

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADZYNMA 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADZYNMA 1 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ADZYNMA 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje nominálně 500 mezinárodních jednotek (IU) aktivity rADAMTS13* měřených z hlediska účinnosti.

Po rekonstituci s 5 ml dodaného rozpouštědla má roztok účinnost přibližně 100 IU/ml.

ADZYNMA 1 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje nominálně 1 500 IU aktivity rADAMTS13* měřených z hlediska účinnosti.

Po rekonstituci s 5 ml dodaného rozpouštědla má roztok účinnost přibližně 300 IU/ml.

*ADZYNMA je purifikovaný bivariantní lidský rekombinantní enzym „A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13“ (rADAMTS13) produkováný v buňkách ovarií křečička čínského (Chinese Hamster Ovary, CHO) technologií rekombinantní DNA (směs nativní rADAMTS13 Q23 a variantní rADAMTS13 R23 s kontrolovaným rozsahem poměru obou variant), označovaný jako rADAMTS13.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Bílý lyofilizovaný prášek.

Rozpouštědlo je čirý a bezbarvý roztok.

Rekonstituovaný roztok má pH 6,7–7,3 a osmolalitu nejméně 240 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

ADZYNMA je enzymová substituční terapie (ERT) indikovaná k léčbě deficitu ADAMTS13 u pediatrické populace a dospělých pacientů s vrozenou trombotickou trombocytopenickou purpurou (cTTP).

Přípravek ADZYNMA se může používat u všech věkových skupin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem ADZYNMA se má zahájit pod dohledem lékaře se zkušenostmi s péčí o pacienty s hematologickými poruchami.

Dávkování

Profylaktická enzymová substituční terapie

- 40 IU/kg tělesné hmotnosti jednou za dva týdny.
- Frekvenci profylaktického dávkování lze na základě klinické odpovědi upravit na 40 IU/kg tělesné hmotnosti jednou týdně (viz body 5.1 a 5.2).

Enzymová substituční terapie dle potřeby pro akutní epizody TTP

V případě akutní epizody trombotické trombocytopenické purpury (TTP) je doporučená dávka přípravku ADZYNMA následující:

- 1. den 40 IU/kg tělesné hmotnosti.
- 2. den 20 IU/kg tělesné hmotnosti.
- Od 3. dne až do dvou dnů po vyřešení akutní ataky 15 IU/kg tělesné hmotnosti jednou denně (viz bod 5.1).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Údaje o použití přípravku ADZYNMA u pacientů ve věku 65 a více let jsou omezené. Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy není u starších pacientů nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Protože rADAMTS13 je rekombinantní bílkovina s vysokou molekulovou hmotností, není vylučovaná renálně a u pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Protože rADAMTS13 je rekombinantní bílkovina s vysokou molekulovou hmotností, vylučuje se katabolismem (spíše než jaterním metabolismem) a u pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Doporučený režim dávkování dle tělesné hmotnosti je u pediatrických pacientů stejný jako u dospělých. Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy může být u dětí s tělesnou hmotností < 10 kg pravděpodobnější, že bude potřeba upravit frekvenci dávkování z dávkování jednou za dva týdny na dávkování jednou týdně (viz bod 5.2).

Způsob podání

Pouze intravenózní podání po rekonstituci.

ADZYNMA 500 IU a ADZYNMA 1 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok se podávají rychlostí 2 až 4 ml za minutu.

Podávání v domácím prostředí nebo samostatné podávání

U pacientů, kteří dobře snášejí injekce, lze zvážit samostatné podávání či podávání v domácím prostředí pod dohledem zdravotnického pracovníka. O přechodu pacienta na samostatné podávání nebo podávání v domácím prostředí má být rozhodnuto na základě posouzení a doporučení ošetřujícího lékaře. Před zahájením podávání v domácím prostředí nebo samostatného podávání musí být pacient a/nebo pečovatel řádně proškolen ošetřujícím lékařem a/nebo zdravotní sestrou. Dávkování a rychlost podání v domácím prostředí musí zůstat neměnné a nesmí se měnit bez porady s ošetřujícím lékařem. Pokud pacient během podávání v domácím prostředí zaznamená časné známky hypersensitivity, musí se proces podávání ihned zastavit a je třeba zahájit příslušnou léčbu (viz bod 4.4). Následující injekce je třeba podávat ve zdravotnickém zařízení. Léčbu má pečlivě sledovat ošetřující lékař.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Život ohrožující hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivní reakce

Může se vyskytnout hypersenzitivita alergického typu, včetně anafylaktické reakce. Pacienty je třeba informovat o časných známkách hypersenzitivních reakcí, které mohou mimo jiné zahrnovat tachykardii, tíseň na hrudi, sípot a/nebo akutní respirační tíseň, hypotenzi, generalizovanou kopřivku, pruritus, konjunktivitidu, angioedém, letargii, nauzeu, zvracení, parestezii, neklid, a mohou se rozvinout v anafylaktický šok. Pokud se vyskytnou známky a příznaky závažných alergických reakcí, podávání tohoto léčivého přípravku se musí okamžitě ukončit a má být poskytnuta odpovídající podpůrná péče.

Imunogenita

Jako u všech terapeutických proteinů existuje možnost imunogenity. U pacientů může po léčbě přípravkem ADZYNMA dojít ke vzniku protilátek proti rADAMTS13, což může mít za následek sníženou reakci na rADAMTS13 (viz bod 5.1). Pokud existuje podezření na přítomnost těchto protilátek a lék není dostatečně účinný, zvažte jiné terapeutické postupy.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku ADZYNMA těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Použití přípravku ADZYNMA v těhotenství může ošetřující lékař zvážit pouze po důkladné analýze jednotlivých rizik a přínosů před léčbou a v průběhu léčby.

Kojení

Informace o vylučování rADAMTS13 do lidského mateřského mléka nebo zvířecího mléka nejsou dostatečné, ale jeho vylučování do lidského mateřského mléka je nepravděpodobné z důvodu vysoké molekulové hmotnosti. Při rozhodování o tom, zda se má kojení či podávání přípravku ADZYNMA přerušit, je třeba zvážit, jak důležitý je tento léčivý přípravek pro matku.

Fertilita

Údaje o účincích rADAMTS13 na fertilitu mužů a žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na fertilitu mužů a žen (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rekombinantní rADAMTS13 může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání přípravku ADZYNMA se může vyskytnout závrať a somnolence (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými v klinických studiích byly bolest hlavy (31,5 %), průjem (17,8 %), závrať (16,4 %), infekce horních cest dýchacích (15,1 %), nauzea (13,7 %) a migréna (11 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky léku jsou uvedeny v tabulce 1.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů databáze MedDRA a frekvence. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé třídě orgánových systémů (SOC) jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající frekvence. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem ADZYNMA

Třídy orgánových systémů (SOC) dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Velmi časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytóza	Časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
	Závrať	Velmi časté
	Migréna	Velmi časté
	Somnolence	Časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté
	Nauzea	Velmi časté
	Zácpa	Časté
	Abdominální distenze	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Časté
	Pocit horka	Časté
Vyšetření	Abnormální aktivita ADAMTS13	Časté

Pediatrická populace

Údaje z kontrolovaných studií přípravku ADZYNMA týkající se pediatrických pacientů jsou omezené. Hodnocení bezpečnosti u pediatrických pacientů je založeno na údajích bezpečnosti z jedné klinické studie fáze 3 porovnávající přípravek ADZYNMA s terapiemi na bázi plazmy (podle přiřazení zkoušejícího čerstvě zmrazená plazma [FFP], plazma ošetřená solvent-detergentem [S/D] nebo koncentráty faktoru VIII: von Willebrandův faktor [FVIII-VWF] a jedné studie fáze 3b. Studie zahrnovaly 20 pediatrických pacientů ve věku od 2 do 17 let v profylaktické kohortě a 1 pediatrického pacienta ve věku od 2 do 17 let v kohortě s léčbou v případě potřeby. Celkově byl bezpečnostní profil u těchto pediatrických pacientů podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělé populace.

Jeden novorozenec starý 36 hodin byl léčen přípravkem ADZYNMA v rámci programu použití léčivého přípravku ze soucitu a po 2 letech profylaktické léčby u něj nebyly zaznamenány žádné obavy týkající se bezpečnosti či imunogenity.

U pediatrické populace se předpokládá stejná frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V klinických studiích se používaly jednotlivé dávky až do 160 IU/kg a jejich bezpečnostní profil obecně odpovídal výsledkům klinických studií u pacientů s cTTP.

Na základě farmakologického účinku rADAMTS13 existuje v případě předávkování možnost zvýšeného rizika krvácení (viz bod 5.1).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika, enzymy, kód ATC: B01AD13

Mechanismus účinku

rADAMTS13 je rekombinantní forma endogenního enzymu ADAMTS13. ADAMTS13 je plazmatická zinková metaloproteáza, která reguluje aktivitu von Willebrandova faktoru (VWF) štěpením velkých a ultravelkých multimerů VWF na menší jednotky, čímž snižuje vazebné vlastnosti VWF na trombocyty a jeho sklon k tvorbě mikrotrombů. Očekává se, že rADAMTS13 sníží či eliminuje spontánní tvorbu mikrotrombů z trombocytů VWF, což u pacientů s cTTP vede ke spotřebě trombocytů a trombocytopenii.

Farmakodynamické účinky

Imunogenita

Protilátky proti léčivu (ADA) byly detekovány velmi často. Žádný důkaz vlivu ADA na farmakokinetiku, účinnost či bezpečnost nebyl pozorován, údaje jsou však stále omezené (viz bod 4.4).

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost se hodnotily ve dvou probíhajících studiích (studie 281102 a studie 3002).

Studie 281102

Přípravek ADZYNMA byl hodnocen v globální, prospektivní, randomizované, kontrolované, otevřené, multicentrické, zkřížené studii fáze 3 zahrnující 2 období následované jednoramenným pokračovacím

obdobím (studie 281102) hodnotícím účinnost a bezpečnost profylaktické ERT a ERT dle potřeby přípravkem ADZYNMA v porovnání s terapiemi na bázi plazmy u pacientů se závažnou cTTP (aktivita ADAMTS13 < 10 %).

Profylaktická enzymová substituční terapie u pacientů s cTTP

Účinnost přípravku ADZYNMA v profylaktické léčbě pacientů s cTTP byla hodnocena u 46 pacientů v profylaktické kohortě, kteří byli randomizováni do skupin, kde 6 měsíců dostávali profylaktickou léčbu zahrnující buď přípravek ADZYMNA v dávce 40 IU/kg ($\pm$ 4 IU/kg), nebo terapii na bázi plazmy (1. období) jednou týdně (pacienti, kteří byli před zapojením do studie léčeni terapiemi na bázi plazmy jednou týdně) nebo jednou za dva týdny, a poté přešli k druhé léčbě na dalších 6 měsíců (2. období). Po 1. a 2. období vstoupili všichni pacienti do 6měsíčního období léčby v jednom rameni přípravkem ADZYNMA (3. období). Počáteční frekvence profylaktické léčby přípravkem ADZYNMA byla jednou za dva týdny pro 35 (76,1 %) pacientů a jednou týdně pro 9 (19,6 %) pacientů.

Průměrný (SD) věk činil 30,5 (16,0) let (rozmezí: 3 až 58 let). Ze 46 pacientů byli 4 (8,7 %) ve věku < 6 let, 4 (8,7 %) ve věku $\geq$ 6 až < 12 let, 4 (8,7 %) ve věku $\geq$ 12 až < 18 let a 34 (73,9 %) ve věku $\geq$ 18 let. Průměrná (SD) tělesná hmotnost činila 65,9 kg (21,8) (rozmezí: 18,5 až 102,4 kg) a většina pacientů byli běloši (65,2 %), ženského pohlaví (58,7 %), z nichž 74,1 % bylo v reprodukčním věku.

Před zapojením do studie většina (69,6 %) pacientů podstupovala léčbu FFP, 21,7 % dostávalo plazmu ošetřenou solvent-detergentem (S/D) a 6,5 % dostávalo koncentrát FVIII-VWF.

Účinnost profylaktické léčby přípravkem ADZYNMA u pacientů s cTTP byla hodnocena na základě incidence akutních epizod TTP (definovaných snížením počtu trombocytů $[\geq 50 \%$ výchozí hodnoty nebo počtem trombocytů $< 100 \times 10^9/l$] a zvýšením laktátdehydrogenázy [LDH] $[> 2 \times$ výchozí hodnoty nebo $> 2 \times$ horní hranice normálních hodnot (ULN)]), subakutních epizod TTP (definovaných epizodami zahrnujícími trombocytopenii nebo mikroangiopatickou hemolytickou anemii; známek a příznaků specifických pro určité orgány, například epizod zahrnujících mimo jiné renální dysfunkce, epizod zahrnujících neurologické symptomy, horečku, únavu/letargii a/nebo bolest břicha), a projevů TTP, jako je například (trombocytopenie, mikroangiopatická hemolytická anemie, neurologické symptomy, renální dysfunkce a bolest břicha), stejně jako incidenci dodatečných dávek kvůli subakutním epizodám TTP (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Výsledky profylaktické kohorty účinnosti u pacientů s cTTP (1. a 2. období)

	ADZYNMA n = 45	Terapie na bázi plazmy n = 46
Akutní epizody TTP		
Počet subjektů s epizodou (počet epizod)	0 (0)	1 (1)
Subakutní epizody TTP		
Počet subjektů s epizodou (počet epizod)	1 (1)	6 (7)
Počet subjektů dostávajících dodatečnou dávku kvůli subakutní epizodě	0	4
Počet dodatečných dávek kvůli subakutní epizodě	0	9

Projevy TTP		
Epizody zahrnující trombocytopenii ^a		
Počet subjektů s epizodou (počet epizod)	13 (49)	23 (91)
Roční míra epizod na základě modelu, ^b LSM (SE)	0,92 (0,262)	1,72 (0,457)
Epizody zahrnující mikroangiopatickou hemolytickou anemii ^c		
Počet subjektů s epizodou (počet epizod)	8 (23)	12 (32)
Roční míra epizod na základě modelu, ^b LSM (SE)	0,37 (0,136)	0,59 (0,194)
Epizody zahrnující neurologické symptomy ^d		
Počet subjektů s epizodou (počet epizod)	4 (18)	7 (29)
Roční míra epizod na základě modelu, ^b LSM (SE)	0,13 (0,068)	0,23 (0,109)
Epizody zahrnující renální dysfunkce ^e		
Počet subjektů s epizodou (počet epizod)	5 (11)	2 (5)
Roční míra epizod na základě modelu, ^b LSM (SE)	0,17 (0,090)	0,08 (0,052)
Epizody zahrnující bolest břicha		
Počet subjektů s epizodou (počet epizod)	2 (4)	6 (8)
Roční míra epizod na základě modelu, ^b LSM (SE)	0,09 (0,055)	0,17 (0,086)

LSM = průměr nejmenších čtverců; SE = standardní chyba; TTP = trombotická trombocytopenická purpura.

^a Snížení počtu trombocytů ≥ 25 % výchozí hodnoty nebo počet trombocytů $< 150 \times 10^9/l$.

^b Z negativního binomického modelu se smíšenými efekty.

^c Zvýšení LDH $> 1,5 \times$ výchozí hodnoty nebo $> 1,5 \times$ ULN.

^d Poruchy nervového systému (např. bolest hlavy, zmatenost, problém s pamětí, podrážděnost, parestezie, dysartrie, dysfonie, poškození hlasu, fokální nebo obecné motorické příznaky, včetně záchvatů křečí).

^e Vzestup kreatininu v séru $> 1,5 \times$ výchozí hodnoty.

Celkové výsledky účinnosti přípravku ADZYNMA byly v průběhu celé studie konzistentní, a to včetně 3. období a napříč všemi věkovými skupinami.

Enzymová substituční terapie dle potřeby pro akutní epizody TTP

Účinnost enzymové substituční terapie dle potřeby pro akutní epizody TTP byla po celou dobu trvání studie hodnocena na základě poměru akutních atak TTP reagujících na přípravek ADZYNMA v profylaktické kohortě a kohortě léčby dle potřeby.

Akutní ataka TTP reagující na přípravek ADZYNMA byla definována jako vyřešená ataka TTP, když počet trombocytů byl $\geq 150 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů byl v rámci 25 % výchozí hodnoty, podle toho, k čemu došlo nejdříve, a LDH $\leq 1,5 \times$ výchozí hodnoty nebo $\leq 1,5 \times$ ULN, aniž by bylo potřeba použít jiný přípravek obsahující ADAMTS13.

Kohorta léčby dle potřeby zahrnovala 5 dospělých pacientů (≥ 18 let) a 1 pediatrického pacienta (< 6 let). Pacienti zařazení do této kohorty měli celkem 7 akutních epizod TTP. Z těchto 6 pacientů byli 2 pacienti

randomizováni a dostávali léčbu přípravkem ADZYNMA dle potřeby a 4 pacienti byli randomizováni a byly jim poskytnuty terapie na bázi plazmy. Všechny 7 akutních epizod TTP bylo vyřešeno léčbou přípravkem ADZYNMA nebo terapiemi na bázi plazmy do 5 dnů.

Většina pacientů (66,7 %) byla mužského pohlaví, běloši (50 %) s mediánem (min, max) věku 20 (5; 36) let, průměrnou (SD) tělesnou hmotností 56,4 (18,6) kg a mediánem (min, max) tělesné hmotnosti 64,3 (23,0; 74,0) kg.

Studie 3002 (pokračovací studie)

Pacienti, kteří dokončili studii fáze 3 (studii 281102) byli způsobilí k zařazení do dlouhodobé pokračovací studie (studie 3002). Profylaktická kohorta zahrnovala 65 pacientů, z nichž 40 jich přešlo ze studie 281102 a 25 jich nepodstoupilo žádnou předchozí léčbu. Ze 40 pacientů, kteří do studie přešli, jich 7 (17,5 %) bylo ve věku ≥ 12 až < 18 let a 33 (82,5 %) pacientů bylo ve věku ≥ 18 let. Z 25 pacientů, kteří nepodstoupili žádnou předchozí léčbu, byli 3 (12 %) ve věku < 6 let, 3 (12 %) ve věku ≥ 6 do < 12 let, 3 (12 %) ve věku ≥ 12 až < 18 let a 16 (64 %) ve věku ≥ 18 let. Kohorta léčby dle potřeby zahrnovala 1 pacienta ve věku ≥ 6 až < 12 let. Všichni pacienti byli léčeni přípravkem ADZYNMA. Průměrná a maximální délka trvání profylaktické léčby činila 0,98 roku, resp. 2,17 roku. Míra výskytu akutních a subakutních epizod TPP a projevů TPP odpovídala výsledkům studie 281102.

Pediatrická populace

Celkově byla účinnost u pediatrických pacientů podobná účinnosti pozorované u dospělé populace.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ADZYNMA u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě vrozené trombotické trombocytopenické purpury (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Výjimečné okolnosti

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický (FK) profil přípravku ADZYNMA byl stanoven na základě analýz údajů aktivity ADAMTS13 v klinických studiích.

Po jednom intravenózním podání přípravku ADZYNMA v dávkách 5 IU/kg, 20 IU/kg a 40 IU/kg dospělým a dospívajícím bylo pozorováno zvýšení individuální aktivity ADAMTS13 související s dávkou a dosáhlo maxima přibližně 1 hodinu po podání či dříve. Při klinické dávce 40 IU/kg činil průměrný (SD) poločas a průměrná doba setrvání léčiva v organismu (MRT) u dospělých a dospívajících 47,8 (13,7) hodin, resp. 63,8 (16,0) hodin.

Populační FK parametry aktivity ADAMTS13 po intravenózním podání přípravku ADZYNMA v dávce 40 IU/kg u dospělých, dospívajících a mladších dětí jsou popsány v tabulce 3.

Tabulka 3: Farmakokinetické parametry aktivity ADAMTS13 po intravenózním podání přípravku ADZYNMA pacientům s cTTP

Parametr (jednotka)	Průměr (SD) min; max (n = 83)
$C_{\max}$ (IU/ml)	1,13 (0,29) 0,72; 2,29
AUC (IU*h/ml)	72,8 (37,4) 38,7; 274
Délka trvání aktivity ADAMTS13 nad 10 % (dny)	8,85 (2,45) 4,51; 14,0

AUC = plocha pod křivkou aktivity ADAMTS13 v čase; $C_{\max}$ = maximální aktivita ADAMTS13.

Poznámka: 1 IU/ml aktivity ADAMTS13 odpovídá 100 % průměrné normální aktivity.

Intravenózní podání přípravku ADZYNMA v dávce 40 IU/kg mělo v porovnání s terapiemi na bázi plazmy za následek větší než 5násobně vyšší expozice aktivity ADAMTS13 ($C_{\max}$, AUC a doba trvání aktivity vyšší než 10 % ADAMTS13) a nižší variabilitu.

Zvláštní populace

Věk, pohlaví, rasa a další vnitřní faktory

Vedle režimu dávkování na základě tělesné hmotnosti nebyly žádné vnitřní faktory, jako například věk, pohlaví, rasa, výchozí odhad glomerulární filtrace (eGFR) a výchozí bilirubin, identifikovány jako proměnné ovlivňující farmakokinetiku ADAMTS13.

FK charakteristiky aktivity ADAMTS13 (MRT, distribuční objem v ustáleném stavu [V_{ss}] a clearance [CL]) byly podobné u všech věkových skupin pacientů s cTTP. Dávkování přípravku ADZYNMA na základě tělesné hmotnosti poskytuje podobné FK parametry aktivity ADAMTS13 ($C_{\max}$ a průměrná aktivita ADAMTS13 [C_{ave}]) v různých věkových skupinách, včetně pediatrických pacientů ve věku < 12 let.

U dětí s tělesnou hmotností < 10 kg bylo odhadnuto kratší (5-6 dnů) průměrné trvání ADAMTS13 aktivity nad 10 % ve srovnání s dospělými (přibližně 10 dní).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jednorázovém podání, reprodukční a vývojové toxicity, lokální tolerance a imunogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie k hodnocení mutagenního a kancerogenního potenciálu rADAMTS13 nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Chlorid sodný
Dihydrát chloridu vápenatého
Histidin
Mannitol
Sacharosa
Polysorbát 80 (E 433)

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 6 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Prášek

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek ADZYNMA může být uchováván v lyofilizované formě při pokojové teplotě do 30 °C po dobu až 6 měsíců, nikoli však po datu použitelnosti.

Po uchovávání při pokojové teplotě nevracejte přípravek ADZYNMA do chladničky.

Na krabičku zaznamenejte datum, kdy byl přípravek ADZYNMA vyjmut z chladničky.

Po rekonstituci

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

ADZYNMA 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedno balení obsahuje:

- prášek v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou z butylové pryže,
- 5 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou z butylové pryže,
- jedno zařízení pro rekonstituci (BAXJECT II Hi-Flow),
- jednu jednorázovou 10ml injekční stříkačku,
- jeden 25G infuzní set,
- dva tampony napuštěné alkoholem.

ADZYNMA 1 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedno balení obsahuje:

- prášek v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou z butylové pryže,
- 5 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou z butylové pryže,
- jedno zařízení pro rekonstituci (BAXJECT II Hi-Flow),
- jednu jednorázovou 20ml injekční stříkačku,
- jeden 25G infuzní set,
- dva tampony napuštěné alkoholem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek ADZYNMA se po rekonstituci prášku dodanou vodou pro injekci podává intravenózně.

Všeobecné pokyny

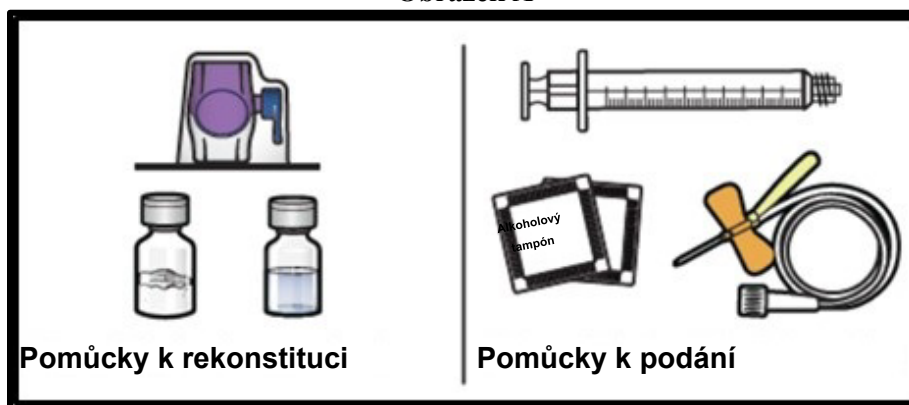
- Na základě tělesné hmotnosti pacienta vypočítejte podávanou dávku a objem.
- Během celého postupu používejte aseptickou techniku.
- Před použitím zkontrolujte dobu použitelnosti přípravku.
- Po uplynutí doby použitelnosti přípravek ADZYNMA nepoužívejte.
- Pokud pacient potřebuje na jednu injekci více než jednu injekční lahvičku přípravku ADZYNMA, rekonstituujte každou injekční lahvičku podle pokynů uvedených v části „Rekonstituce“. Vezměte prosím na vědomí, že zařízení BAXJECT II Hi-Flow je určeno k použití pouze s jednou injekční lahvičkou přípravku ADZYNMA a vodou pro injekci, rekonstituce a vyprázdnění druhé injekční lahvičky do injekční stříkačky proto vyžaduje druhé zařízení BAXJECT II Hi-Flow.
- Pokud to umožňuje roztok a obal, mají být parenterální léčivé přípravky před podáním vizuálně zkontrolovány kvůli pevným částicím a změně zbarvení. Rekonstituovaný roztok přípravku ADZYNMA musí být čirý a bezbarvý.
- Pokud pozorujete pevné částice nebo změnu zbarvení, přípravek nepodávejte.
- Pokud se přípravek ADZYNMA uchovává při pokojové teplotě, podejte ho do 3 hodin od rekonstituce.

- Přípravek ADZYNMA nepodávejte stejným infuzním setem nebo ze stejné nádoby spolu s dalšími léčivými přípravky určenými k infuzi.

Rekonstituce

1. Připravte si čistou a rovnou plochu a shromážděte veškeré pomůcky, které budete potřebovat k rekonstituci a podání (**obrázek A**).

Obrázek A



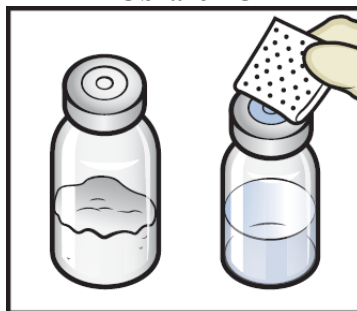
2. Injekční lahvičky s přípravkem ADZYNMA a s rozpouštědlem nechte před použitím dosáhnout pokojové teploty.
3. Důkladně si umyjte a usušte ruce.
4. Z injekčních lahviček s přípravkem ADZYNMA a rozpouštědla sejměte plastové uzávěry a injekční lahvičky položte na rovnou plochu (**obrázek B**).

Obrázek B



5. Pryžové zátky otřete tampónem napuštěným alkoholem a před použitím je nechte oschnout (**obrázek C**).

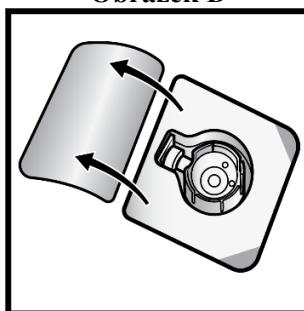
Obrázek C



6. Obal zařízení BAXJECT II Hi-Flow otevřete sloupnutím víčka, aniž byste se dotkli vnitřku (**obrázek D**).

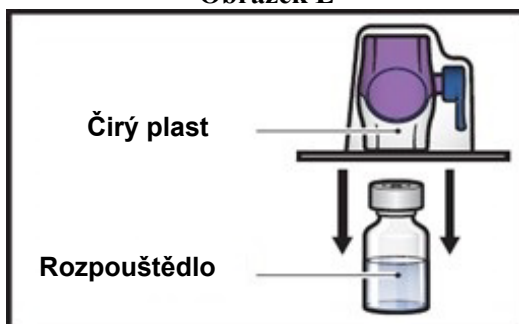
- Zařízení BAXJECT II Hi-Flow **nevyjímáte** z obalu.
- **Nedotýkejte se čírého plastového hrotu.**

Obrázek D



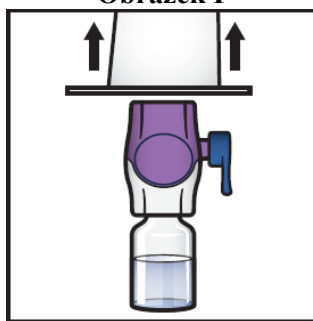
7. Obal zařízení BAXJECT II Hi-Flow otočte vzhůru nohama a umístěte jej na víčko injekční lahvičky s rozpouštědlem. Zatlačte na něj přímo dolů tak, aby **čirý plastový hrot** propíchl zátku **injekční lahvičky s rozpouštědlem** (**obrázek E**).

Obrázek E



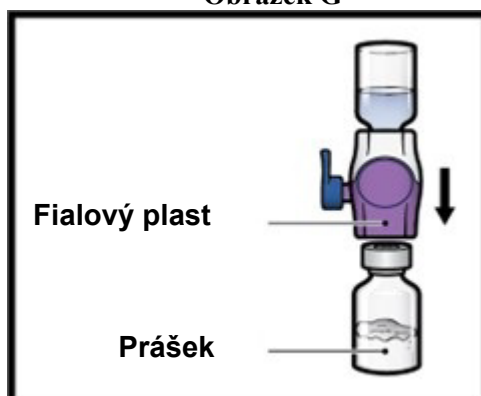
8. Obal zařízení BAXJECT II Hi-Flow uchopte za jeho okraj a obal ze zařízení stáhněte (**obrázek F**).
- Ze zařízení BAXJECT II Hi-Flow **nesnímejte modrý uzávěr.**
 - **Nedotýkejte se odhaleného fialového plastového hrotu.**

Obrázek F



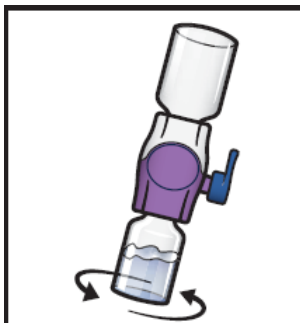
9. **Systém otočte** tak, aby **injekční lahvička s rozpouštědlem** byla nyní nahoře. Zařízení BAXJECT II Hi-Flow zatlačte přímo dolů tak, aby **fialový plastový hrot** propíchl zátku **injekční lahvičky s práškem** přípravku ADZYNMA (**obrázek G**). Díky vakuu se rozpouštědlo natáhne do **injekční lahvičky s práškem** přípravku ADZYNMA.
- Můžete si všimnout bublin či pěny – je to normální a měly by brzy zmizet.

Obrázek G



10. Spojené injekční lahvičky **jemně** a nepřetržitě krouživým pohybem promíchávejte, dokud se prášek zcela nerozpustí (**obrázek H**).
- Injekční lahvičkou **netřepejte**.

Obrázek H



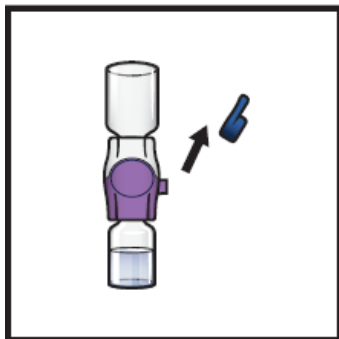
11. Před podáním rekonstituovaný roztok vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje pevné částice.
- Pokud pozorujete pevné částice nebo změnu zbarvení, přípravek **nepoužívejte**.

12. Pokud dávka vyžaduje více než jednu injekční lahvičku přípravku ADZYNMA, rekonstituujte každou injekční lahvičku podle výše uvedených kroků.
- **K rekonstituci každé injekční lahvičky s přípravkem ADZYNMA a rozpouštědla použijte jiné zařízení BAXJECT II Hi-Flow.**

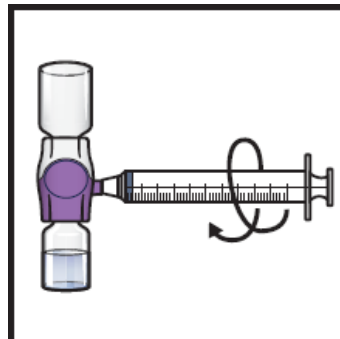
Pokyny k podávání

13. Ze zařízení BAXJECT II Hi-Flow sejměte **modrý uzávěr (obrázek I)**. Připojte injekční stříkačku Luer-lock (**obrázek J**).
- **Nevstříkujte** do systému vzduch.

Obrázek I

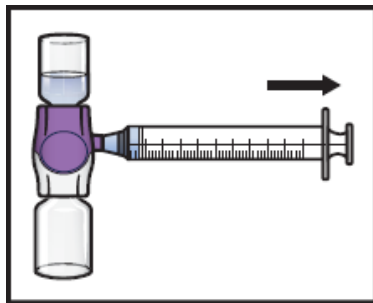


Obrázek J



14. **Systém otočte vzhůru nohama** (injekční lahvička s přípravkem ADZYNMA je nyní nahoře). Pomalým vytahováním pístu natáhněte **rekonstituovaný roztok** do injekční stříkačky (**obrázek K**).

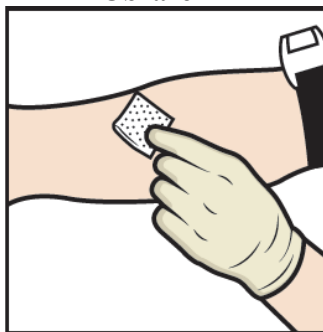
Obrázek K



15. Pokud má pacient dostat více než jednu injekční lahvičku s přípravkem ADZYNMA, lze do jedné injekční stříkačky natáhnout obsah několika injekčních lahviček. Tento proces zopakujte se všemi rekonstituovanými injekčními lahvičkami s přípravkem ADZYNMA, dokud není dosaženo celkového objemu, který je třeba podat.
16. Odpojte injekční stříkačku a připojte vhodnou injekční jehlu nebo infuzní set.
17. Jehlu namiřte vzhůru a jemným poklepáním prstu na injekční stříkačku a pomalým a opatrným vytlačáním vzduchu z injekční stříkačky a jehly odstraňte případné vzduchové bubliny.

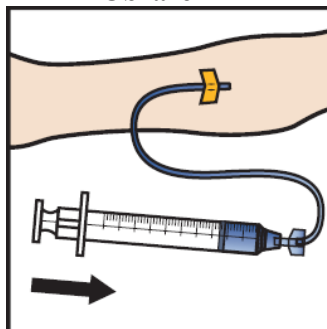
18. Přiložte škrtidlo a tampónem napuštěným alkoholem očistěte vybrané místo podání injekce. (obrázek L).

Obrázek L



19. Zaveďte jehlu do žíly a uvolněte škrtidlo.
20. Rekonstituovaný přípravek ADZYNMA podávejte **pomalu**, a to rychlostí **2 až 4 ml za minutu** (obrázek M).
- K ovládání rychlosti podání lze použít injekční pumpu.

Obrázek M



21. Vytáhněte jehlu ze žíly a místo vpichu několik minut tiskněte.
• Na jehlu **nevracejte kryt**.
22. Jehlu, injekční stříkačku a prázdné injekční lahvičky vhodte do nádoby na ostré předměty odolné proti propíchnutí.
• Injekční stříkačky a jehly **nevyhazujte** do domovního odpadu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1837/001

EU/1/24/1837/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. srpna 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

08/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.