

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADZYNMA 500 UI pó e solvente para solução injetável  
ADZYNMA 1500 UI pó e solvente para solução injetável

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### ADZYNMA 500 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis de pó contém nominalmente 500 unidades internacionais (UI) de atividade da rADAMTS13\*, conforme medida em termos da respetiva potência.

Após reconstituição com os 5 ml de solvente fornecidos, a solução tem uma potência de aproximadamente 100 UI/ml.

### ADZYNMA 1500 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis de pó contém nominalmente 1500 UI de atividade da rADAMTS13\*, conforme medida em termos da respetiva potência.

Após reconstituição com os 5 ml de solvente fornecidos, a solução tem uma potência de aproximadamente 300 UI/ml.

\* ADZYNMA é “uma desintegrina e metaloproteinase com motivos de trombospondina 13” recombinante (rADAMTS13) humana bivariante purificada, expressada em células de ovários de hamster chinês (CHO) com recurso a tecnologia de ADN recombinante (uma mistura de rADAMTS13 Q23 nativa e rADAMTS13 R23 variante, com um intervalo controlado da proporção das duas variantes), designada por rADAMTS13.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó e solvente para solução injetável.

Pó liofilizado branco.

O solvente é uma solução límpida e incolor.

A solução reconstituída tem um pH de 6,7 - 7,3 e uma osmolalidade não inferior a 240 mOsmol/kg.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

ADZYNMA é uma terapêutica de substituição enzimática (TSE) indicada para o tratamento da deficiência de ADAMTS13 em doentes pediátricos e adultos com púrpura trombocitopénica trombótica congénita (PTTc).

ADZYNMA pode ser utilizado para todas as faixas etárias.

## 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com ADZYNMA deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência na gestão de doentes com perturbações hematológicas.

### Posologia

#### *Terapêutica de substituição enzimática profilática*

- 40 UI/kg de peso corporal uma vez a cada duas semanas.
- A frequência da administração profilática pode ser ajustada para 40 UI/kg de peso corporal uma vez por semana com base na resposta clínica (ver secções 5.1 e 5.2).

#### *Terapêutica de substituição enzimática conforme a necessidade para episódios agudos de PTT*

Em caso de um episódio agudo de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), a dose recomendada de ADZYNMA para tratar episódios agudos de PTT é a seguinte:

- 40 UI/kg de peso corporal no dia 1.
- 20 UI/kg de peso corporal no dia 2.
- 15 UI/kg de peso corporal a partir do dia 3 uma vez por dia, até dois dias após a resolução do acontecimento agudo (ver secção 5.1).

#### *Populações especiais*

##### Idosos

Existem dados limitados sobre a utilização de ADZYNMA em doentes com idades superiores a 65 anos. Com base nos resultados da análise farmacocinética populacional, não é necessário ajuste da dose para doentes idosos (ver secção 5.2).

##### Compromisso renal

Dado que a rADAMTS13 é uma proteína recombinante com um elevado peso molecular, não é excretada pelos rins, pelo que não é necessário ajuste da dose para doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

##### Compromisso hepático

Dado que a rADAMTS13 é uma proteína recombinante com um elevado peso molecular, é eliminada por catabolismo (e não pelo metabolismo hepático), pelo que não é necessário ajuste da dose para doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

O regime posológico recomendado com base no peso corporal em doentes pediátricos é idêntico ao dos adultos. Com base nos resultados da análise farmacocinética populacional, poderá ser mais provável que os lactentes com peso corporal < 10 kg necessitem de um ajuste da frequência de administração de a cada duas semanas para uma vez por semana (ver secção 5.2).

### Modo de administração

Via intravenosa apenas após reconstituição.

ADZYNMA 500 UI e ADZYNMA 1500 UI pó e solvente para solução injetável são administrados a uma taxa de 2 a 4 ml por minuto.

## *Administração no domicílio ou autoadministração*

A administração no domicílio ou autoadministração sob a supervisão de um profissional de saúde pode ser considerada para doentes que estejam a tolerar bem as injeções. A decisão de transferir um doente para a administração no domicílio ou autoadministração deve ser tomada após a avaliação e recomendação do médico assistente. O médico assistente e/ou enfermeiro deve dar a formação adequada ao doente e/ou cuidador antes de se iniciar a administração no domicílio ou autoadministração. A dose e taxa de administração devem permanecer constantes na administração no domicílio e não devem ser alteradas sem consultar o médico assistente. Se o doente apresentar sinais iniciais de hipersensibilidade durante a administração no domicílio, deve parar-se imediatamente o processo de administração e iniciar-se o tratamento adequado (ver secção 4.4). As injeções subsequentes terão de ser administradas num ambiente clínico. O tratamento deve ser seguido de perto pelo médico assistente.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade potencialmente fatal à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

#### Reações de hipersensibilidade

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade de tipo alérgico, incluindo reações anafiláticas. Os doentes devem ser informados dos sinais iniciais de reações de hipersensibilidade, incluindo, entre outros, taquicardia, aperto no peito, sibilo e/ou dificuldade respiratória aguda, hipotensão, urticária generalizada, prurido, rinoconjuntivite, angioedema, letargia, náuseas, vômitos, parestesia, inquietação, que podem evoluir para choque anafilático. Se ocorrerem sinais e sintomas de reações alérgicas graves, a administração deste medicamento deve ser descontinuada imediatamente e os cuidados de apoio adequados devem ser prestados.

#### Imunogenicidade

Tal como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. Os doentes podem desenvolver anticorpos contra a rADAMTS13 após o tratamento com ADZYNMA, o que poderá resultar numa diminuição da resposta à rADAMTS13 (ver secção 5.1). Caso se suspeite da presença destes anticorpos e se verifique que o medicamento é ineficaz, devem considerar-se outras estratégias terapêuticas.

#### Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Gravidez

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de ADZYNMA em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A utilização de ADZYNMA pode ser considerada durante a gravidez somente após uma cuidadosa análise individual do risco-benefício por parte do médico assistente antes e durante o tratamento.

### Amamentação

Não existe informação suficiente sobre a excreção da rADAMTS13 no leite humano ou animal, contudo, é pouco provável que seja excretada no leite humano devido ao seu elevado peso molecular. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com ADZYNMA tendo em conta a importância deste medicamento para a mãe.

### Fertilidade

Não existem dados disponíveis em seres humanos sobre os efeitos da rADAMTS13 na fertilidade masculina e feminina. Os dados em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3).

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da ADAMTS13 recombinante sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Podem ocorrer tonturas e sonolência após a administração de ADZYNMA (ver secção 4.8).

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas em estudos clínicos foram cefaleia (31,5%), diarreia (17,8%), tonturas (16,4%), infeção das vias respiratórias superiores (15,1%), náuseas (13,7%) e enxaqueca (11%).

### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas ao medicamento (RAM) são indicadas na Tabela 1.

As reações adversas estão listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos segundo a MedDRA e por frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ); muito raras ( $< 1/10\,000$ ); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistemas de órgãos (SOC), as RAM são apresentadas por ordem decrescente de frequência. Dentro de cada grupo de frequência, as RAM são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 1: Reações adversas notificadas em doentes tratados com ADZYNMA**

| Classe de sistemas de órgãos segundo a MedDRA (SOC) | Reação adversa por termo preferencial (PT) | Categoria de frequência por indivíduo |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------|
| Infeções e infestações                              | Infeção das vias respiratórias superiores  | Muito frequentes                      |
| Doenças do sangue e do sistema linfático            | Trombocitose                               | Frequentes                            |

| <b>Classe de sistemas de órgãos segundo a MedDRA (SOC)</b>        | <b>Reação adversa por termo preferencial (PT)</b> | <b>Categoria de frequência por indivíduo</b> |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Doenças do sistema nervoso</b>                                 | Cefaleia                                          | Muito frequentes                             |
|                                                                   | Tonturas                                          | Muito frequentes                             |
|                                                                   | Enxaqueca                                         | Muito frequentes                             |
|                                                                   | Sonolência                                        | Frequentes                                   |
| <b>Doenças gastrointestinais</b>                                  | Diarreia                                          | Muito frequentes                             |
|                                                                   | Náuseas                                           | Muito frequentes                             |
|                                                                   | Obstipação                                        | Frequentes                                   |
|                                                                   | Distensão abdominal                               | Frequentes                                   |
| <b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b> | Astenia                                           | Frequentes                                   |
|                                                                   | Sensação de calor                                 | Frequentes                                   |
| <b>Exames complementares de diagnóstico</b>                       | Atividade da ADAMTS13 anormal                     | Frequentes                                   |

### População pediátrica

Existe informação limitada de estudos controlados de ADZYNMA em doentes pediátricos. A avaliação da segurança em doentes pediátricos baseia-se nos dados de segurança de um estudo clínico de fase 3 para comparação de ADZYNMA com terapêuticas à base de plasma (plasma fresco congelado [PFC], *pool* de plasma tratado com solvente/detergente [S/D] ou concentrados de fator VIII:fator de von Willebrand [FVIII-FVW], conforme atribuído pelo investigador) e um estudo de fase 3b. Os estudos incluíram 20 e 1 doentes pediátricos com idades entre os 2 e os 17 anos nas coortes profilática e de terapêutica conforme a necessidade, respetivamente. No geral, o perfil de segurança nestes doentes pediátricos foi semelhante ao observado na população adulta.

Um recém-nascido com 36 horas de idade foi tratado com ADZYNMA num programa de uso passivo e não foram notificadas questões de segurança ou imunogenicidade após 2 anos de tratamento profilático.

ca

Espera-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas nas crianças sejam idênticos aos dos adultos.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

Em estudos clínicos, foram utilizadas doses únicas de até 160 UI/kg e o respetivo perfil de segurança foi geralmente consistente com os resultados de estudos clínicos em doentes com PTTc.

Em caso de sobredosagem, com base na ação farmacológica da rADAMTS13, existe o potencial de risco acrescido de hemorragia (ver secção 5.1).

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antitrombóticos, enzimas, código ATC: B01AD13

#### Mecanismo de ação

A rADAMTS13 é uma forma recombinante da ADAMTS13 endógena. A ADAMTS13 é uma metaloprotease de zinco no plasma que regula a atividade do fator de von Willebrand (FVW) ao proceder à clivagem de multímeros grandes e ultragrandes de FVW em unidades mais pequenas, reduzindo assim as propriedades de ligação às plaquetas do FVW e a sua propensão para formar microtrombos. Espera-se que a rADAMTS13 reduza ou elimine a formação espontânea de microtrombos de FVW-plaquetas que resultam no consumo de plaquetas e em trombocitopenia em doentes com PTTc.

#### Efeitos farmacodinâmicos

##### *Imunogenicidade*

Foram detetados anticorpos antimedicação (AAM) com muita frequência. Não se observaram evidências de impacto dos AAM na farmacocinética, eficácia ou segurança, no entanto, os dados ainda são limitados (ver secção 4.4).

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança clínicas foram avaliadas em dois estudos em curso (Estudo 281102 e Estudo 3002).

##### *Estudo 281102*

ADZYNMA foi estudado num estudo global de Fase 3, prospetivo, aleatorizado, controlado, em regime aberto, multicêntrico, de transição em dois períodos, seguido de um estudo de continuação de braço único (Estudo 281102) para avaliar a eficácia e segurança da TSE profilática e conforme a necessidade com ADZYNMA em comparação com terapêuticas à base de plasma em doentes com PTTc grave (atividade da ADAMTS13 <10%).

#### Terapêutica de substituição enzimática profilática em doentes com PTTc

A eficácia de ADZYNMA no tratamento profilático de doentes com PTTc foi avaliada em 46 doentes na coorte profilática, que foram aleatorizados para receber 6 meses de tratamento profilático com 40 UI/kg ( $\pm$  4 UI/kg) de ADZYNMA ou terapêuticas à base de plasma (período 1) uma vez por semana (para doentes previamente tratados com terapêuticas à base de plasma uma vez por semana antes de aderirem ao estudo) ou a cada duas semanas e, em seguida, transitaram para o outro tratamento durante 6 meses (período 2). Após os períodos 1 e 2, todos os doentes entraram num período de tratamento de 6 meses de braço único com ADZYNMA (período 3). A frequência inicial do tratamento profilático com ADZYNMA foi de duas em duas semanas para 35 (76,1%) doentes e uma vez por semana para 9 (19,6%) doentes.

A média de idades (DP) foi de 30,5 (16,0) anos (intervalo: 3 a 58 anos). Dos 46 doentes, 4 (8,7%) tinham <6 anos, 4 (8,7%) tinham  $\geq$ 6 a <12 anos, 4 (8,7%) tinham  $\geq$ 12 a <18 anos e 34 (73,9%) tinham  $\geq$ 18 anos. O peso médio (DP) foi de 65,9 kg (21,8) (intervalo: 18,5 a 102,4 kg), sendo a maioria dos doentes de raça branca (65,2%) e do sexo feminino (58,7%), 74,1% das quais com potencial para engravidar.

Antes de participar no estudo, a maioria (69,6%) dos doentes recebeu tratamento com PFC, 21,7% receberam plasma com solvente/detergente (S/D) e 6,5% receberam concentrado de FVIII:FVW.

A eficácia do tratamento profilático com ADZYNMA em doentes com PTTc foi avaliada com base na incidência de acontecimentos agudos de PTT (conforme definidos por uma queda no número de plaquetas  $\geq 50\%$  da linha basal ou um número de plaquetas  $< 100 \times 10^9/l$ ) e uma elevação da lactato desidrogenase [LDH] [ $> 2 \times$  linha basal ou  $> 2 \times$  limite superior do normal [LSN]]), acontecimentos subagudos de PTT (conforme definidos por um acontecimento de trombocitopenia ou um acontecimento de anemia hemolítica microangiopática; e sinais e sintomas específicos dos órgãos, incluindo, entre outros, acontecimentos de disfunção renal, acontecimentos de sintomas neurológicos, febre, fadiga/letargia e/ou dor abdominal), e manifestações de PTT (tais como trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, sintomas neurológicos, disfunção renal e dor abdominal); bem como na incidência de doses suplementares devido a acontecimentos subagudos de PTT (ver Tabela 2).

**Tabela 2: Resultados de eficácia da coorte profilática em doentes com PTTc (períodos 1 e 2)**

|                                                                                               | <b>ADZYNMA<br/>N = 45</b> | <b>Terapêuticas à<br/>base de plasma<br/>N = 46</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Acontecimentos agudos de PTT</b>                                                           |                           |                                                     |
| Número de indivíduos com acontecimento<br>(número de acontecimentos)                          | 0<br>(0)                  | 1<br>(1)                                            |
| <b>Acontecimentos subagudos de PTT</b>                                                        |                           |                                                     |
| Número de indivíduos com acontecimento<br>(número de acontecimentos)                          | 1<br>(1)                  | 6<br>(7)                                            |
| Número de indivíduos que receberam uma dose<br>suplementar devido a um acontecimento subagudo | 0                         | 4                                                   |
| Número de doses suplementares devido a um<br>acontecimento subagudo                           | 0                         | 9                                                   |
| <b>Manifestações de PTT</b>                                                                   |                           |                                                     |
| Acontecimentos de trombocitopenia <sup>a</sup>                                                |                           |                                                     |
| Número de indivíduos com acontecimento<br>(número de acontecimentos)                          | 13<br>(49)                | 23<br>(91)                                          |
| Taxa anual de acontecimentos baseada no modelo, <sup>b</sup><br>MMQ (EP)                      | 0,92 (0,262)              | 1,72 (0,457)                                        |
| Acontecimentos de anemia hemolítica microangiopática <sup>c</sup>                             |                           |                                                     |
| Número de indivíduos com acontecimento<br>(número de acontecimentos)                          | 8<br>(23)                 | 12<br>(32)                                          |
| Taxa anual de acontecimentos baseada no modelo, <sup>b</sup><br>MMQ (EP)                      | 0,37 (0,136)              | 0,59 (0,194)                                        |
| Acontecimentos de sintomas neurológicos <sup>d</sup>                                          |                           |                                                     |
| Número de indivíduos com acontecimento<br>(número de acontecimentos)                          | 4<br>(18)                 | 7<br>(29)                                           |
| Taxa anual de acontecimentos baseada no modelo, <sup>b</sup><br>MMQ (EP)                      | 0,13 (0,068)              | 0,23 (0,109)                                        |
| Acontecimentos de disfunção renal <sup>e</sup>                                                |                           |                                                     |
| Número de indivíduos com acontecimento<br>(número de acontecimentos)                          | 5<br>(11)                 | 2<br>(5)                                            |
| Taxa anual de acontecimentos baseada no modelo, <sup>b</sup><br>MMQ (EP)                      | 0,17 (0,090)              | 0,08 (0,052)                                        |

|                                                                          |              |              |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
| Acontecimentos de dor abdominal                                          |              |              |
| Número de indivíduos com acontecimento<br>(número de acontecimentos)     | 2<br>(4)     | 6<br>(8)     |
| Taxa anual de acontecimentos baseada no modelo, <sup>b</sup><br>MMQ (EP) | 0,09 (0,055) | 0,17 (0,086) |

DP = desvio padrão; MMQ = média dos mínimos quadrados; PTT = púrpura trombocitopénica trombótica.

<sup>a</sup> Queda no número de plaquetas  $\geq 25\%$  da linha basal ou um número de plaquetas  $< 150 \times 10^9/l$ .

<sup>b</sup> A partir de um modelo de efeitos mistos binomiais negativos.

<sup>c</sup> Elevação da LDH  $> 1,5 \times$  linha basal ou  $> 1,5 \times$  LSN.

<sup>d</sup> Doenças do sistema nervoso (por ex., cefaleia, confusão mental, problemas de memória, irritabilidade, parestesia, disartria, disfonia, perturbações visuais, sintomas motores focais ou generalizados, incluindo convulsões).

<sup>e</sup> Um aumento da creatinina sérica  $> 1,5 \times$  linha basal.

Globalmente, os resultados de eficácia de ADZYNMA foram consistentes ao longo do estudo, incluindo o período 3, e nas diferentes faixas etárias.

#### Terapêutica de substituição enzimática conforme a necessidade para episódios agudos de PTT

A eficácia da terapêutica de substituição enzimática conforme a necessidade para episódios agudos de PTT foi avaliada com base na proporção de acontecimentos agudos de PTT com resposta a ADZYNMA tanto na coorte profilática como na de terapêutica conforme a necessidade ao longo de todo o estudo.

Um acontecimento agudo de PTT com resposta a ADZYNMA foi definido como um acontecimento de PTT resolvido quando o número de plaquetas fosse  $\geq 150 \times 10^9/l$  ou o número de plaquetas se situasse dentro de 25% da linha basal, o que ocorresse primeiro, e a LDH  $\leq 1,5 \times$  linha basal ou  $\leq 1,5 \times$  LSN, sem exigir a utilização de outro agente com ADAMTS13.

A coorte de terapêutica conforme a necessidade incluiu 5 doentes adultos ( $\geq 18$  anos) e 1 doente pediátrico ( $< 6$  anos). Os doentes incluídos nesta coorte apresentaram um total de 7 acontecimentos agudos de PTT. Destes 6 doentes, 2 doentes foram aleatorizados para receber tratamento conforme a necessidade com ADZYNMA e 4 doentes foram aleatorizados para receber terapêuticas à base de plasma. Todos os 7 acontecimentos agudos de PTT ficaram resolvidos após o tratamento com ADZYNMA ou terapêuticas à base de plasma no espaço de 5 dias.

A maioria dos doentes (66,7%) era do sexo masculino, de raça branca (50%), com uma idade mediana (mín., máx.) de 20 (5; 36) anos, um peso médio (DP) de 56,4 (18,6) kg e um peso mediano (mín., máx.) de 64,3 (23,0; 74,0) kg.

#### *Estudo 3002 (estudo de continuação)*

Os doentes que concluíram o estudo de fase 3 (Estudo 281102) foram elegíveis para inclusão num estudo de continuação de longo prazo (Estudo 3002). A coorte profilática incluiu 65 doentes, de entre os quais 40 transitaram do Estudo 281102 e 25 eram doentes sem tratamento prévio. Dos 40 doentes de transição, 7 (17,5%) tinham  $\geq 12$  a  $< 18$  anos e 33 (82,5%) tinham  $\geq 18$  anos. Dos 25 doentes sem tratamento prévio, 3 (12%) tinham  $< 6$  anos, 3 (12%) tinham  $\geq 6$  a  $< 12$  anos, 3 (12%) tinham  $\geq 12$  a  $< 18$  anos e 16 (64%) tinham  $\geq 18$  anos. A coorte de terapêutica conforme a necessidade incluiu 1 doente com  $\geq 6$  a  $< 12$  anos. Todos os doentes foram tratados com ADZYNMA. As durações média e máxima do tratamento profilático foram de 0,98 anos e 2,17 anos, respetivamente. As taxas de incidência de acontecimentos agudos e subagudos de PTT e as manifestações de PTT foram consistentes com os resultados do Estudo 281102.

## População pediátrica

No geral, a eficácia em doentes pediátricos foi semelhante à observada na população adulta.

## Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

O perfil farmacocinético (FC) de ADZYNMA foi determinado com base em análises de dados sobre a atividade da ADAMTS13 em estudos clínicos.

Após a administração intravenosa de uma dose única de ADZYNMA a 5 UI/kg, 20 UI/kg e 40 UI/kg em adultos e adolescentes, observaram-se aumentos relacionados com a dose na atividade individual da ADAMTS13, tendo atingido um máximo aproximadamente 1 hora após a administração ou antes disso. Em doses clínicas de 40 UI/kg, a semivida média (DP) e o tempo médio de residência (TMR) em adultos e adolescentes foram de 47,8 (13,7) horas e 63,8 (16,0) horas, respetivamente.

A Tabela 3 descreve os parâmetros farmacocinéticos da atividade da ADAMTS13 na população após a administração intravenosa de ADZYNMA a 40 UI/kg em adultos, adolescentes e crianças.

**Tabela 3: Parâmetros farmacocinéticos da atividade da ADAMTS13 após a administração intravenosa de ADZYNMA em doentes com PTTc**

| <b>Parâmetro<br/>(unidade)</b>                               | <b>Média (DP)<br/>mín.; máx.<br/>(N = 83)</b> |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| $C_{max}$<br>(UI/ml)                                         | 1,13 (0,29)<br>0,72; 2,29                     |
| AUC<br>(UI*h/ml)                                             | 72,8 (37,4)<br>38,7; 274                      |
| Duração da atividade da ADAMTS13<br>superior a 10%<br>(dias) | 8,85 (2,45)<br>4,51; 14,0                     |

AUC = área sob a curva de atividade da ADAMTS13/tempo;  $C_{max}$  = atividade máxima da ADAMTS13.

Obs.: 1 UI/ml de atividade da ADAMTS13 corresponde a 100% da atividade normal média.

A administração intravenosa de ADZYNMA a 40 UI/kg resultou em exposições aproximadamente superiores a 5 vezes as exposições maiores à atividade da ADAMTS13 ( $C_{max}$ , AUC e duração superiores a 10% a atividade da ADAMTS13) e numa menor variabilidade em comparação com as terapêuticas à base de plasma.

## Populações especiais

### *Idade, sexo, raça e outros fatores intrínsecos*

Além do regime posológico com base no peso corporal, não foram identificados como covariáveis com impacto na farmacocinética da ADAMTS13 fatores intrínsecos tais como idade, sexo, raça, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) basal e bilirrubina basal.

As características farmacocinéticas da atividade da ADAMTS13 (TMR, volume de distribuição em estado estacionário [ $V_{ss}$ ] e depuração [CL]) foram semelhantes nas diferentes faixas etárias em doentes com PTTc. A dosagem de ADZYNMA com base no peso corporal fornece parâmetros farmacocinéticos da atividade da ADAMTS13 semelhantes ( $C_{max}$  e atividade média da ADAMTS13 [ $C_{ave}$ ]) nas diferentes faixas etárias, incluindo doentes pediátricos <12 anos.

Em lactentes com peso corporal < 10 kg, a duração mediana da atividade da ADAMTS13 superior a 10% foi estimada como sendo mais curta (aproximadamente 5-6 dias) em comparação com os adultos (aproximadamente 10 dias).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento, tolerância local e imunogenicidade. Não foram realizados estudos para avaliar o potencial mutagénico e carcinogénico da rADAMTS13.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Pó

Cloreto de sódio  
Cloreto de cálcio di-hidratado  
L-histidina  
Manitol  
Sacarose  
Polissorbato 80 (E433)

#### Solvente

Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frasco para injetáveis fechado

3 anos

#### Após reconstituição

Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização durante 6 horas a 25 °C.

Do ponto de vista microbiológico, exceto se o método de abertura/reconstituição/diluição excluir os riscos de contaminação microbiana, o produto deverá ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

### Pó

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

ADZYNMA pode ser conservado à temperatura ambiente até 30 °C durante um período até 6 meses na forma liofilizada, mas sem ultrapassar o prazo de validade.

ADZYNMA não deve voltar a ser colocado no frigorífico depois de conservado à temperatura ambiente.

Registar na embalagem a data em que ADZYNMA foi retirado do frigorífico.

### Após reconstituição

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

### ADZYNMA 500 UI pó e solvente para solução injetável

Cada embalagem contém:

- pó num frasco para injetáveis (vidro de tipo I), com uma rolha de borracha de butilo
- 5 ml de solvente num frasco para injetáveis (vidro de tipo I), com uma rolha de borracha de butilo
- um dispositivo de reconstituição (BAXJECT II Hi-Flow)
- uma seringa descartável de 10 ml
- um conjunto de perfusão de calibre 25
- duas compressas com álcool

### ADZYNMA 1500 UI pó e solvente para solução injetável

Cada embalagem contém:

- pó num frasco para injetáveis (vidro de tipo I), com uma rolha de borracha de butilo
- 5 ml de solvente num frasco para injetáveis (vidro de tipo I), com uma rolha de borracha de butilo
- um dispositivo de reconstituição (BAXJECT II Hi-Flow)
- uma seringa descartável de 20 ml
- um conjunto de perfusão de calibre 25
- duas compressas com álcool

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

ADZYNMA deve ser administrado por via intravenosa após reconstituição do pó com a água para preparações injetáveis fornecida.

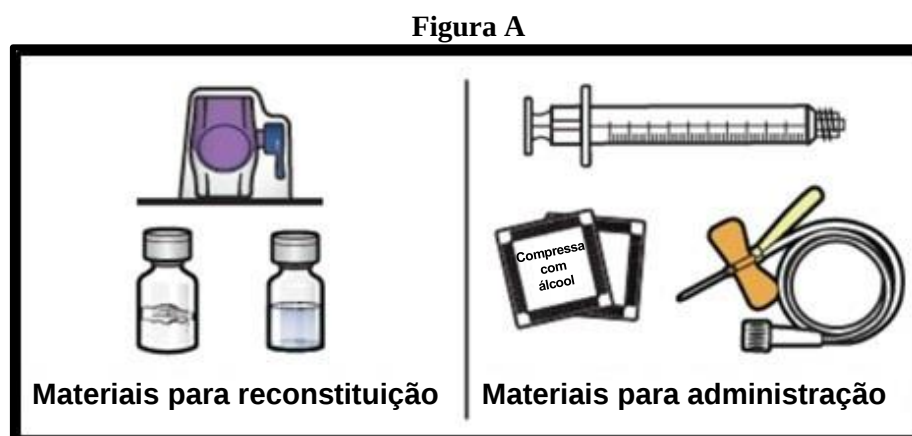
### Instruções gerais

- Calcule a dose e o volume de administração com base no peso corporal do doente.
- Utilize uma técnica asséptica ao longo do procedimento.
- Consulte o prazo de validade do produto antes de utilizar.
- Não utilize ADZYNMA após o prazo de validade.

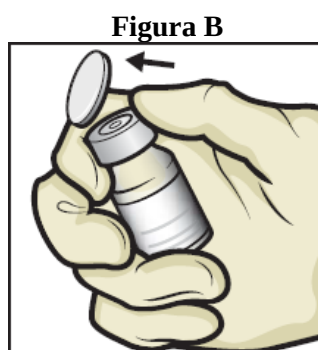
- Se o doente necessitar de mais do que um frasco para injetáveis de ADZYNMA por injeção, reconstitua cada frasco para injetáveis de acordo com as instruções indicadas em “Reconstituição”. Tenha em atenção que o dispositivo BAXJECT II Hi-Flow se destina a ser utilizado apenas com um único frasco para injetáveis de ADZYNMA e água para preparações injetáveis, pelo que reconstituir e retirar o conteúdo de um segundo frasco para injetáveis para a seringa requer um segundo dispositivo BAXJECT II Hi-Flow.
- Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração sempre que a solução e o recipiente o permitirem. A solução reconstituída de ADZYNMA deve ter um aspeto transparente e incolor.
- Não administre se forem visíveis partículas ou descoloração.
- Administre ADZYNMA no espaço de 3 horas após a reconstituição quando conservado à temperatura ambiente.
- Não administre ADZYNMA na mesma tubagem ou recipiente em simultâneo com outros medicamentos para perfusão.

### Reconstituição

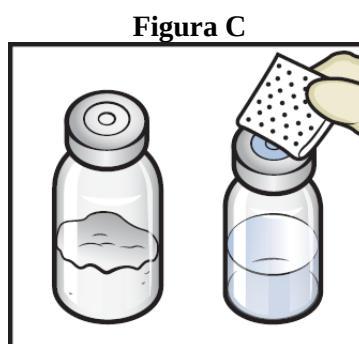
1. Prepare uma superfície limpa e plana e reúna todos os materiais de que irá necessitar para a reconstituição e administração (**Figura A**).



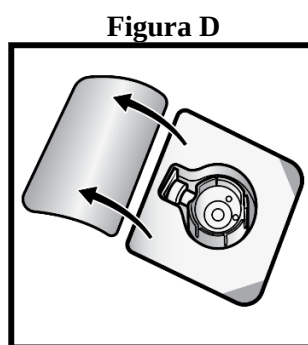
2. Deixe os frascos para injetáveis de ADZYNMA e diluente atingirem a temperatura ambiente antes de utilizar.
3. Lave e seque bem as mãos.
4. Retire as cápsulas de fecho de plástico dos frascos para injetáveis de ADZYNMA e diluente e coloque os frascos para injetáveis sobre uma superfície plana (**Figura B**).



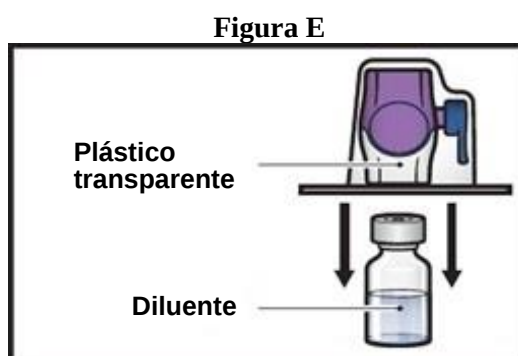
5. Limpe as rolhas de borracha com uma compressa com álcool e deixe-as secar antes de utilizar (**Figura C**).



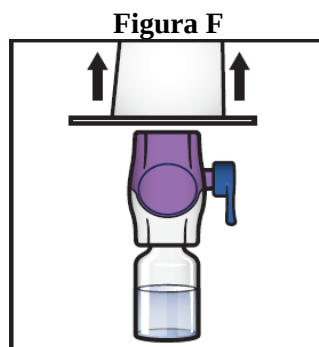
6. Abra a embalagem do dispositivo BAXJECT II Hi-Flow destacando a película, sem tocar no interior (**Figura D**).
- Não retire o dispositivo BAXJECT II Hi-Flow da embalagem.
  - Não toque no **espigão de plástico transparente**.



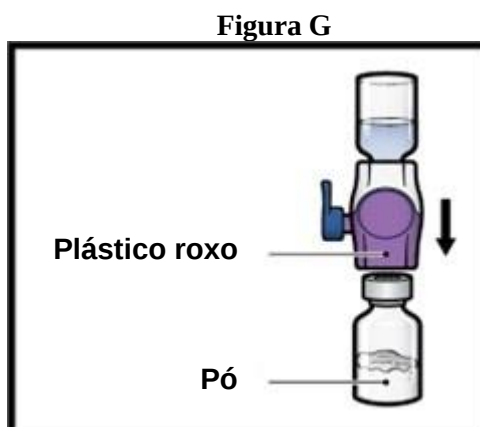
7. Vire a embalagem com o dispositivo BAXJECT II Hi-Flow para baixo e coloque-a por cima da parte superior do frasco para injetáveis de diluente. Pressione a direito até o **espigão de plástico transparente** perfurar a rolha do **frasco para injetáveis de diluente** (**Figura E**).



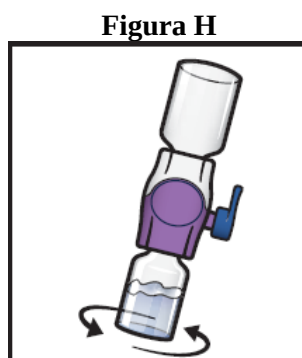
8. Segure na embalagem do dispositivo BAXJECT II Hi-Flow pela extremidade e puxe a embalagem para fora do dispositivo (**Figura F**).
- Não retire a **tampa azul** do dispositivo BAXJECT II Hi-Flow.
  - Não toque no **espigão de plástico roxo** exposto.



9. **Vire o sistema ao contrário** de forma que o **frasco para injetáveis de diluente** passe a ficar por cima. Pressione o dispositivo BAXJECT II Hi-Flow a direito até o **espigão de plástico roxo** perfurar a rolha do **frasco para injetáveis de pó** de ADZYNMA (**Figura G**). O vácuo irá aspirar o diluente para dentro do **frasco para injetáveis de pó** de ADZYNMA.
- Poderá observar algumas bolhas ou espuma – são normais e deverão desaparecer em breve.



10. Agite os frascos para injetáveis ligados de forma **suave** e contínua até o pó se dissolver por completo (**Figura H**).
- **Não** agite o frasco para injetáveis.

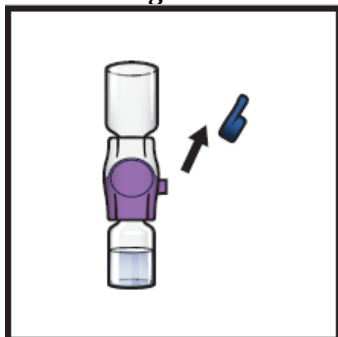


11. Inspeção visualmente a solução reconstituída quanto à presença de partículas antes da administração.
- **Não** utilize o produto se forem visíveis partículas ou descoloração.
12. Se a dose exigir mais do que um frasco para injetáveis de ADZYNMA, reconstitua cada frasco para injetáveis seguindo os passos acima.
- **Utilize um dispositivo BAXJECT II Hi-Flow diferente para reconstituir cada frasco para injetáveis de ADZYNMA e diluente.**

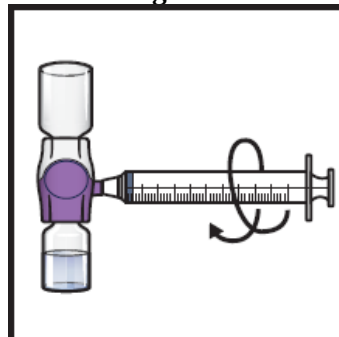
## Instruções de administração

13. Retire a **tampa azul** do dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (**Figura I**). Encaixe uma seringa Luer-lock (**Figura J**).
  - **Não** injete ar no sistema.

**Figura I**

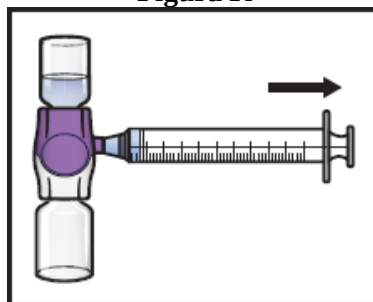


**Figura J**



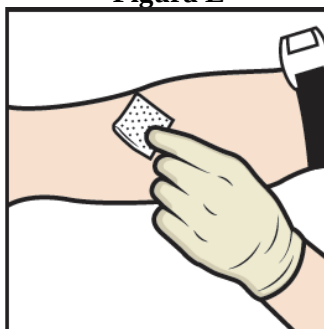
14. **Vire o sistema ao contrário** (o frasco para injetáveis de ADZYNMA passa a ficar por cima). Aspire a **solução reconstituída** para dentro da seringa puxando lentamente o êmbolo para trás (**Figura K**).

**Figura K**



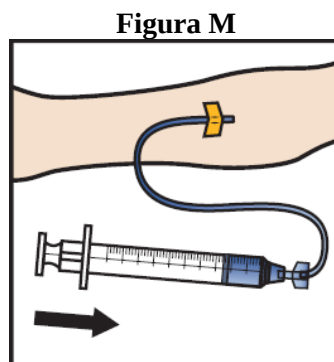
15. Se um doente necessitar de receber mais do que um frasco para injetáveis de ADZYNMA, o conteúdo dos vários frascos para injetáveis pode ser aspirado para dentro da mesma seringa. Repita este processo para todos os frascos para injetáveis reconstituídos de ADZYNMA até se atingir o volume total a administrar.
16. Retire a seringa e encaixe uma agulha para injeção adequada ou um conjunto de perfusão.
17. Aponte a agulha para cima e remova quaisquer bolhas de ar batendo suavemente na seringa com o dedo e expulsando lenta e cuidadosamente o ar da seringa e da agulha.
18. Coloque um torniquete e limpe o local da injeção escolhido com uma compressa com álcool (**Figura L**).

**Figura L**



19. Insira a agulha na veia e retire o torniquete.
20. Proceda à perfusão de ADZYNMA reconstituído **lentamente**, a uma taxa de **2 a 4 ml por minuto** (**Figura M**).

- Pode ser utilizada uma bomba de seringa para controlar a taxa de administração.



21. Retire a agulha da veia e aplique pressão no local da injeção durante vários minutos.
  - **Não** volte a tapar a agulha.
22. Coloque a agulha, a seringa e os frascos para injetáveis vazios num recipiente para objetos cortantes resistente a perfuração.
  - **Não** elimine as seringas e agulhas juntamente com os resíduos domésticos.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 01 de agosto de 2024

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Viena, Áustria

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes da utilização de ADZYNMA no domicílio/autoadministração, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar com a Autoridade Nacional Competente o conteúdo e o formato dos materiais educativos para a utilização de ADZYNMA no domicílio/autoadministração, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

Os materiais educativos para a utilização têm por objetivo fornecer orientações sobre a forma de gerir os riscos de hipersensibilidade com a administração no domicílio/autoadministração.

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro em que ADZYNMA é comercializado, todos os profissionais de saúde que se prevê que venham a prescrever e os doentes/cuidadores que se prevê que venham a utilizar ADZYNMA tenham acesso ao/recebam o seguinte pacote educativo:

- Material educativo para médicos
- Pacote de informação para doentes

#### **Material educativo para médicos:**

- O Resumo das Características do Medicamento
- Guia do profissional de saúde em caso de hipersensibilidade na administração no domicílio/autoadministração de ADZYNMA
- Cartão de alerta do doente/cuidador em caso de hipersensibilidade na administração no domicílio/autoadministração de ADZYNMA
- **Guia para profissionais de saúde:**
  - O profissional de saúde receberá informações sobre o risco de hipersensibilidade associado a ADZYNMA
  - A probabilidade de hipersensibilidade deve ser tida em conta na avaliação da elegibilidade para a administração no domicílio/autoadministração
  - O profissional de saúde deve comunicar os sinais e sintomas de hipersensibilidade e as medidas a tomar para aconselhar o doente em caso de ocorrência de hipersensibilidade
  - O profissional de saúde receberá os pontos-chave para aconselhar os doentes sobre o risco e a utilização do cartão de alerta do doente/cuidador
- **Cartão de alerta do doente/cuidador:**
  - Podem ocorrer reações de hipersensibilidade durante o tratamento com ADZYNMA
  - Informações sobre os sinais e sintomas relacionados com as reações de hipersensibilidade e quando contactar profissionais de saúde
  - Compreender as medidas a tomar (ou seja, procurar assistência médica imediata) caso ocorram sinais e sintomas
  - Dados de contacto do prescriptor de ADZYNMA

#### **O pacote de informação para doentes:**

- Folheto informativo

### **E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS**

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

| <b>Descrição</b>                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Data limite</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Para avaliar melhor a eficácia e a segurança a longo prazo da rADAMTS13 em doentes com PTTc, o Titular da AIM deve apresentar os resultados finais do estudo TAK-755-3002, um estudo de fase 3b, prospetivo, em regime aberto, multicêntrico, com um único braço de tratamento. | setembro de 2027   |

| <b>Descrição</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Data limite</b>                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <p>Para avaliar melhor as preocupações de segurança da rADAMTS13 em doentes com PTTc, o Titular da AIM deve conduzir e apresentar os resultados de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• um estudo de segurança pós-autorização (PASS) em doentes a receber rADAMTS13 de acordo com um protocolo acordado.</li> </ul> | Relatório final do estudo: dezembro de 2030 |
| Para garantir uma monitorização adequada da segurança e eficácia da rADAMTS13 no tratamento de doentes com PTTc, o Titular da AIM deve fornecer atualizações anuais sobre quaisquer novas informações relativas à segurança e eficácia da rADAMTS13.                                                                          | Anualmente na reavaliação anual             |

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

### EMBALAGEM EXTERIOR (500 UI)

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

ADZYNMA 500 UI pó e solvente para solução injetável  
rADAMTS13

#### 2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 500 UI de rADAMTS13, aprox. 100 UI/ml após reconstituição com 5 ml de solvente.

#### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, cloreto de cálcio di-hidratado, L-histidina, manitol, sacarose, polissorbato 80 (E433) e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

#### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis de pó, 1 frasco para injetáveis com solvente (5 ml), 1 dispositivo BAXJECT II Hi-Flow, 1 seringa descartável de 10 ml, 1 conjunto de perfusão (calibre 25), 2 compressas com álcool

Materiais para reconstituição



(1) frasco para injetáveis de dose única de 500 UI de ADZYNMA



(1) frasco para injetáveis com 5 ml de solvente para ADZYNMA

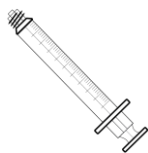


(1) dispositivo BAXJECT II Hi-Flow

Materiais para administração



(2) compressas com álcool



(1) seringa de 10 ml



(1) conjunto de perfusão de calibre 25

#### **5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa após reconstituição.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Apenas para uma única utilização.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

#### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 30 °C) durante um período de até 6 meses, mas sem ultrapassar o prazo de validade.

Data em que foi retirado do frigorífico: \_\_\_\_\_

#### **10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Viena  
Áustria

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1837/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADZYNMA 500 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE PÓ**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

ADZYNMA 500 UI pó para solução injetável

rADAMTS13

Via IV após reconstituição

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para uma única utilização.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

### EMBALAGEM EXTERIOR (1500 UI)

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

ADZYNMA 1500 UI pó e solvente para solução injetável  
rADAMTS13

#### 2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 1500 UI de rADAMTS13, aprox. 300 UI/ml após reconstituição com 5 ml de solvente.

#### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: cloreto de sódio, cloreto de cálcio di-hidratado, L-histidina, manitol, sacarose, polissorbato 80 (E433) e água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações.

#### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

Conteúdo: 1 frasco para injetáveis de pó, 1 frasco para injetáveis com solvente (5 ml), 1 dispositivo BAXJECT II Hi-Flow, 1 seringa descartável de 20 ml, 1 conjunto de perfusão (calibre 25), 2 compressas com álcool

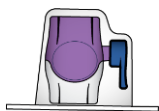
Materiais para reconstituição



(1) frasco para injetáveis de dose única de 1500 UI de ADZYNMA



(1) frasco para injetáveis com 5 ml de solvente para ADZYNMA

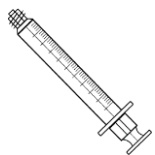


(1) dispositivo BAXJECT II Hi-Flow

Materiais para administração



(2) compressas com álcool



(1) seringa de 20 ml



(1) conjunto de perfusão de calibre 25

#### **5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa após reconstituição.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Apenas para uma única utilização.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

#### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 30 °C) durante um período de até 6 meses, mas sem ultrapassar o prazo de validade.

Data em que foi retirado do frigorífico: \_\_\_\_\_

#### **10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Viena  
Áustria

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1837/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ADZYNMA 1500 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE PÓ**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

ADZYNMA 1500 UI pó para solução injetável

rADAMTS13

Via IV após reconstituição

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para uma única utilização.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE SOLVENTE (5 ml)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para ADZYNMA

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5 ml

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **ADZYNMA 500 UI pó e solvente para solução injetável ADZYNMA 1500 UI pó e solvente para solução injetável rADAMTS13**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é ADZYNMA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ADZYNMA
3. Como utilizar ADZYNMA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ADZYNMA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

#### **1. O que é ADZYNMA e para que é utilizado**

ADZYNMA contém a substância ativa rADAMTS13, que é uma cópia artificial da enzima (proteína) natural ADAMTS13. Esta enzima está em falta nas pessoas com púrpura trombocitopénica trombótica congénita (PTTc).

A PTT congénita é uma doença do sangue muito rara na qual se formam coágulos sanguíneos em pequenos vasos sanguíneos por todo o corpo. Estes coágulos podem bloquear o fluxo de sangue e de oxigénio para os órgãos do corpo, o que leva a um número de plaquetas (componentes que ajudam o sangue a coagular) no sangue inferior ao normal.

A PTT congénita é causada por uma falta da enzima ADAMTS13 no sangue. A ADAMTS13 ajuda a prevenir a formação de coágulos sanguíneos ao decompor moléculas grandes chamadas fator de von Willebrand (FVW). Quando as moléculas de FVW são demasiado grandes, podem causar coágulos sanguíneos perigosos. ADZYNMA é utilizado para restabelecer os níveis de ADAMTS13 em falta. Isto ajuda a decompor estas moléculas maiores em moléculas mais pequenas, reduzindo a probabilidade de formação de coágulos sanguíneos e prevenindo potencialmente níveis baixos de plaquetas sanguíneas em doentes com PTTc.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar ADZYNMA**

##### **Não utilize ADZYNMA**

- se tiver tido reações alérgicas graves ou potencialmente fatais à rADAMTS13 ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

## **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar ADZYNMA.

### *Reações alérgicas*

Existe um risco de poder apresentar uma reação de hipersensibilidade de tipo alérgico a ADZYNMA. O seu médico deverá informá-lo acerca dos sinais iniciais de reações alérgicas graves, tais como:

- frequência cardíaca acelerada
- aperto no peito
- sibilos e/ou início súbito de dificuldade respiratória
- tensão arterial baixa
- urticária, erupção na pele e comichão na pele
- nariz com corrimento ou congestão nasal
- olhos vermelhos
- espirros
- inchaço rápido sob a pele em áreas como o rosto, garganta, braços e pernas
- cansaço
- náuseas (sensação de enjoo)
- vômitos
- sensações como dormência, formigueiro, picadas
- inquietação
- anafilaxia (reação alérgica grave que pode causar dificuldade em engolir e/ou respirar, face e/ou mãos vermelhas ou inchadas).

Se algum destes sintomas ocorrer, o seu médico irá decidir se o tratamento com ADZYNMA deve ser interrompido e administrar-lhe os medicamentos adequados para tratar a reação alérgica. Os sintomas graves, incluindo dificuldade em respirar e tonturas, exigem tratamento de emergência imediato.

### *Inibidores*

Podem desenvolver-se anticorpos neutralizantes (chamados inibidores) em alguns doentes que recebam ADZYNMA. Estes inibidores podem fazer com que o tratamento deixe de funcionar corretamente. Informe o seu médico se achar que o medicamento não está a funcionar consigo.

## **Outros medicamentos e ADZYNMA**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos.

## **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve receber ADZYNMA durante a gravidez, exceto se o seu médico o recomendar especificamente. Em conjunto com o seu médico, deve decidir se pode utilizar ADZYNMA se estiver a amamentar.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Podem ocorrer tonturas e sonolência após a utilização de ADZYNMA.

## **Manter um registo**

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento devem ser registados de forma clara.

## **ADZYNMA contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **ADZYNMA contém polissorbato 80**

Este medicamento contém 2,7 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de ADZYNMA 500 UI ou 1500 UI, o que equivale a um máximo de 0,216 mg/kg. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia conhecida.

### **3. Como utilizar ADZYNMA**

O tratamento com ADZYNMA ser-lhe-á administrado sob a supervisão de um médico com experiência no acompanhamento de doentes com doenças do sangue.

ADZYNMA é administrado por injeção intravenosa (numa veia). É fornecido ao seu médico como um pó, que será dissolvido (reconstituído) utilizando o solvente fornecido (um líquido capaz de dissolver o pó) antes de ser administrado.

A dose é calculada com base no seu peso corporal.

#### Tomar o medicamento no domicílio

O seu médico poderá decidir que você pode utilizar ADZYNMA no domicílio se estiver a tolerar bem as injeções. Quando conseguir autoinjetar ADZYNMA (ou este lhe for dado por um cuidador) depois de receber formação adequada por parte do médico assistente e/ou enfermeiro, o seu médico continuará a monitorizar a sua resposta ao tratamento. Se apresentar algum efeito indesejável durante a toma do medicamento no domicílio, tem de parar imediatamente a injeção e consultar um profissional de saúde.

#### Dose recomendada

##### *Terapêutica de substituição enzimática preventiva*

A dose normal é de 40 UI por kg do peso corporal, dados a cada duas semanas.

O seu médico pode alterar a frequência para uma vez por semana se ADZYNMA a cada duas semanas não estiver a funcionar consigo.

##### *Terapêutica de substituição enzimática conforme a necessidade para episódios súbitos de PTT*

Se desenvolver um episódio súbito de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), a dose recomendada de ADZYNMA é a seguinte:

- 40 UI/kg de peso corporal no dia 1.
- 20 UI/kg de peso corporal no dia 2.
- 15 UI/kg de peso corporal a partir do dia 3 uma vez por dia, até dois dias após a resolução do episódio súbito de PTT.

#### **Se tomar mais ADZYNMA do que deveria**

Tomar uma dose excessiva deste medicamento pode resultar em hemorragia.

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar ADZYNMA**

Se tiver falhado uma injeção de ADZYNMA, informe o seu médico assim que possível. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de utilizar ADZYNMA**

Fale com o seu médico se pretender parar o tratamento com ADZYNMA. Os sintomas da sua doença podem agravar-se se parar o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis com ADZYNMA:

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- infecção do nariz e garganta
- dor de cabeça
- sensação de tonturas
- enxaqueca
- diarreia
- náuseas

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- elevado número de plaquetas no sangue (trombocitose)
- sensação de sonolência
- prisão de ventre
- inchaço (distensão abdominal)
- fraqueza (astenia)
- sensação de calor
- atividade da ADAMTS13 anormal

#### Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### 5. Como conservar ADZYNMA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

##### Frascos para injetáveis fechados

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Os frascos para injetáveis de pó de ADZYNMA fechados podem ser conservados à temperatura ambiente (até 30 °C) durante um período de até 6 meses, mas sem ultrapassar o prazo de validade. ADZYNMA não deve voltar a ser colocado no frigorífico depois de conservado à temperatura ambiente. Registrar na embalagem a data em que ADZYNMA foi retirado do frigorífico.

##### Após reconstituição

Elimine qualquer medicamento reconstituído não utilizado após 3 horas.

Não utilize este medicamento se verificar que não é límpido e incolor.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de ADZYNMA**

- A substância ativa, rADAMTS13, é “uma desintegrina e metaloproteinase com motivos de trombospondina 13” recombinante purificada humana. Cada frasco para injetáveis de pó contém 500 ou 1500 UI de atividade nominal da rADAMTS13.
- O frasco para injetáveis de solvente contém 5 ml de água para preparações injetáveis.
- Os outros excipientes são: cloreto de sódio, cloreto de cálcio di-hidratado, L-histidina, manitol, sacarose e polissorbato 80 (E433). Ver secção 2 “ADZYNMA contém sódio” e “ADZYNMA contém polissorbato 80”.

### **Qual o aspeto de ADZYNMA e conteúdo da embalagem**

ADZYNMA é fornecido como um pó e solvente para solução injetável. O pó é um pó liofilizado branco. O solvente é límpido e incolor.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis de pó, um frasco para injetáveis de solvente, um dispositivo para reconstituição (BAXJECT II Hi-Flow), uma seringa descartável, um conjunto de perfusão e duas compressas com álcool.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Viena  
Áustria

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **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

**Eesti**

Takeda Pharma OÜ  
Tel.: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

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

**España**

Takeda Farmacéutica España, S.A.  
Tel.: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tél: + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel.: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel.: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel.: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel.: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar todos os anos, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

## **7. Instruções de utilização**

Estas instruções de utilização contêm informações sobre como proceder à reconstituição e perfusão de ADZYNMA.

**Estas instruções de utilização destinam-se aos profissionais de saúde e a doentes/cuidadores que administrem ADZYNMA no domicílio após formação adequada por parte de um profissional de saúde.**

O tratamento com ADZYNMA deve ser prescrito e supervisionado por um profissional de saúde com experiência no acompanhamento de doentes com doenças do sangue.

### **Importante:**

- **Para injeção intravenosa apenas após reconstituição.**
- Utilize uma técnica asséptica ao longo do procedimento.
- Consulte o prazo de validade do produto antes de utilizar.
- **Não** utilize ADZYNMA após o prazo de validade.
- Se o doente necessitar de mais do que um frasco para injetáveis de ADZYNMA por injeção, reconstitua cada frasco para injetáveis de acordo com as instruções indicadas em “Reconstituição”.
- Inspeção a solução reconstituída de ADZYNMA quanto a partículas e descoloração antes da administração. A solução deve ter um aspeto límpido e incolor.
- **Não** administre se forem visíveis partículas ou descoloração.
- Utilize ADZYNMA **no espaço de 3 horas** após a reconstituição quando conservado à temperatura ambiente.
- **Não** administre ADZYNMA na mesma tubagem ou recipiente em simultâneo com outros medicamentos para perfusão.

## Reconstituição

1. Prepare uma superfície limpa e plana e reúna todos os materiais de que irá necessitar para a reconstituição e administração (**Figura A**).

**Figura A**



2. Deixe os frascos para injetáveis de ADZYNMA e diluente atingirem a temperatura ambiente antes de utilizar.
3. Lave e seque bem as mãos.
4. Retire as cápsulas de fecho de plástico dos frascos para injetáveis de ADZYNMA e diluente e coloque os frascos para injetáveis sobre uma superfície plana (**Figura B**).

**Figura B**



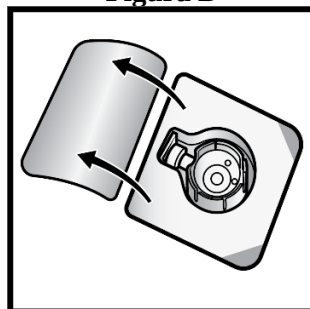
5. Limpe as rolhas de borracha com uma compressa com álcool e deixe-as secar antes de utilizar (**Figura C**).

**Figura C**



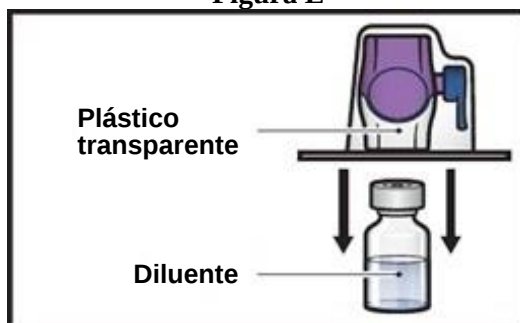
6. Abra a embalagem do dispositivo BAXJECT II Hi-Flow destacando a película, sem tocar no interior (**Figura D**).
- **Não** retire o dispositivo BAXJECT II Hi-Flow da embalagem.
  - **Não** toque no **espigão de plástico transparente**.

**Figura D**



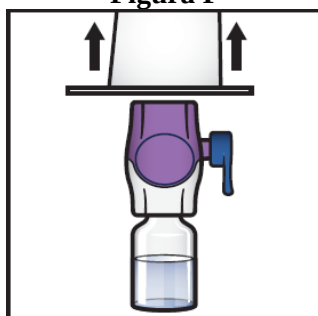
7. Vire a embalagem com o dispositivo BAXJECT II Hi-Flow para baixo e coloque-a por cima da parte superior do frasco para injetáveis de diluente. Pressione a direita até o **espigão de plástico transparente** perfurar a rolha do **frasco para injetáveis de diluente** (**Figura E**).

**Figura E**



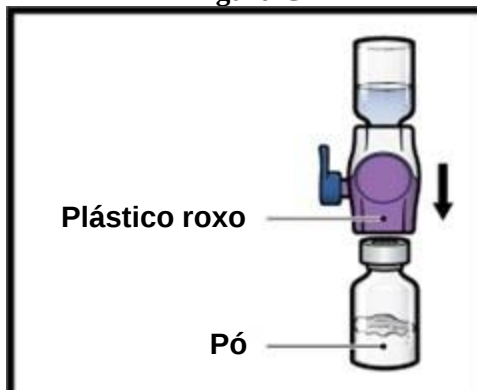
8. Segure na embalagem do dispositivo BAXJECT II Hi-Flow pela extremidade e puxe a embalagem para fora do dispositivo (**Figura F**).
- **Não** retire a **tampa azul** do dispositivo BAXJECT II Hi-Flow.
  - **Não** toque no **espigão de plástico roxo** exposto.

**Figura F**



9. **Vire o sistema ao contrário** de forma que o **frasco para injetáveis de diluente** passe a ficar por cima. Pressione o dispositivo BAXJECT II Hi-Flow a direito até o **espigão de plástico roxo** perfurar a rolha do **frasco para injetáveis de pó** de ADZYNMA (**Figura G**). O vácuo irá aspirar o diluente para dentro do **frasco para injetáveis de pó** de ADZYNMA.
- Poderá observar algumas bolhas ou espuma – são normais e deverão desaparecer em breve.

**Figura G**



10. Agite os frascos para injetáveis ligados de forma **suave** e contínua até o pó se dissolver por completo (**Figura H**).
- **Não** agite o frasco para injetáveis.

**Figura H**



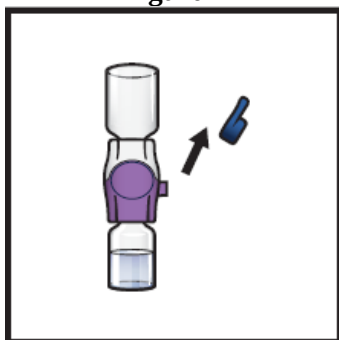
11. Inspeção visualmente a solução reconstituída quanto à presença de partículas antes da administração.
- **Não** utilize o produto se forem visíveis partículas ou descoloração.
12. Se a dose exigir mais do que um frasco para injetáveis de ADZYNMA, reconstitua cada frasco para injetáveis seguindo os passos acima.
- **Utilize um dispositivo BAXJECT II Hi-Flow diferente para reconstituir cada frasco para injetáveis de ADZYNMA e diluente.**

## Administração de ADZYNMA

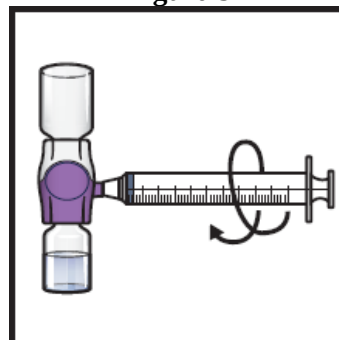
13. Retire a **tampa azul** do dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (**Figura I**). Encaixe uma seringa Luer-lock (**Figura J**).

- **Não** injete ar no sistema.

**Figura I**

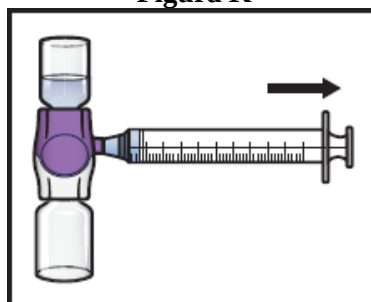


**Figura J**



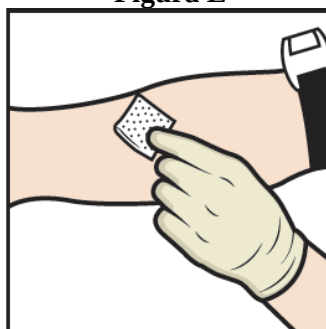
14. **Vire o sistema ao contrário** (o frasco para injetáveis de ADZYNMA passa a ficar por cima). Aspire a **solução reconstituída** para dentro da seringa puxando lentamente o êmbolo para trás (**Figura K**).

**Figura K**



15. Se um doente necessitar de receber mais do que um frasco para injetáveis de ADZYNMA, o conteúdo dos vários frascos para injetáveis pode ser aspirado para dentro da mesma seringa. Repita este processo para todos os frascos para injetáveis reconstituídos de ADZYNMA até se atingir o volume total a administrar.
16. Retire a seringa e encaixe uma agulha para injeção adequada ou um conjunto de perfusão.
17. Aponte a agulha para cima e remova quaisquer bolhas de ar batendo suavemente na seringa com o dedo e expulsando lenta e cuidadosamente o ar da seringa e da agulha.
18. Coloque um torniquete e limpe o local da injeção escolhido com uma compressa com álcool (**Figura L**).

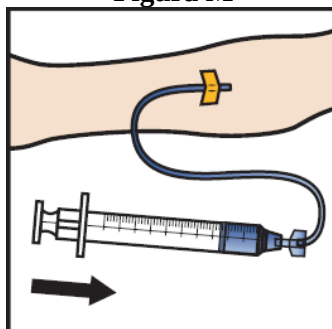
**Figura L**



19. Insira a agulha na veia e retire o torniquete.

20. Proceda à perfusão do ADZYNMA reconstituído **lentamente**, a uma taxa de **2 a 4 ml por minuto (Figura M)**.
- Pode ser utilizada uma bomba de seringa para controlar a taxa de administração.

**Figura M**



21. Retire a agulha da veia e aplique pressão no local da injeção durante vários minutos.
- **Não** volte a tapar a agulha.

### **Conservação de ADZYNMA**

- Conserve ADZYNMA no frigorífico (2 °C – 8 °C) ou à temperatura ambiente (até 30 °C) durante um período de até 6 meses.
- ADZYNMA **não** deve voltar a ser colocado no frigorífico depois de conservado à temperatura ambiente.
- **Registe** na embalagem a data em que ADZYNMA foi retirado do frigorífico.
- **Não** congele.
- Conserve na embalagem de origem para proteger da luz.
- **Não** utilize após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após EXP.
- Utilize ADZYNMA **no espaço de 3 horas** após a reconstituição. Elimine qualquer produto reconstituído não utilizado no espaço de 3 horas após a reconstituição.

### **Eliminação de ADZYNMA**

- Os frascos para injetáveis destinam-se apenas para **uma única utilização**.
- Elimine a agulha, a seringa e os frascos para injetáveis vazios num recipiente para objetos cortantes resistente a perfuração.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.