko nadomjesna terapija

Uobičajena doza je 40 IU po kilogramu tjelesne težine, primijenjena svaki drugi tjedan.

Vaš liječnik može promijeniti učestalost primjene na jednom tjedno ako primjena lijeka ADZYNMA svaki drugi tjedan ne djeluje za Vas.

Enzimsko nadomjesna terapija prema potrebi za iznenadne epizode TTP-a

Ako razvijete iznenadnu epizodu trombotične trombocitopenične purpure (TTP), preporučena doza lijeka ADZYNMA je kako slijedi:

- 40 IU/kg tjelesne težine 1. dan.
- 20 IU/kg tjelesne težine 2. dan.
- 15 IU/kg tjelesne težine počevši od 3. dana jednom dnevno do dva dana nakon povlačenja iznenadne epizode TTP-a.

Ako primijenite više lijeka ADZYNMA nego što ste trebali

Primjena previše ovog lijeka može dovesti do krvarenja.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek ADZYNMA

Ako ste propustili injekciju lijeka ADZYNMA, obavijestite liječnika što je prije moguće. Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek ADZYNMA

Obavijestite liječnika ako želite prekinuti liječenje lijekom ADZYNMA. Ako prekinete liječenje, simptomi Vaše bolesti mogu se pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Uz primjenu lijeka ADZYNMA prijavljene su sljedeće nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcija nosa i grla
- glavobolja
- osjećaj omaglice
- migrena
- proljev
- mučnina

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povećan broj trombocita (krvnih pločica) u krvi (trombocitoza)
- osjećaj pospanosti
- zatvor
- nadutost (nadimanje trbuha)
- slabost (opća slabost)
- osjećaj vrućine
- abnormalna aktivnost enzima ADAMTS13

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati lijek ADZYNMA**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Neotvorene bočice s praškom lijeka ADZYNMA mogu se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom razdoblja od najviše 6 mjeseci, ali ne nakon isteka roka valjanosti. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi, lijek ADZYNMA nemojte vratiti u hladnjak. Na kutiji zabilježite datum vađenja lijeka ADZYNMA iz hladnjaka.

Nakon rekonstitucije

Neiskorišteni rekonstituirani lijek bacite nakon 3 sata.

Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako primijetite da nije bistar i bezbojan.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ADZYNMA sadrži

- Djelatna tvar, rADAMTS13, je pročišćena rekombinantna ljudska „dezintegrin i metaloproteinaza s trombospondinskim motivima 13”. Jedna bočica s praškom sadrži 500 ili 1500 IU nominalne aktivnosti enzima rADAMTS13.
- Bočica s otapalom sadrži 5 ml vode za injekcije.
- Druge pomoćne tvari su natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, L-histidin, manitol, saharoza i polisorbat 80 (E433). Pogledajte dio 2. „ADZYNMA sadrži natrij” i „ADZYNMA sadrži polisorbat 80“.

Kako ADZYNMA izgleda i sadržaj pakiranja

Lijek ADZYNMA dolazi kao prašak i otapalo za otopinu za injekciju. Prašak je bijeli liofilizirani prašak. Otapalo je bistro i bezbojno.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu s praškom, jednu bočicu s otapalom, uređaj za rekonstituciju (BAXJECT II Hi-Flow), jednokratnu štrcaljku, jedan komplet za infuziju i dvije alkoholne maramice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Beč
Austrija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.
Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

7. Upute za primjenu

Ove upute za primjenu sadrže informacije o rekonstituciji i infundiranju lijeka ADZYNMA.

Ove upute za primjenu namijenjene su zdravstvenim radnicima i bolesnicima/njegovateljima koji će primjenjivati lijek ADZYNMA kod kuće nakon što su primili odgovarajuću obuku od zdravstvenog radnika.

Liječenje lijekom ADZYNMA treba propisati i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s poremećajima krvi.

Važno:

- **Isključivo za intravensku injekciju nakon rekonstitucije.**
- Tijekom cijelog postupka potrebno je primjenjivati aseptičnu tehniku.
- Provjerite rok valjanosti lijeka prije primjene.
- **Nemojte** primijeniti lijek ADZYNMA ako je istekao rok valjanosti.
- Ako je bolesniku potrebno više od jedne bočice lijeka ADZYNMA po injekciji, rekonstituirajte svaku bočicu prema uputama navedenima u dijelu „Rekonstitucija”.
- Prije primjene pregledajte ima li u rekonstituiranoj otopini lijeka ADZYNMA vidljivih čestica i je li došlo do promjene boje. Otopina treba biti bistra i bezbojna.
- **Nemojte** primijeniti lijek ako opazite čestice ili promjenu boje.
- Primijenite lijek ADZYNMA **unutar 3 sata** nakon rekonstitucije kada se čuva na sobnoj temperaturi.
- **Nemojte** primijeniti lijek ADZYNMA u istim cjevčicama ili spremniku istovremeno s drugim lijekovima za infuziju.

Rekonstitucija

1. Pripremite čistu, ravnu površinu i prikupite sve materijale koji će Vam trebati za rekonstituciju i primjenu (**slika A**).

Slika A



2. Pustite da bočica lijeka ADZYNMA i otapala postignu sobnu temperaturu prije primjene.
3. Temeljito operite i osušite ruke.

4. Uklonite plastične kapice s bočice lijeka ADZYNMA i otapala i stavite bočice na ravnu površinu (**slika B**).

Slika B



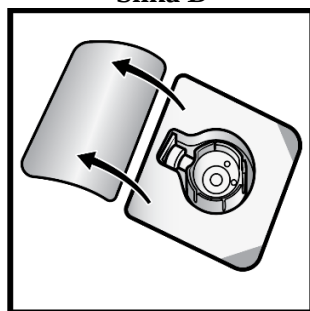
5. Gumene čepove obrišite alkoholnom maramicom i ostavite da se osuše prije uporabe. (**slika C**).

Slika C

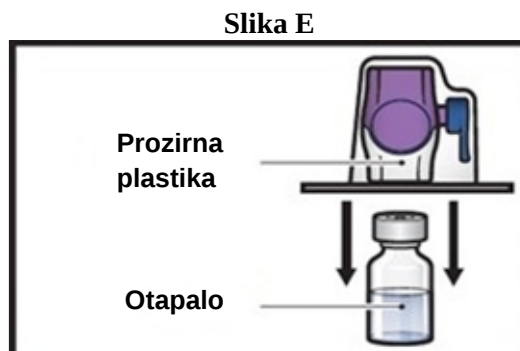


6. Otvorite pakiranje uređaja BAXJECT II Hi-Flow tako da odlijepite pokrov, a da pritom ne dirate unutrašnjost (**slika D**).
- **Nemojte** izvaditi uređaj BAXJECT II Hi-Flow iz pakiranja.
 - **Nemojte** dirati **prozirni plastični šiljak**.

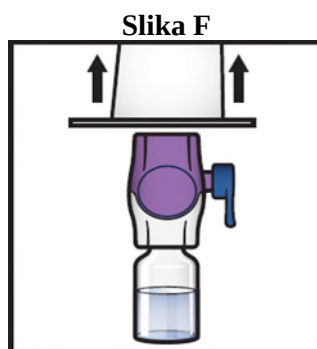
Slika D



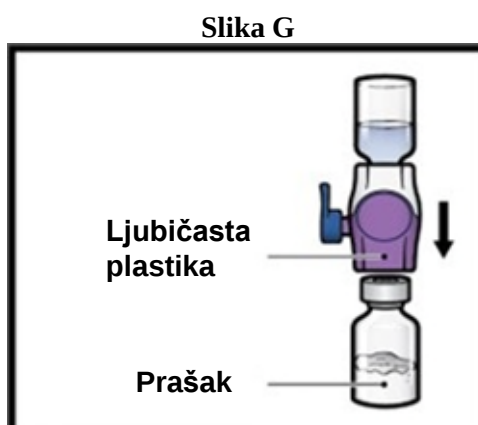
7. Okrenite pakiranje uređaja BAXJECT II Hi-Flow naopako i postavite ga povrh bočice s otapalom. Pritisnite ravno prema dolje tako da **prozirni plastični šiljak** probije čep bočice otapala (slika E).



8. Primite rub pakiranja uređaja BAXJECT II Hi-Flow i skinite pakiranje s uređaja (slika F).
- **Nemojte** ukloniti **plavi zatvarač** s uređaja BAXJECT II Hi-Flow.
 - **Nemojte** dirati izloženi **ljubičasti plastični šiljak**.



9. **Okrenite sustav naopako** tako da je **bočica s otapalom** sada na vrhu. Pritisnite uređaj BAXJECT II Hi-Flow ravno prema dolje sve dok **ljubičasti plastični šiljak** ne probije čep bočice s praškom lijeka ADZYNMA (slika G). Vakuum će uvući otapalo u bočicu s praškom lijeka ADZYNMA.
- Možete primijetiti neke mjehuriće ili pjenu – to je uobičajeno i ubrzo bi trebalo nestati.



10. **Nježno** vrtite povezane bočice i nastavite vrtjeti dok se prašak u potpunosti ne otopi (**slika H**).
- **Nemojte** tresti bočicu.

Slika H

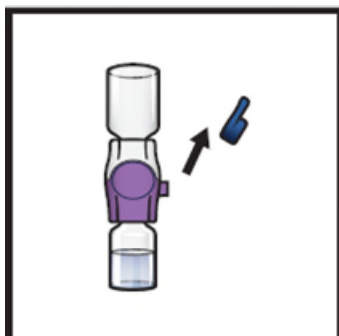


11. Prije primjene vizualno pregledajte ima li u rekonstituiranoj otopini vidljivih čestica.
- **Nemojte** primijeniti lijek ako opazite vidljive čestice ili promjenu boje.
12. Ako doza zahtijeva više od jedne bočice lijeka ADZYNMA, rekonstituirajte svaku bočicu slijedeći gore navedene korake.
- **Upotrijebite novi uređaj BAXJECT II Hi-Flow kako biste rekonstituirali svaku bočicu lijeka ADZYNMA s otapalom.**

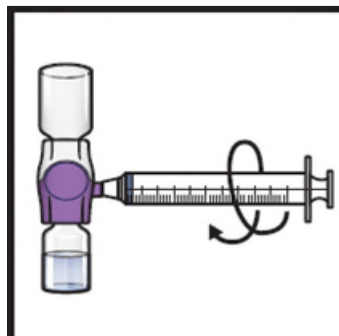
Primjena lijeka ADZYNMA

13. Skinite **plavi zatvarač** s uređaja BAXJECT II Hi-Flow (**slika I**). Pričvrstite *luer-lock* štrcaljku (**slika J**).
- **Nemojte** ubrizgati zrak u sustav.

Slika I

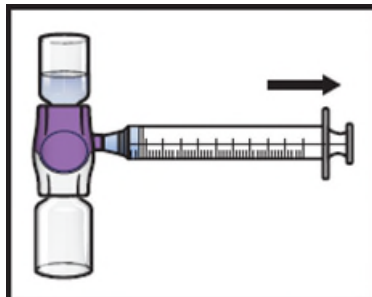


Slika J



14. **Preokrenite sustav** (bočica lijeka ADZYNMA sada je na vrhu). Uvucite **rekonstituiranu otopinu** u štrcaljku polagano izvlačeći klip (**slika K**).

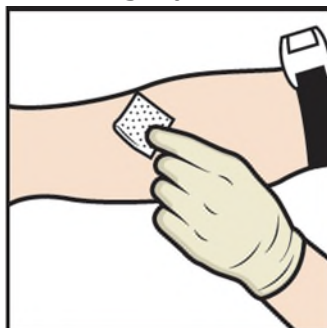
Slika K



15. Ako bolesnik treba primiti više od jedne bočice lijeka ADZYNMA, sadržaj više bočica može se uvući u istu štrcaljku. Ponovite ovaj postupak za sve rekonstituirane bočice lijeka ADZYNMA dok se ne postigne ukupan volumen za primjenu.

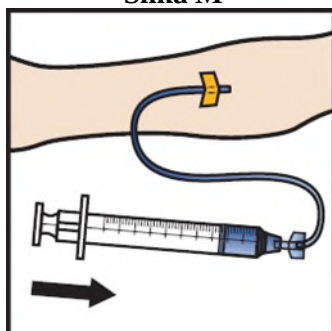
16. Odvojite štrcaljku i pričvrstite odgovarajuću iglu za injekciju ili komplet za infuziju.
17. Usmjerite iglu prema gore i laganim lupkanjem prstom po štrcaljki uklonite moguće mjehuriće zraka i zatim polako i pažljivo istisnite zrak iz štrcaljke i igle.
18. Postavite povescu i odabrano mjesto za primjenu injekcije očistite alkoholnom maramicom (**slika L**).

Slika L



19. Uvedite iglu u venu i skinite povescu.
20. **Polako** primijenite intravenski (u venu) rekonstituirani lijek ADZYNMA brzinom od **2 do 4 ml po minuti (slika M)**.
 - Za kontroliranje brzine primjene može se upotrijebiti injekcijska pumpa.

Slika M



21. Izvadite iglu iz vene i pritisnite mjesto primjene injekcije na nekoliko minuta.
 - **Nemojte** vraćati pokrov na iglu.

Čuvanje lijeka ADZYNMA

- Lijek ADZYNMA čuvajte u hladnjaku (2 °C – 8 °C) ili na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom razdoblja od najviše 6 mjeseci.
- Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi lijek ADZYNMA **nemojte** vraćati u hladnjak.
- Na kutiji **zabilježite** datum vađenja lijeka ADZYNMA iz hladnjaka.
- **Nemojte** zamrzavati.
- Čuvajte u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- **Nemojte** primjenjivati nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“.
- Lijek ADZYNMA primijenite **unutar 3 sata** nakon rekonstitucije. Bacite neiskorišteni rekonstituirani lijek ako ga ne primijenite unutar 3 sata nakon rekonstitucije.

Odlaganje lijeka ADZYNMA

- Bočice su namijenjene isključivo za **jednokratnu primjenu**.
- Iglu, štrcaljku i prazne bočice odložite u spremnik za odlaganje oštih predmeta otporan na probijanje.

- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.