

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADZYNMA 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ADZYNMA 1 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ADZYNMA 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 500 jednostek międzynarodowych (IU) aktywności rADAMTS13*, co zmierzono pod względem siły działania.

Po rekonstytucji w dostarczonych 5 ml rozpuszczalnika roztwór ma moc około 100 IU/ml.

ADZYNMA 1 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 1 500 IU aktywności rADAMTS13*, co zmierzono pod względem siły działania.

Po rekonstytucji w dostarczonych 5 ml rozpuszczalnika roztwór ma moc około 300 IU/ml.

* Produkt leczniczy ADZYNMA jest oczyszczonym biwariantnym ludzkim rekombinantem "dezintegryny i metaloproteiny z motywami trombospondyny 13" (rADAMTS13) ulegającym ekspresji w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) przy użyciu technologii rekombinacji DNA (mieszanina natywnego rADAMTS13 Q23 i wariantu rADAMTS13 R23 z kontrolowanym zakresem stosunku dwóch wariantów), określanej jako rADAMTS13.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały liofilizowany proszek.

Rozpuszczalnik jest przezroczystym i bezbarwnym roztworem.

Po rekonstytucji roztwór ma pH 6,7-7,3 i osmolalność nie niższą niż 240 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ADZYNMA jest produktem leczniczym do enzymatycznej terapii zastępczej (ang. ERT), wskazanym w leczeniu niedoboru ADAMTS13 u dzieci i pacjentów dorosłych z wrodzoną zakrzepową płamicą małopłytkową (cTTP).

Produkt leczniczy ADZYNMA może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym ADZYNMA należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi.

Dawkowanie

Profilaktyczna enzymatyczna terapia zastępcza

- 40 IU/kg masy ciała raz na dwa tygodnie.
- Częstotliwość profilaktycznego dawkowania można dostosować do 40 IU/kg masy ciała raz w tygodniu, w oparciu o odpowiedź kliniczną (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Enzymatyczna terapia zastępcza na żądanie (ang. on-demand) w przypadku ostrych epizodów TTP

W przypadku ostrego epizodu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) zalecana dawka produktu leczniczego ADZYNMA w leczeniu ostrych epizodów TTP jest następująca:

- 40 IU/kg masy ciała w dniu 1.
- 20 IU/kg masy ciała w dniu 2.
- 15 IU/kg masy ciała, począwszy od dnia 3., raz na dobę, przez dwa dni od ustąpienia ostrego zdarzenia (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego ADZYNMA u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Z uwagi na to, że rADAMTS13 jest rekombinowanym białkiem o dużej masie cząsteczkowej, nie jest wydalany przez nerki i nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Z uwagi na to, że rADAMTS13 jest rekombinowanym białkiem o dużej masie cząsteczkowej, jest usuwany na drodze katabolizmu (a nie metabolizmu w wątrobie) i nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Zalecany schemat dawkowania w oparciu o masę ciała u dzieci i młodzieży jest taki sam jak u dorosłych. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej u niemowląt o masie ciała < 10 kg może być większe prawdopodobieństwo, że będzie konieczne dostosowanie częstości dawkowania, z co dwa tygodnie do dawkowania raz w tygodniu (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Do podania dożylnego wyłącznie po rekonstytucji.

ADZYNMA 500 IU i ADZYNMA 1 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się z natężeniem przepływu od 2 do 4 ml na minutę.

Podawanie produktu leczniczego w warunkach domowych lub samodzielne

Podawanie produktu leczniczego w warunkach domowych lub samodzielne pod nadzorem fachowego personelu medycznego można rozważyć u pacjentów, którzy dobrze tolerują wstrzyknięcia. Decyzję o podawaniu u pacjenta produktu leczniczego w warunkach domowych lub samodzielnym podawaniu należy podjąć po zapoznaniu się z oceną i zaleceniami lekarza prowadzącego. Lekarz prowadzący i (lub) pielęgniarz powinni przeprowadzić odpowiednie szkolenie pacjenta i (lub) opiekuna przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego w warunkach domowych lub podawania samodzielnego. Dawka i szybkość podawania powinny pozostać w warunkach domowych niezmiennie i nie można ich zmieniać bez konsultacji z lekarzem prowadzącym. Jeżeli podczas podawania produktu leczniczego w domu u pacjenta wystąpią wczesne objawy nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać podawanie i rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.4). Kolejne wstrzyknięcia należy wykonać w warunkach klinicznych. Lekarz prowadzący powinien ściśle monitorować leczenie.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Zagrażająca życiu nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości

Może wystąpić nadwrażliwość typu alergicznego, w tym reakcje anafilaktyczne. Należy poinformować pacjentów o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, w tym między innymi tachykardii, ucisku w klatce piersiowej, świszczącym oddechu i (lub) ostrej niewydolności oddechowej, niedociśnieniu, pokrzywce uogólnionej, świądzie, nieżycie nosa i spojówek, obrzęku naczynioruchowym, letargu, nudnościach, wymiotach, parestezjach, niepokoju i mogących prowadzić do wstrząsu anafilaktycznego. W przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkich reakcji alergicznych należy natychmiast przerwać podawanie tego produktu leczniczego i zapewnić odpowiednie leczenie wspomagające.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje potencjał wystąpienia immunogenności. Po leczeniu produktem leczniczym ADZYNMA u pacjentów mogą wytworzyć się przeciwciała przeciwko rADAMTS13, co może potencjalnie skutkować zmniejszoną odpowiedzią na rADAMTS13 (patrz punkt 5.1). Jeżeli podejrzewa się obecność przeciwciał i brak jest skuteczności, należy rozważyć inne strategie terapeutyczne.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego ADZYNMA u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Stosowanie produktu ADZYNMA w czasie ciąży można rozważyć wyłącznie po dokładnej indywidualnej analizie korzyści i ryzyka przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego przed leczeniem i w jego trakcie.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania rADAMTS13 do mleka ludzkiego i do mleka zwierząt, jednak jest mało prawdopodobne, aby przenikała do mleka ludzkiego ze względu na dużą masę cząsteczkową. Podejmując decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu podawania produktu ADZYNMA, należy wziąć pod uwagę znaczenie tego produktu leczniczego dla matki.

Płodność

Brakuje danych dotyczących wpływu rADAMTS13 na płodność u mężczyzn i kobiet. Dane uzyskane na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rekombinowany ADAMTS13 może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu produktu leczniczego ADZYNMA mogą wystąpić zawroty głowy i senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych były ból głowy (31,5%), biegunka (17,8%), zawroty głowy (16,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15,1%), nudności (13,7%) i migrena (11%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane produktu leczniczego (ADRs ang. adverse drug reactions) wymieniono w Tabeli 1.

Poniżej znajduje się lista działań niepożądanych uwzględniająca klasyfikację układów i narządów według MedDRA oraz częstość występowania. Częstość występowania definiuje się następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej klasy układów i narządów (ang. System Organ Class, SOC) działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej częstości. W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącego stopnia ciężkości.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych produktem leczniczym ADZYNMA

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA (SOC)	Działanie niepożądane według preferowanego terminu (PT)	Kategoria częstości występowania według zagadnienia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nadpłytkowość	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Bardzo często
	Migrena	Bardzo często
	Senność	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Zaparcia	Często
	Wzdęcia	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często
	Uczucie gorąca	Często
Badania diagnostyczne	Aktywność ADAMTS13 nieprawidłowa	Często

Dzieci i młodzież

Dane z kontrolowanych badań produktu ADZYNMA u dzieci i młodzieży są ograniczone. Ocena bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży opiera się na danych dotyczących bezpieczeństwa z jednego badania klinicznego fazy 3, porównującego produkt leczniczy ADZYNMA z terapiami opartymi na osoczu (świeżo mrożone osocze [FFP], pula osocza traktowanego rozpuszczalnikiem/detergentem [S/D] lub koncentraty czynnika VIII zawierające czynnik von Willebranda [FVIII-VWF], zgodnie z przydziałem dokonany przez badacza) i jednego badania fazy 3b. Do badań włączono – w liczbie 20 i 1 odpowiednio do kohort leczenia profilaktycznego i kohort leczenia na żądanie – dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat. Ogólnie profil bezpieczeństwa u tych dzieci i młodzieży był podobny do profilu obserwowanego w populacji osób dorosłych.

Jeden noworodek w wieku 36 godzin był leczony produktem leczniczym ADZYNMA w ramach eksperymentalnego leczenia ze wskazań humanitarnych i po 2 latach leczenia profilaktycznego nie zgłoszono żadnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa ani immunogenności.

Zakłada się, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano pojedyncze dawki do 160 IU/kg, a ich profil bezpieczeństwa był zasadniczo zgodny z wynikami badań klinicznych u pacjentów z cTTP.

W przypadku przedawkowania, biorąc pod uwagę działanie farmakologiczne rADAMTS13, istnieje możliwość wystąpienia podwyższonego ryzyka krwawienia (patrz punkt 5.1).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, enzymy, kod ATC: B01AD13

Mechanizm działania

rADAMTS13 jest uzyskaną na drodze rekombinacji postacią endogennego ADAMTS13. ADAMTS13 to metaloproteinaza cynkowa osocza, która reguluje aktywność czynnika von Willebranda (VWF) poprzez rozszczepianie dużych i bardzo dużych multimerów VWF na mniejsze jednostki, zmniejszając w ten sposób właściwości VWF w zakresie wiązania płytek krwi i jego skłonność do tworzenia mikrozakrzepów. Oczekuje się, że rADAMTS13 zmniejszy lub wyeliminuje samoistne powstawanie mikrozakrzepów VWF-płytki krwi, które prowadzi do zużycia płytek krwi i trombocytopenii u pacjentów z cTTP.

Działanie farmakodynamiczne

Immunogenność

W bardzo wielu przypadkach wykryto przeciwciała przeciwlekowe (ADA). Nie odnotowano żadnych dowodów na wpływ przeciwciał ADA na farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, jednakże dane są w dalszym ciągu ograniczone (patrz punkt 4.4).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo oceniano w dwóch trwających badaniach (badanie 281102 i badanie 3002).

Badanie 281102

Produkt leczniczy ADZYNMA badano w globalnym badaniu fazy 3, prospektywnym, randomizowanym, kontrolowanym, otwartym, wieloośrodkowym, złożonym z dwóch okresów leczenia w układzie naprzemiennym, po którym następuje okres kontynuacji w jednej z grup (badanie 281102), oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia profilaktycznego oraz na żądanie ERT, analizującym produkt leczniczy ADZYNMA w porównaniu do terapii opartych na osoczu, u pacjentów z ciężką postacią cTTP (aktywność ADAMTS13 < 10%).

Profilaktyczna enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z cTTP

Skuteczność produktu leczniczego ADZYNMA w profilaktycznym leczeniu pacjentów z cTTP oceniano u 46 pacjentów w kohorcie leczenia profilaktycznego, których przydzielono losowo do grupy otrzymującej 6-miesięczne leczenie profilaktyczne albo 40 IU/kg ($\pm$ 4 IU/kg) produktu leczniczego ADZYNMA albo terapiami opartymi na osoczu (okres 1) raz w tygodniu (dla pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni terapiami opartymi na osoczu raz w tygodniu przed przystąpieniem do badania) lub co drugi tydzień, z późniejszym przejściem do drugiego typu leczenia na 6 miesięcy (okres 2). Po okresach 1. i 2. wszyscy pacjenci rozpoczęli 6-miesięczny okres leczenia produktem leczniczym ADZYNMA w jednej grupie (okres 3.). Początkowo leczenie profilaktyczne z użyciem

produktu leczniczego ADZYNMA było stosowane co drugi tydzień u 35 (76,1%) pacjentów i raz w tygodniu u 9 (19,6%) pacjentów.

Średni wiek (SD) wynosił 30,5 (16,0) lat (zakres: od 3 do 58 lat). Spośród 46 pacjentów 4 (8,7%) było w wieku < 6 lat, 4 (8,7%) było w wieku ≥ 6 do < 12 lat, 4 (8,7%) było w wieku ≥ 12 do < 18 lat i 34 (73,9%) było w wieku ≥ 18 lat. Średnia masa ciała (SD) wyniosła 65,9 kg (21,8) (zakres: od 18,5 do 102,4 kg), a większość pacjentów była rasy białej (65,2%) i płci żeńskiej (58,7%), w tym 74,1% było w wieku rozrodczym.

Przed przystąpieniem do badania większość (69,6%) pacjentów otrzymywała leczenie FFP, 21,7% otrzymywało osocze traktowane rozpuszczalnikami/detergentem (S/D), a 6,5% otrzymywało koncentrat FVIII-VWF.

Skuteczność leczenia profilaktycznego produktem leczniczym ADZYNMA u pacjentów z cTTP oceniano na podstawie częstości występowania ostrych zdarzeń TTP (zdefiniowanych jako spadek liczby płytek krwi $\geq 50\%$ wartości wyjściowej lub liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$) i podwyższenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej [LDH] [$> 2 \times$ wartość wyjściowa lub $> 2 \times$ górna granica normy (GGN, ang ULN)], podostrych zdarzeń TTP (zdefiniowanych jako zdarzenie małopłytkowości lub zdarzenie niedokrwistości hemolitycznej mikroangiopatycznej; oraz objawów przedmiotowych i podmiotowych swoistych dla narządów, w tym między innymi zdarzenia związane z zaburzeniami pracy nerek, objawy neurologiczne, gorączka, zmęczenie/apatia i (lub) ból brzucha) oraz objawów TTP (takich jak trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna mikroangiopatyczna, objawy neurologiczne, zaburzenia pracy nerek i ból brzucha); jak również częstości stosowania dawek uzupełniających podawanych w związku z podostrymi zdarzeniami TTP (patrz Tabela 2).

Tabela 2: Wyniki skuteczności dla kohorty profilaktycznej u pacjentów z cTTP (okresy 1 i 2)

	ADZYNMA N=45	Terapie oparte na osoczu N=46
Ostre zdarzenia TTP		
Liczba uczestników, u których wystąpiło zdarzenie (liczba zdarzeń)	0 (0)	1 (1)
Podostre zdarzenia TTP		
Liczba uczestników, u których wystąpiło zdarzenie (liczba zdarzeń)	1 (1)	6 (7)
Liczba uczestników otrzymujących dodatkową dawkę w wyniku zdarzenia podostrego	0	4
Liczba dodatkowych dawek podanych w wyniku zdarzenia podostrego	0	9
Objawy TTP		
Zdarzenia związane z trombocytopenią ^a		
Liczba uczestników, u których wystąpiło zdarzenie (liczba zdarzeń)	13 (49)	23 (91)
Oparty na modelu wskaźnik zdarzeń w ujęciu rocznym, ^b LSM (SE)	0,92 (0,262)	1,72 (0,457)

Zdarzenia niedokrwistości hemolitycznej mikroangiopatycznej ^c Liczba uczestników, u których wystąpiło zdarzenie (liczba zdarzeń) Oparty na modelu wskaźnik zdarzeń w ujęciu rocznym, ^b LSM (SE)	8 (23) 0,37 (0,136)	12 (32) 0,59 (0,194)
Zdarzenia związane z objawami neurologicznymi ^d Liczba uczestników, u których wystąpiło zdarzenie (liczba zdarzeń) Oparty na modelu wskaźnik zdarzeń w ujęciu rocznym, ^b LSM (SE)	4 (18) 0,13 (0,068)	7 (29) 0,23 (0,109)
Zdarzenia dot. zaburzeń pracy nerek ^e Liczba uczestników, u których wystąpiło zdarzenie (liczba zdarzeń) Oparty na modelu wskaźnik zdarzeń w ujęciu rocznym, ^b LSM (SE)	5 (11) 0,17 (0,090)	2 (5) 0,08 (0,052)
Zdarzenia związane z bólem brzucha Liczba uczestników, u których wystąpiło zdarzenie (liczba zdarzeń) Oparty na modelu wskaźnik zdarzeń w ujęciu rocznym, ^b LSM (SE)	2 (4) 0,09 (0,055)	6 (8) 0,17 (0,086)

LSM = średnia metodą najmniejszych kwadratów; SE = błąd standardowy; TTP = zakrzepowa plamica małopłytkowa.

^a Spadek liczby płytek krwi o $\geq 25\%$ wartości wyjściowej lub liczba płytek krwi $< 150 \times 10^9/l$.

^b Na podstawie ujemnego modelu dwumianowego.

^c Podwyższenie poziomu LDH $> 1,5 \times$ wartość wyjściowa lub $> 1,5 \times$ GGN.

^d Zaburzenia układu nerwowego (np. ból głowy, dezorientacja, problemy z pamięcią, drażliwość, parestezje, dyzartria, dysfonia, zaburzenia widzenia, ogniskowe lub ogólne objawy motoryczne, w tym drgawki).

^e Podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy $> 1,5 \times$ wartości wyjściowej.

Ogólne wyniki skuteczności produktu leczniczego ADZYNMA były spójne w całym badaniu, łącznie z okresem 3 i pomiędzy poszczególnymi grupami wiekowymi.

Enzymatyczna terapia zastępcza na żądanie w przypadku ostrych epizodów TTP

Skuteczność enzymatycznej terapii zastępczej na żądanie w przypadku ostrych epizodów TTP oceniano na podstawie odsetka ostrych zdarzeń TTP odpowiadających na leczenie ADZYNMA zarówno w kohorcie leczenia profilaktycznego, jak i „na żądanie” przez cały czas trwania badania.

Ostre zdarzenie TTP odpowiadające na leczenie ADZYNMA zdefiniowano jako ustępujące zdarzenie TTP, gdy liczba płytek krwi wynosiła $\geq 150 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi mieściła się w zakresie 25% wartości wyjściowej, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej, a LDH $\leq 1,5 \times$ wartości wyjściowej lub $\leq 1,5 \times$ GGN, bez konieczności użycia innego środka zawierającego ADAMTS13.

Kohorta „na żądanie” obejmowała 5 dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) i 1 pacjenta pediatrycznego (< 6 lat). U pacjentów włączonych do tej kohorty wystąpiło łącznie 7 ostrych zdarzeń TTP. Spośród tych 6 pacjentów, 2 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej leczenie „na żądanie” produktem leczniczym ADZYNMA, a 4 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej terapię opartą na osoczu. Wszystkie 7 ostrych zdarzeń TTP ustąpiło po leczeniu produktem leczniczym ADZYNMA lub terapiami opartymi na osoczu w ciągu 5 dni.

Większość pacjentów (66,7%) stanowili mężczyźni rasy białej (50%), z medianą (min., maks.) wieku 20 (5, 36) lat, średnią (SD) masą ciała 56,4 (18,6) kg i medianą (min., maks.) masy ciała 64,3 (23,0, 74,0) kg.

Badanie 3002 (badanie kontynuacyjne)

Pacjenci, którzy ukończyli badanie fazy 3 (badanie 281102) kwalifikowali się do wzięcia udziału w badaniu kontynuacyjnym (badanie 3002). Kohorta otrzymująca leczenie profilaktyczne obejmowała 65 pacjentów, spośród których 40 przeszło z badania 281102, a 25 było pacjentami nieleczonymi wcześniej. Spośród 40 pacjentów, którzy podlegali przeniesieniu leczenia, 7 (17,5%) było w wieku od ≥ 12 do < 18 lat i 33 (82,5%) było w wieku ≥ 18 lat. Spośród 25 wcześniej nieleczonych pacjentów 3 (12%) było w wieku < 6 lat, 3 (12%) było w wieku ≥ 6 do < 12 lat, 3 (12%) było w wieku ≥ 12 do < 18 lat i 16 (64%) było w wieku ≥ 18 lat. Kohorta leczenia na żądanie obejmowała 1 pacjenta w wieku od ≥ 6 do < 12 lat. Wszyscy pacjenci byli leczeni produktem leczniczym ADZYNMA. Średni i maksymalny czas trwania leczenia profilaktycznego wynosił odpowiednio 0,98 roku i 2,17 roku. Częstość występowania ostrych i podostrych zdarzeń TPP oraz objawów TPP była zgodna z wynikami badania 281102.

Dzieci i młodzież

Ogólnie skuteczność w przypadku dzieci i młodzieży była podobna do skuteczności obserwowanej w populacji osób dorosłych.

Wyjątkowe okoliczności

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Profil farmakokinetyczny (PK) produktu leczniczego ADZYNMA określono na podstawie analizy danych dotyczących aktywności w badaniu klinicznym ADAMTS13.

Po dożylnym podaniu pojedynczej dawki produktu ADZYNMA w dawkach 5 IU/kg, 20 IU/kg i 40 IU/kg dorosłym i młodzieży obserwowano zależne od dawki podwyższenie indywidualnej aktywności ADAMTS13, osiągające maksimum około 1 godziny po podaniu albo wcześniej. Przy dawce klinicznej 40 IU/kg średni (SD) okres półtrwania i średni czas przebywania (MRT) u dorosłych i młodzieży wynosiły odpowiednio 47,8 (13,7) godzin i 63,8 (16,0) godzin.

Populacyjne parametry PK aktywności ADAMTS13 po podaniu dożylnym produktu leczniczego ADZYNMA w dawce 40 IU/kg dorosłym, młodzieży i młodszym dzieciom opisano w Tabeli 3.

Tabela 3: Parametry farmakokinetyczne aktywności ADAMTS13 po podaniu dożylnym produktu leczniczego ADZYNMA pacjentom z cTTP

Parametr (jednostka)	Średnia (SD) Min.; Maks. (N=83)
C_{max} (IU/ml)	1,13 (0,29) 0,72; 2,29
AUC (IU*godz./ml)	72,8 (37,4) 38,7; 274

Czas utrzymywania się aktywności ADAMTS13 powyżej 10% (dni)	8,85 (2,45) 4,51; 14,0
---	---------------------------

AUC = obszar pod krzywą aktywności ADAMTS13 w funkcji czasu; $C_{\max}$ = maksymalna aktywność ADAMTS13.

Uwaga: Aktywność 1 IU/ml ADAMTS13 odpowiada 100% średniej normalnej aktywności.

Po podaniu dożylnym leku ADZYNMA w dawce 40 IU/kg uzyskano w przybliżeniu więcej niż 5-krotnie wyższe ekspozycje aktywności ADAMTS13 ($C_{\max}$, AUC i czas utrzymywania się aktywności ADAMTS13 powyżej 10%) i mniejszą zmienność w porównaniu z terapiami opartymi na osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć, rasa i inne czynniki wewnętrzne

Oprócz schematu dawkowania opartego na masie ciała, nie zidentyfikowano żadnych czynników wewnętrznych, takich jak wiek, płeć, rasa, wyjściowy szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) i wyjściowa bilirubina jako współzmiennne wpływające na PK ADAMTS13.

Charakterystyka PK aktywności ADAMTS13 (MRT, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym [V_{ss}] i klirens [CL]) były podobne we wszystkich grupach wiekowych pacjentów z cTTP. Dawkowanie produktu leczniczego ADZYNMA w oparciu o masę ciała zapewnia podobne parametry PK aktywności ADAMTS13 ($C_{\max}$ i średnia aktywność ADAMTS13 [C_{ave}]) w różnych grupach wiekowych, w tym u dzieci i młodzieży w wieku < 12 lat.

U niemowląt o masie ciała < 10 kg mediana czasu trwania aktywności powyżej 10% ADAMTS13 była krótsza (około 5-6 dni) w porównaniu z dorosłymi (około 10 dni).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu pojedynczej dawki, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, miejscowej tolerancji i immunogenności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań oceniających potencjał mutageny i rakotwórczy rADAMTS13.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Sodu chlorek
Wapnia chlorek dwuwodny
L-histydyna
Mannitol
Sacharoza
Polisorbat 80 (E433)

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Po rekonstytucji

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu przez 6 godzin w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że sposób otwarcia/rekonstytucji/rozcieńczenia wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy ADZYNMA w postaci liofilizowanej może być przechowywany w temperaturze pokojowej do 30°C przez okres do 6 miesięcy, o ile nie przekracza to terminu ważności.

Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej nie należy ponownie przechowywać produktu leczniczego ADZYNMA w lodówce.

Zapisać na pudełku datę wyjęcia produktu leczniczego ADZYNMA z lodówki.

Po rekonstytucji

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

ADZYNMA 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każde opakowanie zawiera:

- proszek w fiolce (szkło typu I) z korkiem z gumy butylowej
- 5 ml rozpuszczalnika w fiolce (szkło typu I) z korkiem z gumy butylowej
- jedno urządzenie do rekonstytucji (BAXJECT II Hi-Flow)
- jedną strzykawkę jednorazową o pojemności 10 ml
- jeden zestaw infuzyjny z igłą 25G
- dwa waciki nasączone alkoholem

ADZYNMA 1 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każde opakowanie zawiera:

- proszek w fiolce (szkło typu I) z korkiem z gumy butylowej

- 5 ml rozpuszczalnika w fiolce (szkło typu I) z korkiem z gumy butylowej
- jedno urządzenie do rekonstytucji (BAXJECT II Hi-Flow)
- jedną strzykawkę jednorazową o pojemności 20 ml
- jeden zestaw infuzyjny z igłą 25G
- dwa waciki nasączone alkoholem

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy ADZYNMA należy podawać dożylnie po rekonstytucji proszku w dołączonej wodzie do wstrzykiwań.

Instrukcje ogólne

- Obliczyć podaną dawkę i objętość na podstawie masy ciała pacjenta.
- Podczas całego zabiegu należy stosować technikę aseptyczną.
- Przed użyciem sprawdzić termin ważności produktu leczniczego.
- Nie stosować produktu leczniczego ADZYNMA po upływie terminu ważności.
- Jeśli pacjent potrzebuje więcej niż jednej fiolki produktu leczniczego ADZYNMA na wstrzyknięcie, należy poddać każdą fiolkę rekonstytucji zgodnie z instrukcją podaną w punkcie „Rekonstytucja”. Należy pamiętać, że urządzenie BAXJECT II Hi-Flow jest przeznaczone do stosowania wyłącznie z pojedynczą fiolką produktu leczniczego ADZYNMA i wodą do wstrzykiwań, dlatego też do rekonstytucji i pobrania drugiej fiolki do strzykawki wymagane jest drugie urządzenie BAXJECT II Hi-Flow.
- Produkty lecznicze podawane pozajelitowo należy przed podaniem obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień, jeśli pozwala na to roztwór i opakowanie. Roztwór produktu leczniczego ADZYNMA po rekonstytucji powinien być przezroczysty i bezbarwny.
- Nie podawać w przypadku zaobserwowania cząstek stałych lub przebarwień.
- Podawać produkt leczniczy ADZYNMA w ciągu 3 godzin po rekonstytucji, jeśli jest przechowywany w temperaturze pokojowej.
- Nie podawać produktu leczniczego ADZYNMA przez tę samą rurkę lub pojemnik jednocześnie z innymi produktami leczniczymi do infuzji.

Rekonstytucja

1. Przygotować czystą, płaską powierzchnię i zebrać wszystkie materiały potrzebne do rekonstytucji i podania (**Rysunek A**).

Rysunek A



2. Przed użyciem odczekać, aż fiolki z produktem leczniczym ADZYNMA i rozpuszczalnikiem osiągną temperaturę pokojową.
3. Starannie umyć i wysuszyć ręce.

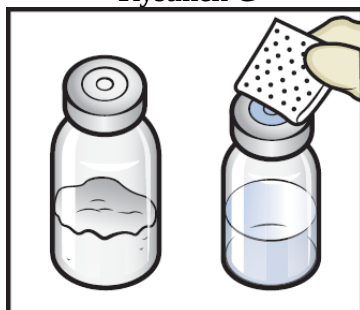
4. Zdjąć korki z tworzywa sztucznego z fiolek z produktem leczniczym ADZYNMA i rozpuszczalnikiem i umieścić fiołki na płaskiej powierzchni (**Rysunek B**).

Rysunek B



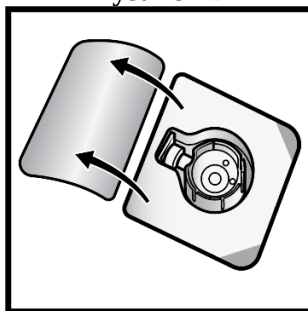
5. Przed użyciem przetrzeć gumowe korki wacikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia (**Rysunek C**).

Rysunek C

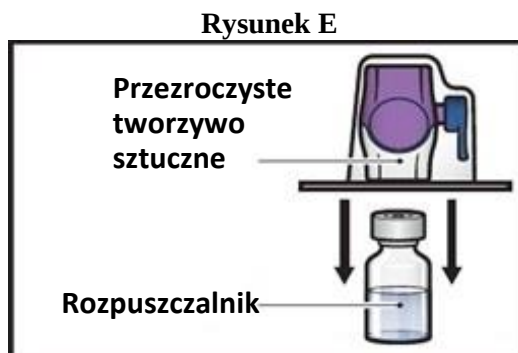


6. Otworzyć opakowanie urządzenia BAXJECT II Hi-Flow poprzez oderwanie wieczka, bez dotykania wnętrza (**Rysunek D**).
- **Nie** wyjmować urządzenia BAXJECT II Hi-Flow z opakowania.
 - **Nie** dotykać **przezroczystego kolca z tworzywa sztucznego**.

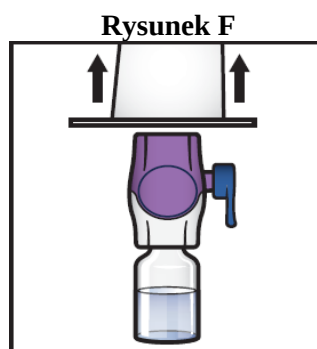
Rysunek D



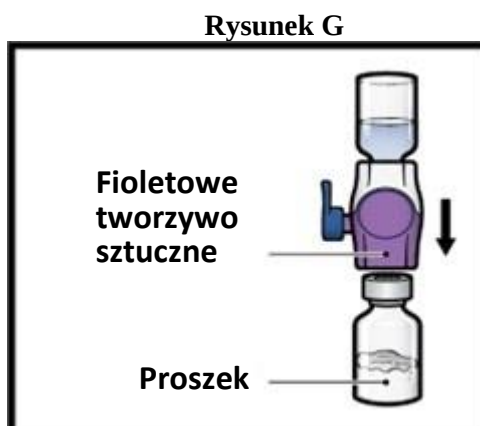
7. Odwrócić opakowanie z urządzeniem BAXJECT II Hi-Flow do góry dnem i umieścić je nad fiolką z rozpuszczalnikiem. Naciskać prosto w dół, aż **przezroczyste kołeczko z tworzywa sztucznego** przebijie się przez korek **fiolki z rozpuszczalnikiem** (Rysunek E).



8. Chwycić opakowanie urządzenia BAXJECT II Hi-Flow za jego krawędź i ściągnąć opakowanie z urządzenia (**Rysunek F**).
- **Nie** zdejmować **niebieskiego korka** z urządzenia BAXJECT II Hi-Flow.
 - **Nie** dotykać odsłoniętego **fioletowego kolca z tworzywa sztucznego**.

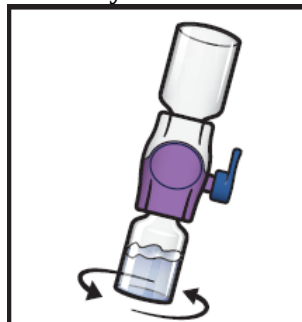


9. **Odwrócić system** tak, aby **fiolka z rozpuszczalnikiem** znalazła się teraz na górze. Dociskać urządzenie BAXJECT II Hi-Flow prosto w dół, do momentu gdy **fioletowy kołeczko z tworzywa sztucznego** przebijie korek **fiolki z proszkiem ADZYNMA** (**Rysunek G**). Podciśnięcie wciągnie rozpuszczalnik do **fiolki z proszkiem ADZYNMA**.
- Mogą być widoczne pęcherzyki powietrza lub piana – jest to normalne i powinno wkrótce zniknąć.



10. **Delikatnie** i nieprzerwanym ruchem obrócić połączone fiolki aż do całkowitego rozpuszczenia proszku (**Rysunek H**).
- **Nie** wstrząsać fiolką.

Rysunek H

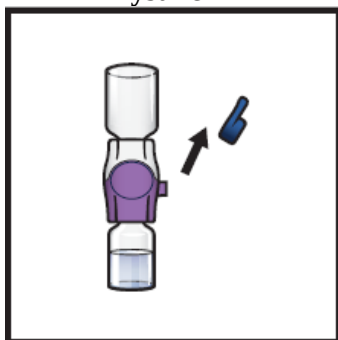


11. Przed podaniem sprawdzić wzrokowo sporządzony roztwór pod kątem obecności cząstek stałych.
- **Nie** stosować produktu w przypadku zaobserwowania cząstek stałych lub przebarwień.
12. Jeśli dawka wymaga więcej niż jednej fiolki produktu leczniczego ADZYNMA, należy poddać każdą fiolkę rekonstytucji, wykonując powyższe czynności.
- **Użyć innego urządzenia BAXJECT II Hi-Flow do rekonstytucji każdej fiolki produktu leczniczego ADZYNMA i rozpuszczalnika.**

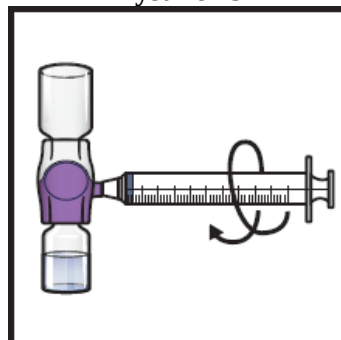
Instrukcje dotyczące podawania

13. Zdjąć **niebieski korek** z urządzenia BAXJECT II Hi-Flow (**Rysunek I**). Zamocować strzykawkę ze złączem Luer-lock (**Rysunek J**).
- **Nie** wstrzykiwać powietrza do systemu.

Rysunek I

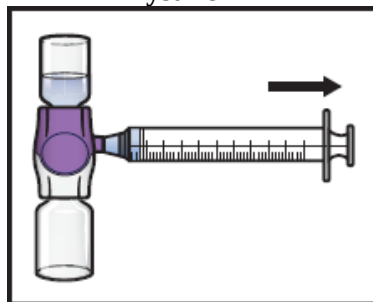


Rysunek J



14. **Odwrócić system do góry dnem** (fiolka produktu leczniczego ADZYNMA jest teraz na górze). Wprowadzić **roztwór po rekonstytucji** do strzykawki, powoli odciągając tłok (**Rysunek K**).

Rysunek K

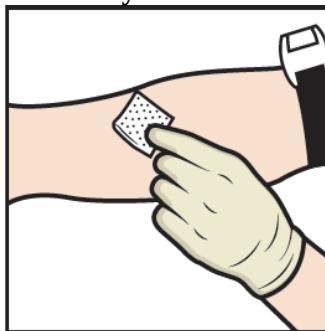


15. Jeśli pacjent ma otrzymać więcej niż jedną fiolkę produktu leczniczego ADZYNMA, zawartość wielu fiolek można pobrać do tej samej strzykawki. Powtarzać ten proces dla wszystkich fiolek

produktu leczniczego ADZYNMA po rekonstytucji, aż do osiągnięcia całkowitej objętości do podania.

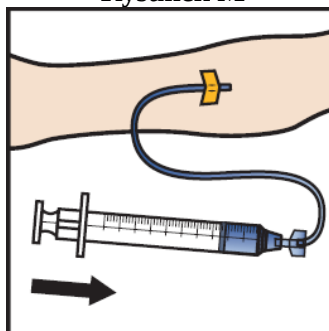
16. Odłączyć strzykawkę i podłączyć odpowiednią igłę do wstrzykiwań lub zestaw infuzyjny.
17. Skierować igłę do góry i usunąć wszelkie pęcherzyki powietrza, delikatnie opukując strzykawkę palcem oraz powoli i ostrożnie wytłaczając powietrze ze strzykawki i igły.
18. Założyć opaskę uciskową i oczyścić wybrane miejsce wkłucia wacikiem z alkoholem (**Rysunek L**).

Rysunek L



19. Wprowadzić igłę do żyły i zdjąć opaskę uciskową.
20. Prowadzić infuzję produktu leczniczego ADZYNMA **powoli**, z szybkością **2 do 4 ml na minutę (Rysunek M)**.
 - Można zastosować pompę strzykawkową, do kontrolowania szybkości podawania.

Rysunek M



21. Wyjąć igłę z żyły i uciskać miejsce wstrzyknięcia przez kilka minut.
 - **Nie** zakładać ponownie osłonki na igłę.
22. Umieścić igłę, strzykawkę i puste fiolki w odpornym na przekłucie pojemniku na ostre przedmioty.
 - **Nie** wyrzucać strzykawek ani igieł z odpadami domowymi.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1837/001

EU/1/24/1837/002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 sierpnia 2024 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I
STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO
OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU
DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO
OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W
WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna, Austria

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Zanim możliwe będzie podawanie produktu leczniczego ADZYNMA w warunkach domowych / samodzielne podawanie, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format materiałów edukacyjnych dotyczących stosowania produktu leczniczego ADZYNMA w warunkach domowych / samodzielnego podawania. Obejmuje to rodzaj nośnika, za pośrednictwem którego będą dostarczane, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty związane z programem.

Zadaniem materiałów edukacyjnych dotyczących stosowania produktu jest przekazanie wskazówek na temat postępowania w związku z ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas stosowania produktu w warunkach domowych / samodzielnego podawania.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, aby w każdym z państw członkowskich, w których produkt leczniczy ADZYNMA został wprowadzony do obrotu, wszyscy członkowie fachowego personelu medycznego, którzy mogą przepisywać produkt leczniczy ADZYNMA, oraz pacjenci/opiekunowie, którzy będą go używać, mieli zapewniony dostęp do następujących materiałów edukacyjnych lub otrzymali te materiały:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy
- Zestaw informacji dla pacjentów

Materiały edukacyjne dla lekarzy:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego
- Przewodnik dla fachowego personelu medycznego dotyczący reakcji nadwrażliwości podczas stosowania produktu leczniczego ADZYNMA w warunkach domowych / samodzielnego podawania
- Karta ostrzegawcza dla pacjenta/opiekuna dotycząca reakcji nadwrażliwości podczas stosowania produktu leczniczego ADZYNMA w warunkach domowych / samodzielnego podawania
- **Przewodnik dla fachowego personelu medycznego:**
 - Fachowy personel medyczny otrzyma informacje na temat ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości związanych ze stosowaniem produktu leczniczego ADZYNMA.
 - Prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy uwzględnić podczas oceny pod kątem możliwości stosowania produktu w domu / samodzielnego podawania.
 - Fachowy personel medyczny powinien poinformować pacjenta o oznakach i objawach reakcji nadwrażliwości, a także o krokach, jakie należy podjąć, gdy dojdzie do jej wystąpienia.
 - Fachowy personel medyczny otrzyma informacje na temat najważniejszych kwestii, jakie należy uwzględnić podczas omawiania z pacjentami ryzyka oraz korzystania z karty ostrzegawczej dla pacjenta/opiekuna.
- **Karta ostrzegawcza dla pacjenta/opiekuna:**
 - Podczas stosowania produktu leczniczego ADZYNMA mogą występować reakcje nadwrażliwości.
 - Informacje na temat oznak i objawów reakcji nadwrażliwości oraz sytuacji, w których należy skontaktować się z fachowym personelem medycznym.
 - Informacje na temat kroków, jakie należy podjąć w przypadku wystąpienia oznak i objawów (tj. niezwłoczne skontaktowanie się z fachowym personelem medycznym).
 - Dane kontaktowe osoby, która przepisała produkt leczniczy ADZYNMA.

Zestaw informacji dla pacjentów:

- Ulotka dla pacjenta.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu dalszej oceny – w perspektywie długoterminowej – skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rADAMTS13 u pacjentów z cTTP podmiot odpowiedzialny przedstawi końcowe wyniki badania TAK-755-3002 będącego badaniem fazy 3b, prospektywnym, otwartym, wieloośrodkowym, z jedną grupą terapeutyczną.	Wrzesień 2027 r.
W celu dalszej oceny pod kątem kwestii związanych z bezpieczeństwem stosowania rADAMTS13 u pacjentów z cTTP podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i przedstawi wyniki badania bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. post-authorisation safety study, PASS) u pacjentów otrzymujących rADAMTS13 zgodnie z ustalonym protokołem.	Końcowy raport z badania: Grudzień 2030 r.
W celu zagwarantowania odpowiedniego monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności stosowania rADAMTS13 w leczeniu pacjentów z cTTP podmiot odpowiedzialny będzie co roku przedstawiał wszelkie nowe informacje na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania rADAMTS13.	Corocznie, w ramach corocznej ponownej oceny.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE (500 IU)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADZYNMA 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
rADAMTS13

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 500 IU rADAMTS13, ok. 100 IU/ml po rekonstytucji w 5 ml rozpuszczalnika.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, L-histydyna, mannitol, sacharoza, polisorbat 80 (E433) i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka z proszkiem, 1 fiolka z rozpuszczalnikiem (5 ml), 1 urządzenie BAXJECT II Hi-Flow, 1 jednorazowa strzykawka o pojemności 10 ml, 1 zestaw infuzyjny (25G), 2 waciki z alkoholem

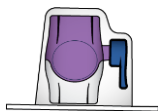
Materiały potrzebne do rekonstytucji



(1) fiolka jednodawkowa z 500 IU ADZYNMA



(1) fiolka z 5 ml rozpuszczalnika do ADZYNMA

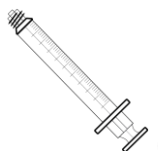


(1) urządzenie BAXJECT II Hi-Flow

Materiały potrzebne do podania



(2) waciki z alkoholem



(1) strzykawka o pojemności 10 ml



(1) zestaw infuzyjny 25G

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez okres do 6 miesięcy, o ile nie przekracza to terminu ważności.

Data wyjęcia z lodówki: _____

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1837/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

ADZYNMA 500 IU

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ADZYNMA 500 IU proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

rADAMTS13

iv. podanie po rekonstytucji

2. SPOSÓB PODAWANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE (1 500 IU)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADZYNMA 1 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
rADAMTS13

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 1 500 IU rADAMTS13, ok. 300 IU/ml po rekonstytucji w 5 ml rozpuszczalnika.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, L-histydyna, mannitol, sacharoza, polisorbat 80 (E433) i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Zawartość: 1 fiolka z proszkiem, 1 fiolka z rozpuszczalnikiem (5 ml), 1 urządzenie BAXJECT II Hi-Flow, 1 jednorazowa strzykawka o pojemności 20 ml, 1 zestaw infuzyjny (25G), 2 waciki z alkoholem

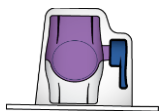
Materiały potrzebne do rekonstytucji



(1) fiolka jednodawkowa z 1 500 IU ADZYNMA



(1) fiolka z 5 ml rozpuszczalnika do ADZYNMA



(1) urządzenie BAXJECT II Hi-Flow

Materiały potrzebne do podania



(2) waciki z alkoholem



(1) strzykawka 20 ml



(1) zestaw infuzyjny 25G

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez okres do 6 miesięcy, o ile nie przekracza to terminu ważności.

Data wyjęcia z lodówki: _____

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1837/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

ADZYNMA 1 500 IU

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ADZYNMA 1 500 IU proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
rADAMTS13
iv. podanie po rekonstytucji

2. SPOSÓB PODAWANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (5 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik do ADZYNMA

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

ADZYNMA 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań ADZYNMA 1 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań rADAMTS13

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ADZYNMA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADZYNMA
3. Jak stosować lek ADZYNMA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADZYNMA
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

1. Co to jest lek ADZYNMA i w jakim celu się go stosuje

Lek ADZYNMA zawiera substancję czynną rADAMTS13, która jest stworzoną przez człowieka kopią naturalnego enzymu (białka) ADAMTS13. U osób z wrodzoną zakrzepową płamicą małopłytkową (cTTP) występują niedobory tego enzymu.

Wrodzona TTP to bardzo rzadka dziedziczna choroba krwi, w przypadku której w małych naczyniach krwionośnych w całym ciele dochodzi do powstawania skrzeplin krwi. Skrzepliny te mogą blokować przepływ krwi i tlenu do narządów ciała, co może prowadzić do spadku liczby płytek krwi (czyli składników odpowiedzialnych za jej krzepnięcie) poniżej prawidłowej ilości.

Przyczyną wrodzonej TTP jest niedobór enzymu ADAMTS13 we krwi. Enzym ten pomaga zapobiegać tworzeniu się skrzeplin krwi poprzez rozbijanie dużych cząsteczek nazywanych czynnikiem von Willebranda (VWF). Gdy cząsteczki VWF osiągną zbyt duże rozmiary, może dojść do powstania niebezpiecznych skrzeplin krwi. Lek ADZYNMA jest stosowany w celu uzupełnienia niedoboru enzymu ADAMTS13. Enzym ten pomaga w rozbijaniu tych dużych cząsteczek na mniejsze, co zmniejsza prawdopodobieństwo powstania skrzeplin krwi, a potencjalnie może pomóc zapobiec występowaniu u pacjentów z wrodzoną TTP małej liczby płytek krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADZYNMA

Kiedy nie stosować leku ADZYNMA

- jeśli u pacjenta doszło do wystąpienia ciężkich lub potencjalnie zagrażających życiu reakcji alergicznych rADAMTS13 lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku ADZYNMA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Reakcje alergiczne

Istnieje ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu alergicznego na lek ADZYNMA. Lekarz powinien poinformować pacjenta o wczesnych objawach ciężkich reakcji alergicznych, takich jak:

- szybkie bicie serca
- ucisk w klatce piersiowej
- świszczący oddech i (lub) nagłe wystąpienie trudności z oddychaniem
- niskie ciśnienie krwi
- pokrzywka, wysypka i świąd skóry
- katar lub przekrwienie nosa
- zaczerwienienie oczu
- kichanie
- nagły obrzęk podskórny w takich miejscach jak twarz, gardło, ręce i nogi
- zmęczenie
- nudności (mdłości)
- wymioty
- uczucia takie jak uczucie zdrętwienia, mrowienia i klucia
- niepokój
- anafilaksja (ciężka reakcja alergiczna, która może powodować trudności w połykaniu i (lub) oddychaniu, zaczerwienienie lub obrzęk twarzy i (lub) rąk).

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, lekarz zdecyduje, czy należy przerwać podawanie leku ADZYNMA i zastosuje odpowiednie leki w celu leczenia reakcji alergicznej. Ciężkie objawy, w tym trudności w oddychaniu i zawroty głowy, wymagają natychmiastowego leczenia w nagłych przypadkach.

Inhibitory

U niektórych pacjentów otrzymujących lek ADZYNMA mogą wystąpić przeciwciała neutralizujące (nazywane inhibitorami). Inhibitory te mogą potencjalnie spowodować, że leczenie przestanie działać prawidłowo. Jeśli pacjent uważa, że lek nie działa, należy porozmawiać o tym z lekarzem.

Lek ADZYNMA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wolno stosować leku ADZYNMA w okresie ciąży, chyba że zostanie to wyraźnie zalecone przez lekarza. W przypadku pacjentek karmiących piersią decyzja o zastosowaniu leku ADZYNMA musi zostać podjęta wspólnie przez pacjentkę i lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Ten lek może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Po przyjęciu leku ADZYNMA mogą wystąpić zawroty głowy i senność.

Prowadzenie rejestru

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie zapisać nazwę i numer serii podawanego leku.

Lek ADZYNMA zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek ADZYNMA zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 2,7 mg polisorbátu 80 w każdej fiolce ADZYNMA 500 j.m. lub 1 500 j.m., co odpowiada dawce do 0,216 mg/kg mc. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek alergie.

3. Jak stosować lek ADZYNMA

Leczenie lekiem ADZYNMA będzie prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w opiece nad pacjentami z chorobami krwi.

Lek ADZYNMA podaje się we wstrzyknięciu dożylnym (podawanym do żyły). Lek jest dostarczany lekarzowi w postaci proszku, który przed podaniem należy rozpuścić (przeprowadzić rekonstytucję) przy użyciu dostarczonego rozpuszczalnika (czyli płynu, który jest w stanie rozpuścić proszek).

Dawkę oblicza się na podstawie masy ciała pacjenta.

Podawanie leku w warunkach domowych

Lekarz może rozważyć możliwość podawania leku ADZYNMA w warunkach domowych, jeśli pacjent dobrze toleruje wstrzyknięcia. W przypadku gdy po odpowiednim przeszkoleniu przez lekarza prowadzącego i (lub) pielęgniarkę pacjent będzie w stanie samodzielnie wstrzykiwać sobie lek ADZYNMA (lub będzie on podawany przez jego opiekuna), lekarz będzie w dalszym ciągu monitorować odpowiedź organizmu pacjenta na leczenie. Jeśli podczas stosowania leku wystąpią jakiekolwiek działania niepożądane, należy natychmiast przerwać jego wstrzykiwanie i zwrócić się o pomoc do lekarza.

Zalecana dawka

Profilaktyczna enzymatyczna terapia zastępcza

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 40 IU na kg masy ciała, podawana co drugi tydzień.

Lekarz może zmienić częstość na raz w tygodniu, jeśli stosowanie leku ADZYNMA co drugi tydzień nie jest dla pacjenta skuteczne.

Enzymatyczna terapia zastępcza na żądanie (ang. on-demand) stosowana w przypadku nagłych epizodów TTP

W przypadku wystąpienia u pacjenta nagłego epizodu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) zaleca się stosowanie następujących dawek leku ADZYNMA:

- 40 IU/kg masy ciała w dniu 1.
- 20 IU/kg masy ciała w dniu 2.
- 15 IU/kg masy ciała, począwszy od dnia 3., raz na dobę, przez dwa dni od ustąpienia nagłego epizodu TTP.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku ADZYNMA

Przyjęcie zbyt dużej dawki tego leku może spowodować krwawienie.

Pominięcie zastosowania leku ADZYNMA

W przypadku pominięcia wstrzyknięcia leku ADZYNMA należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku ADZYNMA

Jeśli pacjent chce przerwać leczenie lekiem ADZYNMA, należy porozmawiać o tym z lekarzem. Objawy choroby mogą się pogorszyć w przypadku przerwania leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Zgłaszano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem leku ADZYNMA:

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- infekcja nosa i gardła
- ból głowy
- zawroty głowy
- migrena
- biegunka
- nudności

Często (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 10 pacjentów):

- wysoki poziom płytek krwi (nadpłytkowość)
- senność
- zaparcia
- wzdęcie jamy brzusznej
- osłabienie (astenia)
- uczucie gorąca
- nieprawidłowa aktywność ADAMTS13

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ADZYNMA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nieotwarte fiolki

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nieotwarte fiolki z proszkiem ADZYNMA mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez okres do 6 miesięcy, o ile nie przekracza to terminu ważności. Po przechowywaniu w

temperaturze pokojowej nie należy ponownie przechowywać leku ADZYNMA w lodówce. Należy zapisać na pudełku datę wyjęcia leku ADZYNMA z lodówki.

Po rekonstytucji

Wyrzucić niewykorzystany, poddany rekonstytucji produkt po upływie 3 godzin.

Nie stosować tego leku, jeśli pacjent zauważy, że lek nie jest przezroczysty i bezbarwny.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ADZYNMA

- Substancja czynna, rADAMTS13 jest oczyszczoną, otrzymaną na drodze rekombinacji, ludzką „dezintegryną i metaloproteinazą z motywami trombospondyny 13” .
Każda fiolka z proszkiem zawiera nominalną aktywność 500 lub 1 500 IU rADAMTS13.

- Fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 5 ml wody do wstrzykiwań.

Pozostałe substancje pomocnicze to sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny, L-histydyna, mannitol, sacharoza i polisorbat 80 (E433). Patrz punkt 2 „Lek ADZYNMA zawiera sól” i „Lek ADZYNMA zawiera polisorbat 80”.

Jak wygląda lek ADZYNMA i co zawiera opakowanie

Lek ADZYNMA jest dostępny jako proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Proszek jest białym, liofilizowanym proszkiem. Rozpuszczalnik jest przezroczysty i bezbarwny.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę z proszkiem, jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem, urządzenie do rekonstytucji leku (BAXJECT II Hi-Flow), jednorazową strzykawkę, jeden zestaw do infuzji i dwa waciki z alkoholem.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austria

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

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 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

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 Ελλάς 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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

7. Instrukcja użycia

Niniejsza instrukcja użycia zawiera informacje dotyczące sposobu rekonstytucji i podawania leku ADZYNMA.

Ta instrukcja użycia jest przeznaczona dla fachowego personelu medycznego oraz dla pacjentów/opiekunów, którzy będą podawać lek ADZYNMA w warunkach domowych, po odpowiednim przeszkoleniu przez pracownika służby zdrowia.

Leczenie lekiem ADZYNMA powinien przepisywać i nadzorować fachowy personel medyczny mający doświadczenie w opiece nad pacjentami z chorobami krwi.

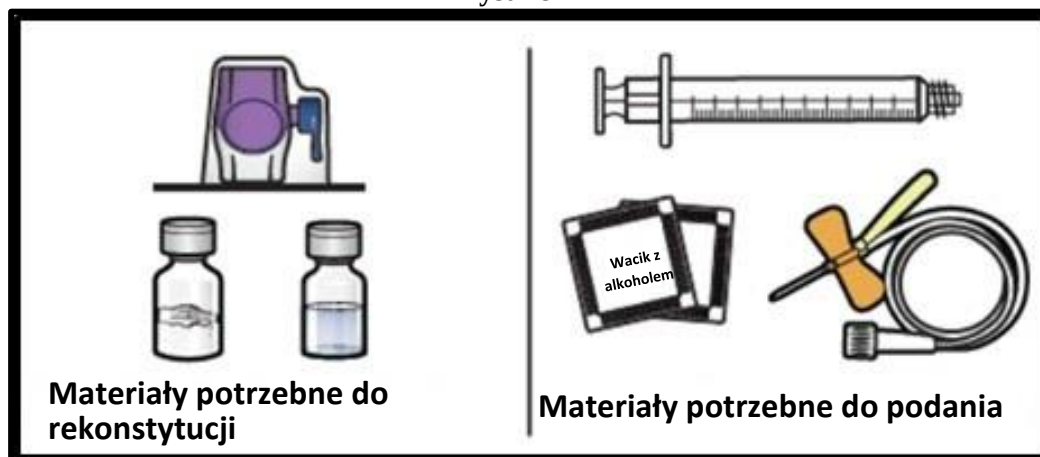
Ważne:

- **Wyłącznie do wstrzykiwań dożylnych po rekonstytucji.**
- Podczas całego zabiegu należy stosować technikę aseptyczną.
- Przed użyciem sprawdzić termin ważności produktu.
- **Nie** stosować leku ADZYNMA po upływie terminu ważności.
- Jeśli pacjent potrzebuje więcej niż jednej fiolki leku ADZYNMA na wstrzyknięcie, należy poddać każdą fiolkę rekonstytucji zgodnie z instrukcją podaną w punkcie „Rekonstytucja”.
- Przed podaniem sprawdzić poddany rekonstytucji roztwór leku ADZYNMA pod względem obecności cząstek stałych i przebarwień. Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny.
- **Nie** podawać w przypadku zaobserwowania cząstek stałych lub przebarwień.
- Zużyć lek ADZYNMA **w ciągu 3 godzin** po rekonstytucji, jeśli jest przechowywany w temperaturze pokojowej.
- **Nie** podawać leku ADZYNMA przez tę samą rurkę lub pojemnik jednocześnie z innymi produktami leczniczymi do infuzji.

Rekonstytucja

1. Przygotować czystą, płaską powierzchnię i zebrać wszystkie materiały potrzebne do rekonstytucji i podania (**Rysunek A**).

Rysunek A



2. Przed użyciem odczekać, aż fiolki z lekiem ADZYNMA i rozpuszczalnikiem osiągną temperaturę pokojową.
3. Starannie umyć i wysuszyć ręce.
4. Zdjąć korki z tworzywa sztucznego z fiolek z lekiem ADZYNMA i rozpuszczalnikiem i umieścić fiolki na płaskiej powierzchni (**Rysunek B**).

Rysunek B



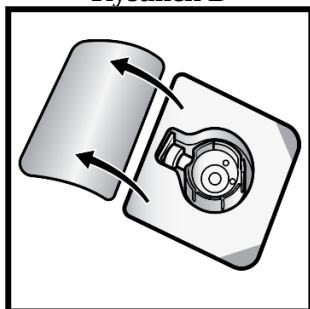
5. Przed użyciem przetrzeć gumowe korki wacikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia. (**Rysunek C**).

Rysunek C



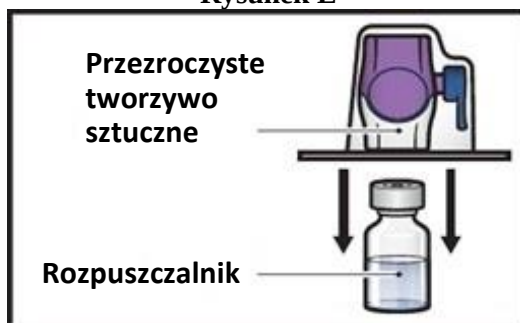
6. Otworzyć opakowanie urządzenia BAXJECT II Hi-Flow poprzez oderwanie wieczka, bez dotykania wnętrza (**Rysunek D**).
- **Nie** wyjmować urządzenia BAXJECT II Hi-Flow z opakowania.
 - **Nie** dotykać **przezroczystego kolca z tworzywa sztucznego**.

Rysunek D



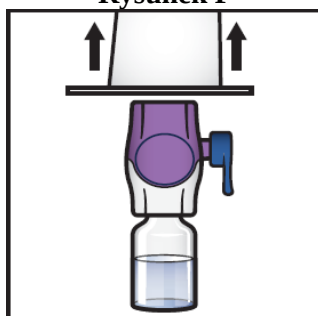
7. Odwrócić opakowanie z urządzeniem BAXJECT II Hi-Flow do góry dnem i umieścić je nad fiolką z rozpuszczalnikiem. Naciskać prosto w dół, aż **przezroczysty kolec z tworzywa sztucznego** przebije się przez korek fiolki z rozcieńczalnikiem (**Rysunek E**).

Rysunek E



8. Chwycić opakowanie urządzenia BAXJECT II Hi-Flow za jego krawędź i ściągnąć opakowanie z urządzenia (**Rysunek F**).
- **Nie** zdejmować **niebieskiego korka** z urządzenia BAXJECT II Hi-Flow.
 - **Nie** dotykać odsłoniętego **fioletowego kolca z tworzywa sztucznego**.

Rysunek F

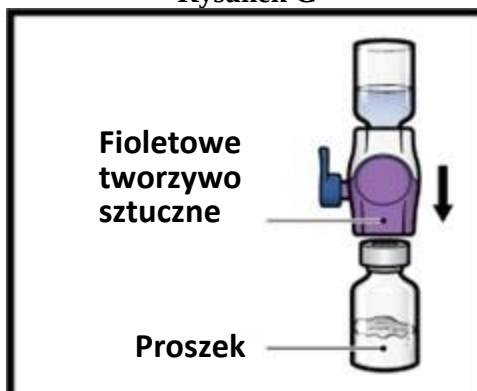


9. **Odwrócić system** tak, aby **fiolka z rozpuszczalnikiem** znalazła się teraz na górze. Dociskać urządzenie BAXJECT II Hi-Flow prosto w dół, do momentu gdy **fioletowy kolec z tworzywa**

sztucznego przebije korek **fiolki z proszkiem ADZYNMA (Rysunek G)**. Podciśnienie wciągnie rozpuszczalnik do **fiolki z proszkiem ADZYNMA**.

- Mogą być widoczne pęcherzyki powietrza lub piana – jest to normalne i powinno wkrótce zniknąć.

Rysunek G



10. **Delikatnie** i nieprzerwanym ruchem obracać połączone fiolki aż do całkowitego rozpuszczenia proszku (**Rysunek H**).

- **Nie** wstrząsać fiolką.

Rysunek H



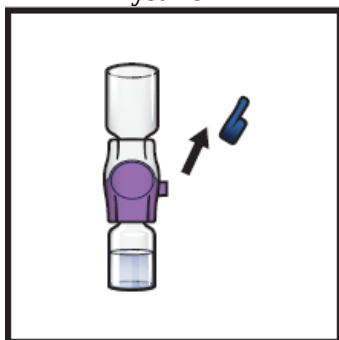
11. Przed podaniem sprawdzić wzrokowo sporządzony roztwór pod kątem obecności cząstek stałych.
- **Nie** stosować leku w przypadku zaobserwowania cząstek stałych lub przebarwień.
12. Jeśli dawka wymaga więcej niż jednej fiolki leku ADZYNMA, należy rozpuścić każdą fiolkę, wykonując powyższe czynności.
- **Użyć innego urządzenia BAXJECT II Hi-Flow do rekonstytucji każdej fiolki leku ADZYNMA i rozpuszczalnika.**

Podawanie leku ADZYNMA

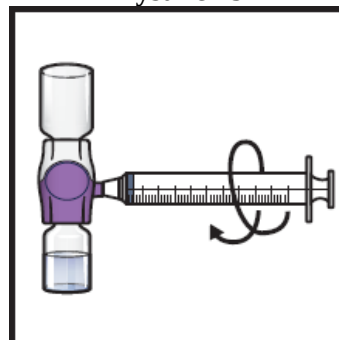
13. Zdjąć **niebieski korek** z urządzenia BAXJECT II Hi-Flow (**Rysunek I**). Zamocować strzykawkę ze złączem Luer-lock (**Rysunek J**).

- **Nie** wstrzykiwać powietrza do systemu.

Rysunek I

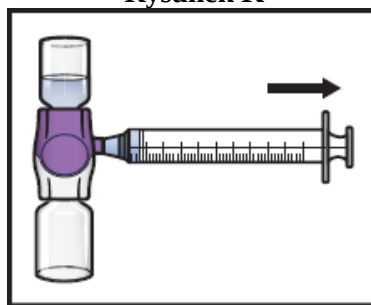


Rysunek J



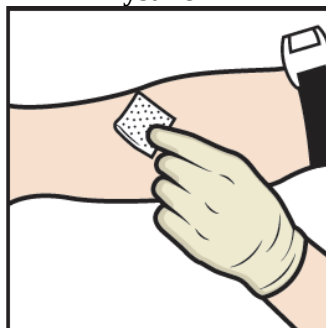
14. **Odwrócić system do góry dnem** (fiolka leku ADZYNMA jest teraz na górze). Wprowadzić **roztwór po rekonstytucji** do strzykawki, powoli odciągając tłok (**Rysunek K**).

Rysunek K



15. Jeśli pacjent ma otrzymać więcej niż jedną fiolkę leku ADZYNMA, zawartość wielu fiolek można pobrać do tej samej strzykawki. Powtarzać ten proces dla wszystkich fiolek leku ADZYNMA po rekonstytucji, aż do osiągnięcia całkowitej objętości do podania.
16. Odłączyć strzykawkę i podłączyć odpowiednią igłę do wstrzykiwań lub zestaw infuzyjny.
17. Skierować igłę do góry i usunąć wszelkie pęcherzyki powietrza, delikatnie opukując strzykawkę palcem oraz powoli i ostrożnie wytlaczając powietrze ze strzykawki i igły.
18. Założyć opaskę uciskową i oczyścić wybrane miejsce wkłucia wacikiem z alkoholem (**Rysunek L**).

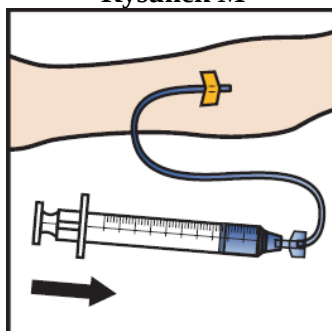
Rysunek L



19. Wprowadzić igłę do żyły i zdjąć opaskę uciskową.

20. Prowadzić infuzję leku ADZYNMA **powoli**, z szybkością **2 do 4 ml na minutę (Rysunek M)**.
- Można zastosować pompę strzykawkową, do kontrolowania szybkości podawania.

Rysunek M



21. Wyjąć igłę z żyły i uciskać miejsce wstrzyknięcia przez kilka minut.
- **Nie** zakładać ponownie osłonki na igłę.

Przechowywanie leku ADZYNMA

- Przechowywać lek ADZYNMA w lodówce (2°C - 8°C) lub w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez okres do 6 miesięcy.
- Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej **nie** należy ponownie przechowywać leku ADZYNMA w lodówce.
- **Zapisać** na pudełku datę wyjęcia leku ADZYNMA z lodówki.
- **Nie** zamrażać.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- **Nie** stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po skrócie EXP.
- Zużyć lek ADZYNMA **w ciągu 3 godzin** po rekonstytucji. Wyrzucić wszelki niewykorzystany, odtworzony lek, jeśli nie zostanie użyty w ciągu 3 godzin po rekonstytucji.

Usuwanie leku ADZYNMA

- Fiolki są przeznaczone **wyłącznie** do jednorazowego użytku.
- Wyrzucać zużytą igłę, strzykawkę i puste fiolki do odpornego na przekłucie pojemnika na ostre przedmioty.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.