

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ADZYNMA 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

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

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

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

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały liofilizowany proszek.

Rozpuszczalnik jest przezroczystym i bezbarwnym roztworem.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy ADZYNMA może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Profilaktyczna enzymatyczna terapia zastępcza

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

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Do podania dożylnego wyłącznie po rekonstytucji.

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

Podawanie produktu leczniczego w warunkach domowych lub samodzielne

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Reakcje nadwrażliwości

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

Immunogenność

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

Zawartość sodu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

Immunogenność

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Badanie 281102

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

Profilaktyczna enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z cTTP

Skuteczność produktu leczniczego ADZYNMA w profilaktycznym leczeniu pacjentów z cTTP oceniano u 45 pacjentów w kohorcie leczenia profilaktycznego, których przydzielono losowo do grupy otrzymującej 6-miesięczne leczenie profilaktyczne albo 40 IU/kg ($\pm$ 4 IU/kg) produktu leczniczego ADZYNMA albo terapiami opartymi na osoczu (okres 1) raz w tygodniu (dla pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni terapiami opartymi na osoczu raz w tygodniu przed przystąpieniem do badania) lub co drugi tydzień, z późniejszym przejściem do drugiego typu leczenia na 6 miesięcy (okres 2). Po okresach 1. i 2. 44 pacjentów rozpoczęło 6-miesięczny okres leczenia produktem leczniczym ADZYNMA w jednej grupie (okres 3.). Początkowo leczenie profilaktyczne z użyciem

produktu leczniczego ADZYNMA było stosowane co drugi tydzień u 34 (75,6 %) pacjentów i raz w tygodniu u 9 (20,0 %) pacjentów.

Średni wiek (SD) wynosił 30,4 (16,2) lat (zakres: od 3 do 58 lat). Spośród 45 pacjentów 4 (8,9 %) było w wieku < 6 lat, 4 (8,9 %) było w wieku ≥ 6 do < 12 lat, 4 (8,9 %) było w wieku ≥ 12 do < 18 lat i 33 (73,3 %) było w wieku ≥ 18 lat. Średnia masa ciała (SD) wyniosła 65,5 kg (21,8) (zakres: od 18,5 do 102,4 kg), a większość pacjentów była rasy białej (64,4 %) i płci żeńskiej (57,8 %), w tym 73,1 % było w wieku rozrodczym.

Przed przystąpieniem do badania większość (68,9 %) pacjentów otrzymywała leczenie FFP, 24,4 % otrzymywało osocze traktowane rozpuszczalnikami/detergentem (S/D), a 6,7 % otrzymywało koncentrat FVIII-VWF.

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

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

	ADZYNMA N=44	Terapie oparte na osoczu N=45
Ostre zdarzenia TTP		
Liczba uczestników, u których wystąpiło zdarzenie (liczba zdarzeń)	0 (0)	1 (1)
Podostre zdarzenia TTP		
Liczba uczestników, u których wystąpiło zdarzenie (liczba zdarzeń)	1 (1)	6 (7)
Liczba uczestników otrzymujących dodatkową dawkę w wyniku zdarzenia podostrego	0	4
Liczba dodatkowych dawek podanych w wyniku zdarzenia podostrego	0	9
Objawy TTP		
Zdarzenia związane z trombocytopenią ^a Liczba uczestników, u których wystąpiło zdarzenie (liczba zdarzeń) Oparty na modelu wskaźnik zdarzeń w ujęciu rocznym, ^b LSM (SE)	13 (50) 0,91 (0,268)	21 (89) 1,62 (0,453)
Zdarzenia niedokrwistości hemolitycznej mikroangiopatycznej ^c Liczba uczestników, u których wystąpiło zdarzenie (liczba zdarzeń) Oparty na modelu wskaźnik zdarzeń w ujęciu rocznym, ^b LSM (SE)	8 (23) 0,38 (0,139)	12 (31) 0,59 (0,195)

Zdarzenia związane z objawami neurologicznymi ^d Liczba uczestników, u których wystąpiło zdarzenie (liczba zdarzeń) Oparty na modelu wskaźnik zdarzeń w ujęciu rocznym, ^b LSM (SE)	4 (18) 0,14 (0,072)	7 (28) 0,23 (0,111)
Zdarzenia dot. zaburzeń pracy nerek ^e Liczba uczestników, u których wystąpiło zdarzenie (liczba zdarzeń) Oparty na modelu wskaźnik zdarzeń w ujęciu rocznym, ^b LSM (SE)	5 (11) 0,18 (0,093)	2 (5) 0,08 (0,054)
Zdarzenia związane z bólem brzucha Liczba uczestników, u których wystąpiło zdarzenie (liczba zdarzeń) Oparty na modelu wskaźnik zdarzeń w ujęciu rocznym, ^b LSM (SE)	2 (4) 0,09 (0,056)	6 (8) 0,17 (0,088)

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

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

^b Na podstawie ujemnego modelu dwumianowego.

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

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

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

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

Enzymatyczna terapia zastępcza na żądanie w przypadku ostrych epizodów TTP

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

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

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

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

Badanie 3002 (badanie kontynuacyjne)

Pacjenci, którzy ukończyli badanie fazy 3 (badanie 281102) kwalifikowali się do wzięcia udziału w badaniu kontynuacyjnym (badanie 3002). Kohorta otrzymująca leczenie profilaktyczne obejmowała 75 pacjentów, spośród których 46 przeszło z badania 281102, a 29 było pacjentami nieleczonymi wcześniej. Spośród 46 pacjentów, którzy podlegali przeniesieniu leczenia, 1 (2,2 %) był w wieku < 6 lat, 4 (8,7 %) było w wieku ≥ 6 do < 12 lat, 7 (15,2 %) było w wieku od ≥ 12 do < 18 lat i 34 (73,9 %) było w wieku ≥ 18 lat. Spośród 29 wcześniej nieleczonych pacjentów 3 (10,3 %) było w

wieku < 6 lat, 4 (13,8 %) było w wieku ≥ 6 do < 12 lat, 4 (13,8 %) było w wieku ≥ 12 do < 18 lat i 18 (62,1 %) było w wieku ≥ 18 lat. Kohorta leczenia na żądanie obejmowała 1 pacjenta w wieku od ≥ 6 do < 12 lat i 1 pacjenta w wieku od ≥ 12 lat. Wszyscy pacjenci byli leczeni produktem leczniczym ADZYNMA. Średni i maksymalny czas trwania leczenia profilaktycznego wynosił odpowiednio 1,5 roku i 3 lata. Częstość występowania ostrych i podostrych zdarzeń TPP oraz objawów TPP była zgodna z wynikami badania 281102.

Dzieci i młodzież

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

Wyjątkowe okoliczności

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

Parametr (jednostka)	Średnia (SD) Min.; Maks. (N=83)
$C_{\max}$ (IU/ml)	1,13 (0,29) 0,72; 2,29
AUC (IU*godz./ml)	72,8 (37,4) 38,7; 274
Czas utrzymywania się aktywności ADAMTS13 powyżej 10 % (dni)	8,85 (2,45) 4,51; 14,0

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć, rasa i inne czynniki wewnętrzne

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

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

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Po rekonstytucji

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

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

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

Zapisać na pudełku datę wyjęcia produktu leczniczego ADZYNMA z lodówki.

Po rekonstytucji

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

ADZYNMA 500 IU proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każde opakowanie zawiera:

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

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

Każde opakowanie zawiera:

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

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

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

Instrukcje ogólne

- Obliczyć podaną dawkę i objętość na podstawie masy ciała pacjenta.

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

Rekonstytucja

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

Rysunek A



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

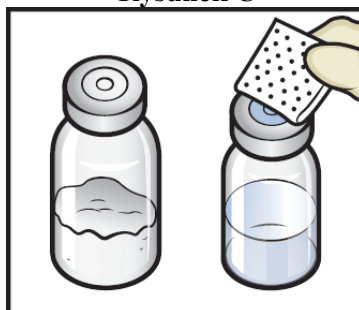
4. Zdjąć korki z tworzywa sztucznego z fiolek z produktem leczniczym ADZYNMA i rozpuszczalnikiem i umieścić fiołki na płaskiej powierzchni (**Rysunek B**).

Rysunek B



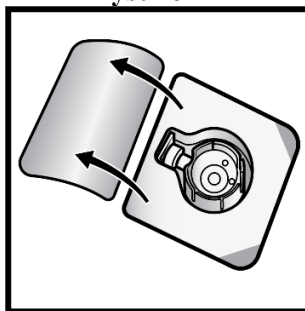
5. Przed użyciem przetrzeć gumowe korki wacikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia (**Rysunek C**).

Rysunek C



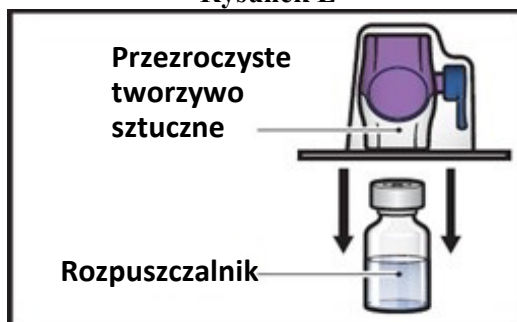
6. Otworzyć opakowanie urządzenia BAXJECT II Hi-Flow poprzez oderwanie wieczka, bez dotykania wnętrza (**Rysunek D**).
- **Nie** wyjmować urządzenia BAXJECT II Hi-Flow z opakowania.
 - **Nie** dotykać **przezroczystego kolca z tworzywa sztucznego**.

Rysunek D



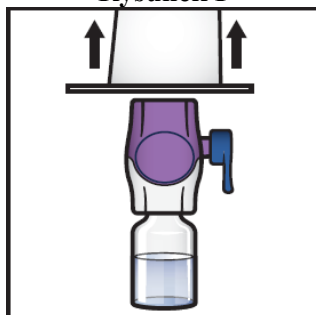
7. Odwrócić opakowanie z urządzeniem BAXJECT II Hi-Flow do góry dnem i umieścić je nad fiolką z rozpuszczalnikiem. Naciskać prosto w dół, aż **przezroczysty kołec z tworzywa sztucznego** przebijie się przez korek **fiolki z rozpuszczalnikiem** (Rysunek E).

Rysunek E



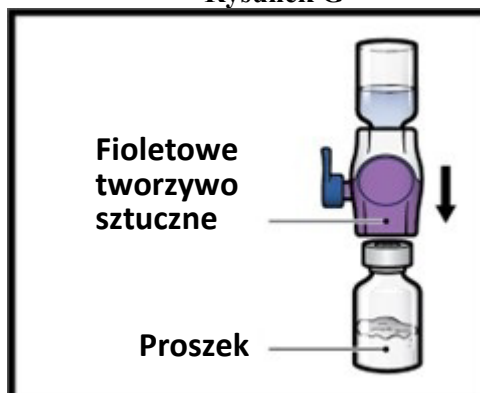
8. Chwycić opakowanie urządzenia BAXJECT II Hi-Flow za jego krawędź i ściągnąć opakowanie z urządzenia (Rysunek F).
- Nie zdejmować **niebieskiego korka** z urządzenia BAXJECT II Hi-Flow.
 - Nie dotykać odsłoniętego **fioletowego kolca z tworzywa sztucznego**.

Rysunek F



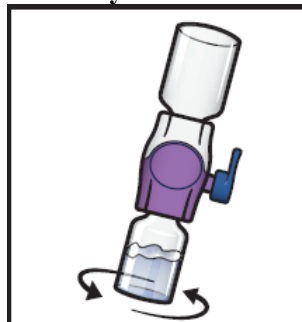
9. **Odwrócić system** tak, aby **fiolka z rozpuszczalnikiem** znalazła się teraz na górze. Dociskać urządzenie BAXJECT II Hi-Flow prosto w dół, do momentu gdy **fioletowy kołec z tworzywa sztucznego** przebijie korek **fiolki z proszkiem ADZYNMA** (Rysunek G). Podciśnięcie wciągnie rozpuszczalnik do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

Rysunek G



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

Rysunek H

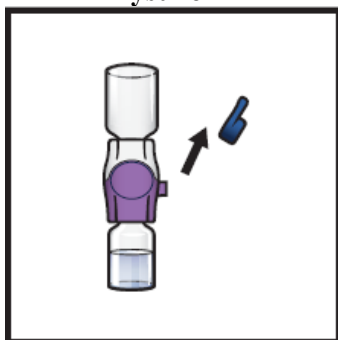


11. Przed podaniem sprawdzić wzrokowo sporządzony roztwór pod kątem obecności cząstek stałych.
- **Nie** stosować produktu w przypadku zaobserwowania cząstek stałych lub przebarwień.
12. Jeśli dawka wymaga więcej niż jednej fiolki produktu leczniczego ADZYNMA, należy podać każdą fiolkę rekonstytucji,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

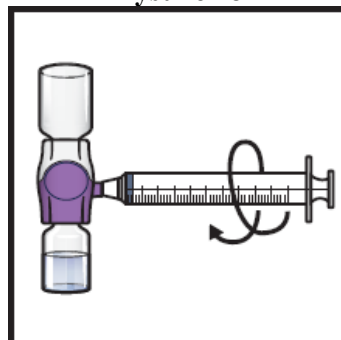
Instrukcje dotyczące podawania

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

Rysunek I

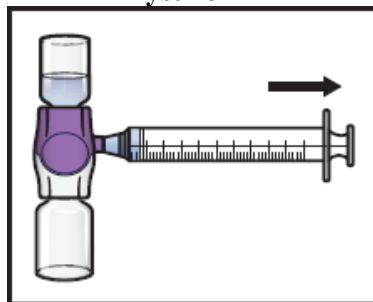


Rysunek J



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

Rysunek K

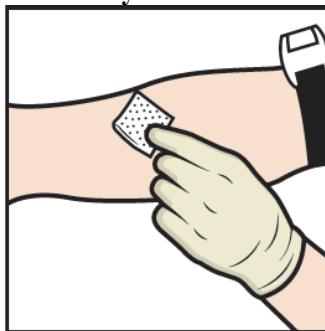


15. Jeśli pacjent ma otrzymać więcej niż jedną fiolkę produktu leczniczego ADZYNMA, zawartość wielu fiolek można pobrać do tej samej strzykawki. Powtarzać ten proces dla wszystkich fiolek

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

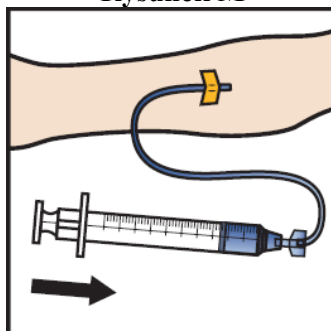
16. Odłączyć strzykawkę i podłączyć odpowiednią igłę do wstrzykiwań lub zestaw infuzyjny.
17. Skierować igłę do góry i usunąć wszelkie pęcherzyki powietrza, delikatnie opukując strzykawkę palcem oraz powoli i ostrożnie wytłaczając powietrze ze strzykawki i igły.
18. Założyć opaskę uciskową i oczyścić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

Rysunek L



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

Rysunek M



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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1837/001

EU/1/24/1837/002

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

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

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

3 września 2026 r.

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