



ADZYNMA™

(alfa-apadantase / alfacinaxadantase)

Takeda Farmacêutica Brasil Ltda.

Pó Liofilizado para Solução Injetável

500 UI

1500 UI

ADZYNMA™

alfa-apadantase / alfacinaxadantase (ADAMTS13 recombinante*)

APRESENTAÇÕES

1 frasco-ampola de 500 unidades internacionais (UI) de ADAMTS13 recombinante* em pó liofilizado em embalagem acompanhada de 1 frasco-ampola contendo 5 mL de diluente (água para injetáveis) e 1 dispositivo de reconstituição (Baxter II Hi-Flow) e conjunto de infusão.

1 frasco-ampola de 1500 unidades internacionais (UI) de ADAMTS13 recombinante* em pó liofilizado em embalagem acompanhada de 1 frasco-ampola contendo 5 mL de diluente (água para injetáveis) e 1 dispositivo de reconstituição (Baxter II Hi-Flow) e conjunto de infusão.

*Composta por uma mistura de duas proteínas obtidas por tecnologia de DNA recombinante (alfa- apadantase e alfacinaxadantase) denominado comumente de ADAMTS13 recombinante.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de 500 UI de pó liofilizado contém 500 UI de ADAMTS13 recombinante*. Após a reconstituição com 5 mL de água para injetáveis, a solução injetável reconstituída contém 100 UI/mL.

Cada frasco-ampola de 1500 UI de pó liofilizado contém 1500 UI de ADAMTS13 recombinante*. Após a reconstituição com 5 mL de água para injetáveis, a solução injetável reconstituída contém 300 UI/mL.

Excipientes: cloreto de sódio, cloreto de cálcio di-hidratado, histidina, manitol, sacarose, polissorbato 80, água para injetáveis.

*Composta por uma mistura de duas proteínas obtidas por tecnologia de DNA recombinante (alfa- apadantase e alfacinaxadantase) denominado comumente de ADAMTS13 recombinante.

1. INDICAÇÕES

ADZYNMA é indicado para terapia de reposição enzimática (TRE) profilática ou sob demanda em pacientes pediátricos e adultos com púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) devido à deficiência congênita de ADAMTS13.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Estudo 1 (estudo pivotal)**

O Estudo 1 foi um estudo global de fase 3, prospectivo, randomizado, controlado, aberto, multicêntrico, cruzado de dois períodos, seguido por um período de continuação de braço único, que avaliou a eficácia e segurança do uso profilático e sob demanda para TRE com ADZYNMA em comparação às terapias à base de plasma em pacientes com púrpura trombocitopênica trombótica congênita (PTTc).

Terapia de Reposição Enzimática Profilática em pacientes com PTTc

A eficácia de ADZYNMA no tratamento profilático de pacientes com PTTc foi avaliada em 46 indivíduos randomizados para receber 6 meses de tratamento profilático com ADZYNMA 40 UI/kg ($\pm$ 4 UI/kg) ou com terapias à base de plasma (Período 1) e, então, foram cruzados para 6 meses de tratamento inverso daquele recebido inicialmente (Período 2). Então, 35 destes pacientes iniciaram tratamento em braço único com ADZYNMA por um período de 6 meses (Período 3).

A maioria dos pacientes era branca (65,2%), não hispânica ou latina (80,4%) e mulheres (58,7%) das quais 74,1%

tinham potencial para engravidar. Outras características demográficas são listadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características Demográficas e Basais da Coorte Profilática

Característica	Coorte Profilática^a (N=46)
Idade (anos)	
Mediana (Min, Max)	32,5 (3, 58)
Faixa etária [n (%)]	
<6 anos	4 (8,7)
6 a <12 anos	4 (8,7)
12 a <18 anos	4 (8,7)
≥18 anos	34 (73,9)
Peso (kg)	
Média (DP)	65,85 (21,761)
Mediana (Min, Max)	67,60 (18,5, 102,4)
Tratamento Pré-Estudo para PTTc	45 (97,8)
Plasma Fresco Congelado (PFF) [n (%)]	32 (69,6)
Plasma Tratado com Solvente/Detergente [n (%)]	10 (21,7)
Concentrado de FVIII-VWF [n (%)]	3 (6,5)
História Reportada de Eventos de PTT Agudo (nos 12 Meses anteriores à triagem) [n (%)]	
Sim	8 (17,4)
Não	38 (82,6)

Max = máximo; Min = mínimo; DP = desvio padrão.

^a A coorte profilática inclui pacientes que foram originalmente incluídos na coorte de profilaxia e os pacientes que passaram da coorte sob demanda para a coorte de profilaxia.

A eficácia do tratamento profilático com ADZYNMA em pacientes com PTTc foi demonstrada com base na incidência de eventos agudos e subagudos de PTT e manifestações de PTT, bem como na incidência de doses suplementares induzidas por eventos subagudos de PTT.

Nenhum paciente recebendo ADZYNMA apresentou um evento agudo de PTT ao longo do estudo, incluindo no Período 3 (com uma duração mediana de exposição a ADZYNMA de 14 meses para pacientes de 12 a < 18 anos de idade e pacientes ≥ 18 anos de idade; e de 4 meses e 1 mês em pacientes de 6 a < 12 e < 6 anos de idade, respectivamente). Ocorreu um evento agudo de PTT em um paciente recebendo terapias baseadas em plasma profilaticamente durante o Período 1 (vide Tabela 2).

Nenhum evento subagudo de PTT foi relatado em pacientes recebendo ADZYNMA durante os Períodos 1 e 2. No Período 3, dois pacientes recebendo profilaxia com ADZYNMA tiveram dois eventos subagudos, dos quais um necessitou de quatro doses suplementares. Quatro pacientes recebendo terapias baseadas em plasma tiveram cinco eventos subagudos de PTT nos Períodos 1 e 2. Um total de seis doses suplementares foram administradas a dois desses pacientes.

Os pacientes que receberam ADZYNMA tiveram uma taxa de eventos anualizada menor de manifestações de PTT em comparação às terapias à base de plasma, com exceção das manifestações de PTT relacionadas à disfunção renal. ADZYNMA demonstrou uma redução de 60% (valor p nominal = 0,002) na incidência anualizada baseada em modelo de manifestações de trombocitopenia em comparação às terapias à base de plasma (vide Tabela 2).

Tabela 2 - Resultados de Eficácia da Coorte Profilática em Pacientes com PTTc ≥ 12 Anos de Idade (Períodos 1 e 2)

	ADZYNMA N=37	Terapias à base de plasma

		N=38
Eventos agudos de PTT^a		
Número de indivíduos com evento	0	1
(número de eventos)	(0)	(1)
Média da taxa anualizada de evento não baseada em modelo (DP) ^b	0 (0,000)	0,05 (0,280)
Eventos subagudos de PTT^c		
Número de indivíduos com evento	0	4
(número de eventos)	(0)	(5)
Média da taxa anualizada de evento não baseada em modelo (DP) ^b	0 (0,000)	0,25 (0,778)
Manifestações de PTT		
Eventos de trombocitopenia^d		
Número de indivíduos com evento	9	19
(número de eventos)	(30)	(75)
Taxa de evento anualizada modelo, ^e LSM (EP)	0,74 (0,257)*	1,73 (0,533)
Eventos de anemia hemolítica microangiopática^f		
Número de indivíduos com evento	5	11
(número de eventos)	(7)	(20)
Taxa de evento anualizada baseada em modelo, ^e LSM (EP)	0,26 (0,130)	0,74 (0,244)
Eventos de sintomas neurológicos^g		
Número de indivíduos com evento	4	7
(número de eventos)	(18)	(29)
Taxa de evento anualizada baseada em modelo, ^e LSM (EP)	0,18 (0,093)	0,29 (0,142)
Eventos de disfunção renal^h		
Número de indivíduos com evento	3	2
(número de eventos)	(8)	(5)
Taxa de evento anualizada baseada em modelo, ^e LSM (EP)	0,10 (0,078)	0,08 (0,059)
Eventos de dor abdominal		
Número de indivíduos com evento	2	5
(número de eventos)	(4)	(7)
Taxa de evento anualizada baseada em modelo, ^e LSM (EP)	0,11 (0,068)	0,17 (0,094)
Outras manifestações de PTTⁱ		
Número de indivíduos com evento	6	14
(número de eventos)	(9)	(24)
Taxa de evento anualizada baseada em modelo, ^e LSM (EP)	0,32 (0,127)*	0,81 (0,244)
Composto de manifestações PTT (não incluídas em Outras manifestações de PTT)		
Número de indivíduos com evento	18	24
(número de eventos)	(66)	(117)
Taxa de evento anualizada baseada em modelo, ^e LSM (EP)	2,28 (0,596)*	3,68 (0,910)

LSM = média dos mínimos quadrados; DP = desvio padrão; EP = erro padrão; PTT = púrpura trombocítica trombocitopênica.

^a Os eventos agudos de PTT foram definidos por uma queda na contagem de plaquetas ($\geq 50\%$ do basal ou uma contagem de plaquetas $< 100.000/\mu\text{L}$) e uma elevação da lactato desidrogenase (LDH) ($> 2 \times$ do basal ou $> 2 \times$ limite superior normal (LSN)).

^b Taxa de evento anualizada não baseada em modelo para um indivíduo = número de eventos/duração do período de observação (anos).

^c Eventos subagudos foram definidos por um evento de trombocitopenia ou um evento de anemia hemolítica microangiopática; e sinais e sintomas específicos de órgãos, incluindo, mas não limitado à, eventos de disfunção renal, eventos de sintomas neurológicos, febre, fadiga/letargia e/ou dor abdominal.

^d Eventos de trombocitopenia foram definidos como uma queda na contagem de plaquetas $\geq 25\%$ do basal ou uma contagem de plaquetas $< 150.000/\mu\text{L}$.

^e A partir de um modelo de efeitos mistos binominal negativo com tratamento (ADZYNMA vs terapias à base de plasma), período de tratamento (1 e 2) e sequência (terapias à base de plasma seguido de ADZYNMA vs ADZYNMA seguido de terapias à base de plasma) como um efeito fixo e sujeito como um efeito randômico. Devido a eventos esparsos, os resultados para eventos de disfunção renal não incluíram a sequência de tratamento como uma covariável.

^f Eventos de anemia hemolítica microangiopática foram definidos como uma elevação de LDH $> 1,5 \times$ basal ou $> 1,5 \times$ LSN.

^g Eventos de sintomas neurológicos incluíram sintomas de PTT de distúrbios do sistema nervoso (por exemplo, dor de cabeça, confusão, problemas de memória, irritabilidade, parestesia, disartria, disfonia, distúrbios visuais, sintomas motores focais ou gerais, incluindo crises epiléticas).

^h Eventos de disfunção renal foram definidos como um aumento na creatinina sérica $> 1,5 \times$ basal.

ⁱ Outras manifestações de PTT incluíram todos os eventos adversos relatados pelos investigadores que foram considerados relacionados ou possivelmente relacionados ao PTT e não foram capturados como sintomas neurológicos, dor abdominal, trombocitopenia, aumento de LDH ou aumento de creatinina.

* Valor de p nominal $< 0,05$ para diferença de tratamento em taxas de eventos anualizadas baseadas em modelo.

Os resultados de eficácia gerais de ADZYNMA foram consistentes ao longo do estudo, incluindo o Período 3 do estudo e incluindo os diferentes grupos etários.

A satisfação com o tratamento e a medida de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQoL, do inglês *Health-Related Quality of Life*) também foram avaliadas durante o estudo. Os resultados relatados pelo paciente (PROs, do inglês *Patient reported outcomes*), com base em questionários relevantes, foram capturados na triagem (basal) e no final de cada período para a coorte profilática. No geral, os sintomas e impactos relacionados à doença relatados pelo paciente e as pontuações de domínio da HRQoL permaneceram consistentes ao longo do estudo (timepoints basal, final do período 1 e final do período 2) para pacientes recebendo ADZYNMA e terapias à base de plasma. Os pacientes que receberam ADZYNMA relataram consistentemente pontuações mais altas para os critérios de satisfação com o tratamento, avaliados por meio do Questionário de Satisfação do Tratamento para Medicamentos (TSQM-9), em comparação aos pacientes tratados com terapias à base de plasma e em comparação às pontuações basais, indicando maior eficácia, conveniência e satisfação percebidas com ADZYNMA.

Terapia de Reposição Enzimática Sob Demanda ou Aguda

A eficácia da terapia de reposição enzimática sob demanda (SD) ou aguda foi avaliada com base na proporção de eventos agudos de PTT que responderam ao tratamento com ADZYNMA nas coortes Profiláticas e SD ao longo da duração do estudo.

Um evento agudo de PTT respondente a ADZYNMA foi definido como um PTT resolvido quando a contagem de plaquetas era $\geq 150.000/\mu\text{L}$ ou a contagem de plaquetas estava dentro de 25% do basal, o que ocorrer primeiro, e DHL $\leq 1,5 \times$ basal ou $\leq 1,5 \times$ LSN, sem exigir o uso de outro agente contendo ADAMTS13.

Cinco pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) foram incluídos na coorte SD e tiveram um total de seis eventos agudos de PTT. Destes cinco pacientes, dois pacientes foram randomizados para receber tratamento sob demanda com ADZYNMA e três pacientes foram randomizados para receber terapias à base de plasma. Todos os 6 eventos agudos de PTT foram resolvidos após o tratamento com ADZYNMA ou com terapias à base de plasma.

A maioria dos pacientes (60%) era do sexo masculino, branco (60%) com idade mediana de 20 anos (min 20, max

36), peso médio de 63,08 kg (9,960) e mediana de peso de 65 (min 46,8, max 74,0) kg. Nenhum dos pacientes era hispânico ou latino.

Estudo 2 (estudo de continuação)

Os pacientes que completaram o Período 3 do Estudo 1 foram elegíveis para inclusão em um estudo de continuação de Fase 3b, prospectivo, aberto, multicêntrico, de braço único de tratamento (Estudo 2), que avaliou a segurança e a eficácia de ADZYNMA no tratamento profilático e sob demanda de pacientes com PTTc.

Trinta e seis pacientes receberam tratamento profilático com ADZYNMA (incluindo 33 pacientes migrados do Estudo 1). Nenhum paciente foi incluído na coorte sob demanda. As taxas de incidência de eventos agudos e subagudos de PTT e manifestações de PTT permaneceram consistentes com os resultados observados no Estudo 1 com durações médias e máximas de tratamento foram de 0,58 anos e 1,4 anos, respectivamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Interim Clinical Study Report: A phase 3, prospective, randomized, controlled, open-label, multicenter, 2 period crossover study with a single arm continuation evaluating the safety and efficacy of TAK-755 (rADAMTS13) in the prophylactic and on-demand treatment of subjects with severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP, Upshaw-Schulman Syndrome [USS], hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura [hTTP]).

Interim Clinical Study Report: A Phase 3b, prospective, open-label, multicenter, single treatment arm, continuation study of the safety and efficacy of TAK-755 (rADAMTS13, also known as BAX 930/SHP655) in the prophylactic and on-demand treatment of subjects with severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP; Upshaw-Schulman Syndrome, or hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A ADAMTS13 recombinante é uma metaloprotease de zinco plasmático que regula a atividade do fator de von Willebrand (VWF) clivando múltiplos grandes e ultragrandes de VWF em unidades menores e, assim, reduzindo as propriedades de ligação plaquetária do VWF grande e ultragrande e sua propensão a formar microtrombos. ADZYNMA é uma forma recombinante do ADAMTS13 endógeno com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas semelhantes. O uso de ADZYNMA em pacientes com PTTc fornece suplementação direcionada de ADAMTS13 e reposição da atividade plasmática de ADAMTS13, que deve reduzir ou eliminar a formação espontânea de microtrombos plaquetários de VWF, levando ao consumo de plaquetas e trombocitopenia, o que é um marcador da atividade da doença em pacientes com PTTc.

Propriedades farmacodinâmicas

A atividade do VWF foi avaliada através da interação VWF:atividade cofator ristocetina (RCo). Após doses intravenosas de ADZYNMA na dose recomendada, ambos, antígeno VWF e VWF:RCo reduziram transitoriamente por 1 a 2 dias com uma alteração de 15% a 25% do basal.

Propriedades farmacocinéticas

O perfil farmacocinético de ADZYNMA foi determinado com base nas análises de dados de atividade de ADAMTS13 nos estudos clínicos.

Após a administração de dose única intravenosa de ADZYNMA a 5 UI/kg, 20 UI/kg e 40 UI/kg em adultos e adolescentes, foram observados aumentos na atividade individual de ADAMTS13 relacionados à dose, que atingiram um nível máximo em aproximadamente 1 hora após a infusão ou antes. Na dose clínica de 40 UI/kg, a média de meia-vida e média do tempo de residência (MRT) em adultos e adolescentes foram 45,8 (10) horas e 61,5 (11,5) horas, respectivamente.

Os parâmetros farmacocinéticos da atividade de ADAMTS13 após a administração intravenosa de ADZYNMA a 40 UI/kg em adultos e adolescentes são descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Parâmetros Farmacocinéticos da Atividade de ADAMTS13 Após a Administração IV de ADZYNMA em Pacientes com PTT $\geq$ 12 Anos

Parâmetro (unidade)	Média (DP) Min; Max (N=23)
C _{max} (UI/mL)	1,17 (0,25) 0,78; 1,56
IR [(UI/mL)/(UI/kg)]	0,03 (0,01) 0,02; 0,04
AUC ₀₋₁₆₈ (UI*h/mL)	53,4 (13,2) 34,0; 84,0
MRT _{0-inf} ^a (h)	61,5 (11,5) 44,8; 91,9
Cave (0-168 h) (UI/mL)	0,31 (0,07) 0,20; 0,46
Duração da atividade de ADAMTS13 acima de 10% (dias) ^b	5,9 (1,2) 4,5; 8,9

AUC = área sob a curva de atividade de ADAMTS13-tempo; Cave (0-168 h) = média da atividade de ADAMTS13 de 0 a 168 horas no intervalo de dose; C_{max} = atividade máxima de ADAMTS13; IR = recuperação incremental; MRT = média de tempo de residência.

Nota: 1 UI/mL de atividade de ADAMTS13 corresponde a 100% da média de atividade normal.

^a N=22

^b N=24

A administração intravenosa de ADZYNMA a 40 UI/kg resultou em exposições de atividade de ADAMTS13 aproximadamente 5 vezes maior (C_{max}, AUC e duração acima de 10% da atividade de ADAMTS13) e variabilidade inter-indivíduo menor em comparação com terapias à base de plasma. Com base na análise farmacocinética populacional, aproveitando os dados disponíveis de adultos, adolescentes e pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade (N = 86), a média no estado de equilíbrio de C_{max}, AUC_{tau}, Cave e duração da atividade de ADAMTS13 acima de 10% após a administração intravenosa de ADZYNMA a cada duas semanas em pacientes com PTT abaixo de 12 anos de idade foram 0,972 (0,362) UI/mL, 69,2 (63,5) UI*h/mL, 0,206 (0,189) UI/mL e 7,04 (3,37) dias, respectivamente.

Características de farmacocinética de antígeno e atividade de ADAMTS13 (MRT, V_{ss}, e CL) foram similares entre os grupos etários em pacientes com PTTc. A administração de ADZYNMA baseada no peso corporal fornece parâmetros similares de farmacocinética de atividade de ADAMTS13 (C_{max} e Cave) entre os diferentes grupos etários incluindo pacientes pediátricos abaixo de 12 anos de idade.

Imunogenicidade

Todos os indivíduos foram monitorados quanto a anticorpos neutralizantes (inibidores) para ADAMTS13 recombinante nos estudos clínicos em PTTc. Nenhum paciente desenvolveu anticorpos neutralizantes para ADAMTS13.

Dezessete dos 76 pacientes tratados com ADZYNMA com PTTc confirmado testaram positivo para baixo título de anticorpos contra ADAMTS13 sem impacto clínico observável na segurança ou eficácia de ADZYNMA e sem aumento nos títulos de anticorpos ao longo do tempo. Devido à baixa ocorrência de anticorpos neutralizantes, o efeito dos anticorpos de ligação na farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e/ou eficácia de ADAMTS13 recombinante não pôde ser avaliado (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Populações especiais

Idade, gênero, raça e outros fatores intrínsecos

Não é necessário nenhum ajuste de dose além do esquema posológico baseado no peso corporal, uma vez que nenhum fator intrínseco, como idade, gênero, raça, taxa de filtração glomerular estimada basal (eTFG) e bilirrubina basal foram identificados como covariáveis que afetem a farmacocinética de ADAMTS13.

Pacientes pediátricos

O uso de ADZYNMA em pacientes abaixo de 12 anos de idade é adicionalmente corroborado pelos seguintes dados:

- Evidência de estudos controlados de ADZYNMA em pacientes (0 - 12 anos de idade ou mais) (vide Propriedades Farmacodinâmicas);
- Análise de farmacocinética populacional (PK) fornecendo dados disponíveis de adultos, adolescentes e pacientes pediátricos abaixo de 12 anos de idade (N=86) demonstrando que, além da administração baseada no peso corporal, nenhum ajuste de dose adicional é necessário para idade (vide Propriedades Farmacocinéticas);
- É esperado que o curso da doença seja similar entre adultos, adolescentes e pacientes pediátricos abaixo de 12 anos de idade para extrapolação de dados de pacientes adultos para pediátricos.

Dados de segurança não clínica

Carcinogênese, mutagênese

Não há nenhum estudo realizado com o princípio ativo de ADZYNMA para avaliar seu potencial mutagênico ou carcinogênico.

Toxicologia reprodutiva

Em um estudo de fertilidade feminina e desenvolvimento embriofetal em ratos, ADZYNMA foi administrado a cada três dias por 2 semanas antes do acasalamento, durante o acasalamento e até aproximadamente o Dia 16 de gestação em doses de 80, 200 ou 400 U/kg em ratas e não foi associado a quaisquer achados maternos adversos ou efeitos relacionados ao tratamento na fertilidade, desempenho da gravidez ou desenvolvimento fetal. No estudo de toxicidade crônica, não foram identificadas preocupações com a fertilidade masculina ou feminina (consultar Toxicologia e Farmacologia Animal).

ADZYNMA foi administrado em doses de 80, 200 ou 400 U/kg por injeção intravenosa (IV) em bolus a cada três dias do Dia 6 de gestação até o desmame e aproximadamente no Dia 21 de lactação em um estudo pré e pós-natal em ratos. Não houve sinais clínicos adversos ou efeitos no ganho de peso corporal, consumo de alimentos ou parâmetros hematológicos na mãe e na prole F1 ou F2. Não foram conduzidos estudos de toxicidade juvenil com ADZYNMA, pois não foram observados eventos adversos em ratos adultos (estudos de toxicidade de dose repetida e desenvolvimento e toxicidade reprodutiva).

Toxicologia e farmacologia animal

ADZYNMA cliva o VWF do camundongo, rato, porquinho da índia, macaco e miniporco. A administração profilática ou terapêutica de ADZYNMA foi eficaz na PTT induzida por Fator de Von Willebrand recombinante (rVWF) em camundongos com nocaute do gene (KO) ADAMTS13 de uma forma dependente da dose (1-200 U/kg) que também foi dependente do intervalo entre o tratamento com ADZYNMA e a indução de rVWF. Em um modelo de sangramento na ponta da cauda de rato com farmacologia exagerada em níveis suprafisiológicos de ADZYNMA, o risco de eventos hemorrágicos aumentados foi baixo.

A administração de ADZYNMA a ratos a cada três dias por injeção IV a 80, 400 ou 800 U/kg por 28 dias (10 administrações) foi bem tolerada e não causou nenhum efeito adverso relacionado ao artigo de teste. Além disso, a administração de ADZYNMA a ratos por injeção IV uma vez ao dia a 800 ou 1820 U/kg por 30 dias foi bem tolerada sem evidência de toxicidade. A administração de ADZYNMA em ratos a cada três dias por injeção IV a 80, 200 ou 400 U/kg por 26 semanas foi bem tolerada sem evidência de toxicidade. ADZYNMA não teve efeito nos

parâmetros de seminologia ou órgãos reprodutivos masculinos e femininos em ratos em estudos.

Em um estudo de toxicidade de dose repetida de 4 semanas em macacos, a administração de ADZYNMA a 80, 200 ou 400 U/kg não causou sinais ou achados clínicos adversos que pudessem ser atribuídos diretamente ao artigo testado. Em outro estudo, a administração de ADZYNMA a 800 U/kg de peso corporal em macacos do tipo cinomolgo uma vez por semana durante 4 semanas não revelou efeitos adversos. A titulação de anticorpos neutralizantes foi acentuadamente aumentada em alguns macacos, o que resultou em anemia hemolítica e trombocitopenia. Estas alterações foram consideradas provavelmente causadas pelo desenvolvimento de anticorpos neutralizantes de reação cruzada contra ADAMTS13 endógeno de macaco. A formação de anticorpos em animais não é considerada preditiva da formação de anticorpos em humanos.

Em um estudo de viabilidade de 2 semanas em coelhos, a administração de 80, 400 ou 800 U/kg IV de ADZYNMA resultou em diminuição do hematócrito, concentração de hemoglobina e contagem de plaquetas, bem como hemorragias na dose de 800 U/kg. Degeneração de miócitos/necrose no coração e inflamação aguda/subaguda foram observadas no miocárdio com distribuição local/difusa a 400 U/kg ou 800 U/kg. Esses achados são sugestivos de PTT, que se acredita ser atribuído a anticorpos anti-drogas (ADA) ou anticorpos neutralizantes que se formam contra ADZYNMA. O coelho não foi considerado uma espécie adequada para testes de toxicidade devido à alta incidência de ADA/anticorpos neutralizantes e ausência de atividade farmacológica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ADZYNMA é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade potencialmente fatal à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados no item COMPOSIÇÃO.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade do tipo alérgico, incluindo reações anafiláticas, podem ocorrer com o uso de ADZYNMA. Os pacientes devem ser informados sobre os primeiros sinais de reações de hipersensibilidade, incluindo, entre outros, taquicardia, aperto no peito, sibilos e/ou desconforto respiratório agudo, hipotensão, urticária generalizada, prurido, rinoconjuntivite, angioedema, letargia, náusea, vômito, parestesia, inquietação, podendo progredir para choque anafilático. Se ocorrerem sinais e sintomas de reações alérgicas graves, a administração de ADZYNMA deve ser interrompida imediatamente e cuidados de suporte adequados devem ser iniciados.

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade com o uso de ADZYNMA. Anticorpos neutralizantes não foram relatados em pacientes tratados nos estudos clínicos em PTTc. Os pacientes podem desenvolver anticorpos para ADAMTS13 recombinante após o tratamento com ADZYNMA, o que pode resultar em uma resposta diminuída ao ADAMTS13 recombinante (vide Propriedades Farmacodinâmicas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco, quantidade considerada não significativa.

Uso durante a gravidez e a lactação

Categoria B de Risco na Gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista

Gravidez

A segurança de ADZYNMA para uso em mulheres grávidas não foi estabelecida em estudos clínicos controlados. Há dados limitados sobre o uso de ADZYNMA em mulheres grávidas, que são insuficientes para associar o risco de resultados adversos no desenvolvimento do feto associado ao medicamento. O uso de ADZYNMA na gravidez deve ser avaliado pelo profissional da saúde considerando o benefício risco do medicamento.

Dados em humanos

Há dados limitados sobre o uso de ADZYNMA em pacientes com PTTc que foram expostas a ADZYNMA durante a gravidez, provenientes de ensaio clínicos, relatos publicados e uso compassivo de ADZYNMA. Os dados disponíveis sobre o uso de ADZYNMA em pelo menos três mulheres grávidas incluem uma paciente do estudo 2 que engravidou aproximadamente uma semana após sua última dose de ADZYNMA e duas pacientes com PTTc que foram tratadas com ADZYNMA em um programa de uso compassivo durante a gravidez.

No Estudo 2, uma paciente engravidou aproximadamente uma semana após a administração da última dose de ADZYNMA. Sua participação no estudo foi descontinuada para cumprir os requisitos do protocolo. Aproximadamente dois meses após a interrupção do estudo, a paciente teve um aborto espontâneo no primeiro trimestre. O investigador avaliou que o evento não estava relacionado com o uso de ADZYNMA.

Em um programa de uso compassivo, duas pacientes com PTTc foram tratadas com ADZYNMA durante a gravidez. A primeira paciente, no terceiro trimestre de sua segunda gravidez, apresentou um acidente vascular cerebral e trombocitopenia refratária à plasmaferese diária. O tratamento com ADZYNMA foi iniciado uma vez por semana na 33ª semana da gestação. Os níveis de atividade de ADAMTS13 normalizaram, a trombocitopenia foi resolvida e um bebê saudável nasceu com 37 semanas sem preocupações de segurança relatadas pelo médico devido ao uso de ADZYNMA. A segunda paciente teve uma exacerbação de seu PTTc durante o segundo trimestre de gravidez, apesar de plasmaferese diária. Sua gravidez foi considerada de risco, com resposta inadequada às terapias à base de plasma. ADZYNMA foi iniciado uma vez por semana e induziu remissão clínica. O bebê nasceu por cesariana na semana 29 e o médico responsável não relatou eventos adversos devido ao uso de ADZYNMA.

O uso de ADZYNMA na gravidez depende exclusivamente da avaliação médica.

Dados Não Clínicos

Devido ao seu alto peso molecular, espera-se que o ADAMTS13 recombinante tenha uma transferência placentária limitada, se houver (vide item Composição). Em estudos com ratos, não houve transferência placentária biologicamente relevante, nenhuma toxicidade reprodutiva ou de desenvolvimento em doses de até 400 U/kg e nenhum efeito sobre a fertilidade em até 400 U/kg.

Lactação

Não se sabe se o ADAMTS13 recombinante é excretado no leite materno, se afeta a produção de leite ou se tem efeitos no lactente. Devido ao seu alto peso molecular, é improvável que o ADAMTS13 recombinante seja excretado no leite materno e que o lactente absorva a proteína intacta (vide item Composição). Os benefícios do aleitamento materno para o desenvolvimento e a saúde da criança devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica de ADZYNMA para a mãe e quaisquer possíveis efeitos adversos para o lactente.

Fertilidade

Os efeitos de ADAMTS13 recombinante na fertilidade humana não foram estabelecidos. Um estudo de fertilidade feminina e desenvolvimento embrionário em ratos não demonstrou achados diversos maternos ou efeitos relacionados ao tratamento na fertilidade em doses de até 400 U/kg. Não foram observados efeitos nos parâmetros de seminologia ou órgãos reprodutivos em ratos em doses de até 400 U/kg (vide Dados de segurança não clínica no item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de ADAMTS13 recombinante na capacidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com ADZYNMA.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Não congelar. Manter nesta embalagem até o final do uso. Manter na embalagem original para proteger da luz.

ADZYNMA pó liofilizado para solução tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após o preparo, a solução reconstituída e diluída deve ser utilizada imediatamente. Se isto não for possível, a solução pode ser armazenada em geladeira (de 2°C a 8°C) por até 3 horas.

ADZYNMA é apresentado como pó liofilizado branco, estéril, não pirogênico e sem conservantes e é acompanhado de solvente para solução para diluição límpido e incolor. A solução reconstituída de ADZYNMA deve ter uma aparência límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para uso intravenoso apenas após reconstituição.

Cada frasco de ADZYNMA descreve a atividade ADAMTS13 recombinante real, medida em termos de sua potência em Unidades Internacionais (UI). A dose e o volume de administração devem ser calculados com base no peso corporal do paciente usando a potência real (e não a potência nominal) conforme impresso no frasco de ADZYNMA.

Terapia Profilática de Reposição Enzimática

A dose recomendada de ADZYNMA é 40 UI/kg de peso corporal administrada uma vez a cada duas semanas.

A frequência da posologia profilática pode ser ajustada para 40 UI/kg administrada uma vez por semana com base no regime de posologia profilática aplicado anteriormente para o paciente ou com base na resposta clínica (vide Propriedades Farmacocinéticas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Terapia de Reposição Enzimática Sob Demanda

A dose recomendada de ADZYNMA para tratamento de episódios agudos de PTT é conforme segue:

- Dia 1: Administrar 40 UI/kg de peso corporal de ADZYNMA.
- Dia 2: Administrar 20 UI/kg de peso corporal de ADZYNMA.
- Dia 3 e posteriores: Administrar 15 UI/kg de peso corporal de ADZYNMA uma vez ao dia por até dois dias após a resolução do evento agudo (consulte Propriedades Farmacodinâmicas e Farmacocinéticas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Populações especiais

Idosos

Há dados limitados sobre o uso de ADZYNMA em pacientes com mais de 65 anos de idade. Nenhum ajuste de

dose é necessário para pacientes idosos, com base nos resultados de análise farmacocinética nesta população (vide Propriedades Farmacocinéticas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

População pediátrica

A posologia recomendada com base no peso corporal em pacientes pediátricos é a mesma que a posologia recomendada para pacientes adultos. Há informações limitadas de estudos controlados de ADZYNMA em pacientes pediátricos abaixo de 12 anos de idade. Espera-se que a exposição à atividade de ADAMTS13 seja semelhante em pacientes adultos, adolescentes e pediátricos abaixo de 12 anos de idade (vide Propriedades Farmacocinéticas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. A administração de ADZYNMA em pacientes com doença renal em estágio terminal (DRET) que requerem diálise crônica não foi estudada (vide Propriedades Farmacocinéticas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh Classe A) ou moderada (Child-Pugh Classe B). A administração de ADZYNMA em pacientes com insuficiência hepática não foi estudada (vide Propriedades Farmacocinéticas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma seringa.

Método de administração

O tratamento com ADZYNMA deve ser supervisionado por médicos experientes no tratamento de pacientes com distúrbios hematológicos.

ADZYNMA é destinado para uso intravenoso (IV).

O produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente antes da administração.

Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração, vide item Instrução de Uso.

Autoadministração ou administração domiciliar

Sob a supervisão de um profissional de saúde, a administração no domicílio ou autoadministração pode ser considerada para pacientes que estejam tolerando bem as infusões.

A decisão de transferir um paciente para 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 paciente e/ou cuidador antes de se iniciar a administração no domicílio ou autoadministração. A dose e taxa de administração (2 a 4 mL por minuto) devem permanecer constantes na administração no domicílio e não devem ser alteradas sem consultar o médico assistente. Se o paciente apresentar sinais iniciais de hipersensibilidade durante a administração no domicílio, o processo de administração deve ser interrompido imediatamente e deve ser iniciado o tratamento adequado sob orientação de um profissional de saúde (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). As injeções subsequentes terão de ser administradas num ambiente clínico. O tratamento deve ser seguido de perto pelo médico assistente.

Instrução de Uso

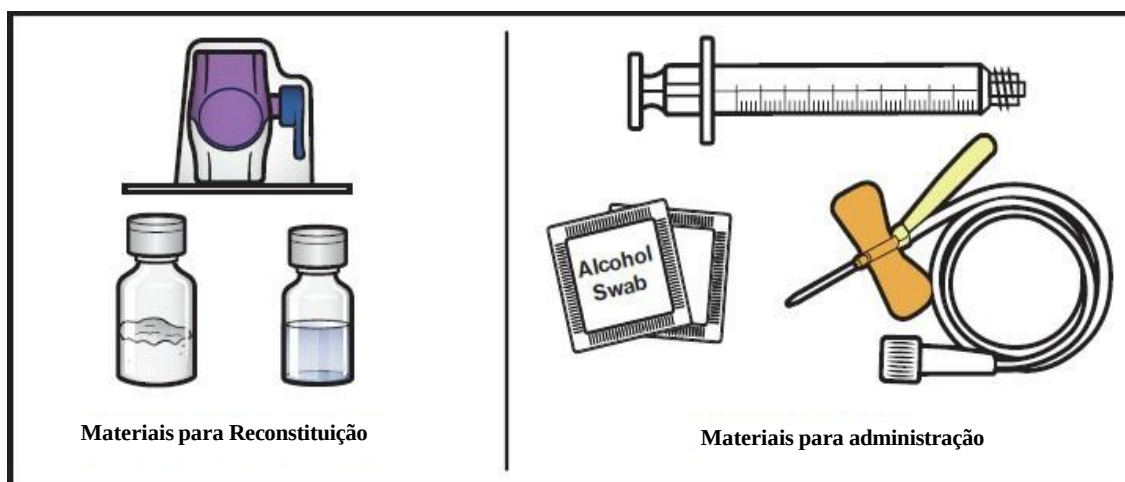
- Administrar o produto via intravenosa (IV).

- Usar técnica asséptica durante todo o procedimento.
- Verificar a data de validade do produto antes de usar.
- Não usar ADZYNMA com o prazo de validade vencido.
- Se o paciente necessitar de mais de um frasco de ADZYNMA por injeção, reconstitua cada frasco de acordo com as instruções indicadas em *Reconstituição do pó liofilizado para preparação da solução para infusão*.
- O dispositivo BAXJECT II Hi-Flow deve ser usado apenas com um único frasco de ADZYNMA e água estéril para injeção. Para reconstituir e retirar um segundo frasco, é necessário um segundo dispositivo BAXJECT II Hi-Flow.
- Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. A solução ADZYNMA reconstituída deve ter a aparência límpida e incolor.
- Não administrar ADZYNMA se forem observadas partículas ou descoloração.
- A solução de ADZYNMA pode ser administrada em até 3 horas após a reconstituição.
- Não administrar ADZYNMA no mesmo recipiente ou equipo junto com outros medicamentos para infusão.

Reconstituição do pó liofilizado para preparação da solução para infusão

1. Prepare uma superfície limpa e plana e coloque todos os materiais que precisará para a reconstituição e administração (**Figura A**).

Figura A



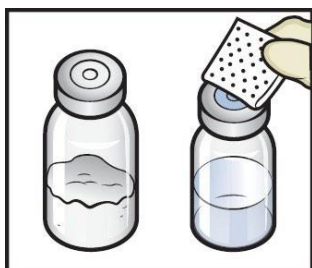
2. Deixe os frascos de ADZYNMA e diluente atingirem temperatura ambiente antes do uso.
3. Lave e seque suas mãos completamente.
4. Remova as tampas de plástico dos frascos de ADZYNMA e do diluente e coloque os frascos em uma superfície plana (**Figura B**).

Figura B



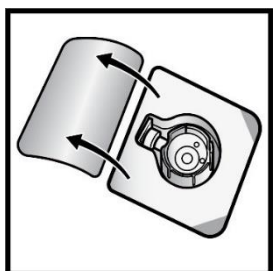
5. Limpe os lacres de borracha com a compressa de álcool e deixe secar (**Figura C**).

Figura C



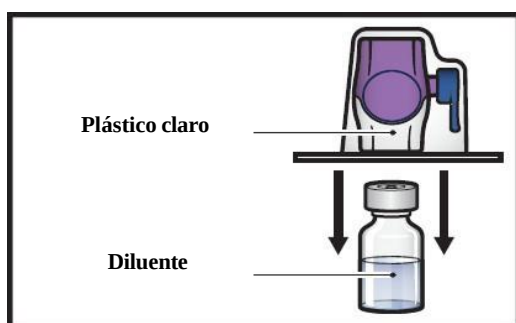
6. Remova o lacre a embalagem do dispositivo BAXJECT II Hi-Flow puxando o lacre, sem tocar o interior (**Figura D**). Não remova o dispositivo BAXJECT II Hi-Flow da embalagem. Não toque na ponta de plástico clara.

Figura D



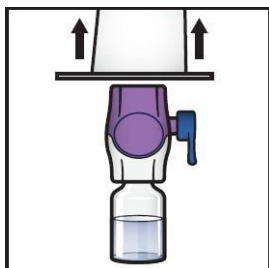
7. Vire a embalagem do dispositivo BAXJECT II Hi-Flow para baixo e posicione sobre a tampa do frasco do diluente. Pressione para baixo até a ponta de plástico clara perfurar o lacre do frasco do diluente (**Figura E**).

Figura E



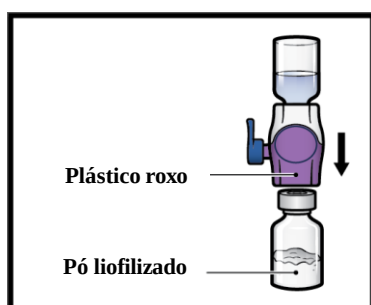
8. Segure a embalagem do dispositivo BAXJECT II Hi-Flow na sua borda e puxe a embalagem para fora do dispositivo (**Figura F**). Não remova a tampa azul do dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. Não toque a ponta de plástico roxa exposta.

Figura F



9. Vire o sistema para que o frasco do diluente esteja agora na parte superior. Pressione o dispositivo BAXJECT II Hi-Flow diretamente para baixo até que a ponta de plástico roxo perfure o lacre do frasco de pó liofilizado de ADZYNMA (**Figura G**). O vácuo irá transferir o diluente para o frasco de pó liofilizado de ADZYNMA. Você pode observar algumas bolhas ou espuma – isso é normal e deve desaparecer rapidamente.

Figura G



10. Gire gentilmente e continuamente os frascos conectados até o pó ser completamente dissolvido (**Figura H**). Não agite o frasco.

Figura H



11. Inspeção visualmente a solução reconstituída para material particulado antes da administração. Não use o produto se forem observadas partículas ou descoloração.

12. Se a dose exigir mais de um frasco de ADZYNMA, reconstituir cada frasco usando as etapas acima. Use um dispositivo diferente de BAXJECT II Hi-Flow para reconstituir cada frasco de ADZYNMA e diluente.

Infusão

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

J). Não injetar ar no sistema.

Figura I

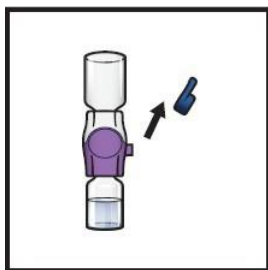
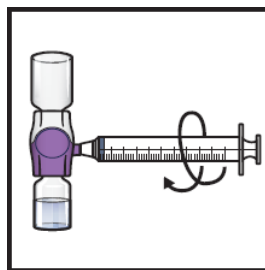
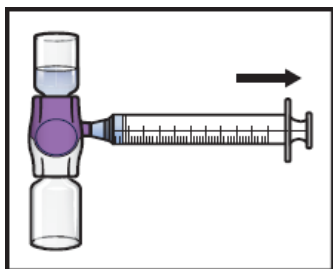


Figura J



14. Vire o sistema para baixo (frasco de ADZYNMA reconstituído agora fica por cima). Retire a solução reconstituída na seringa ao puxar o êmbolo para trás lentamente (**Figura K**).

Figura K



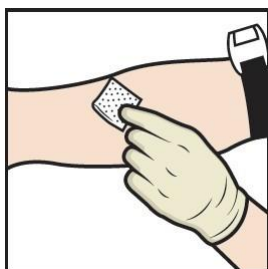
15. Se um paciente for receber mais de um frasco de ADZYNMA, os conteúdos de múltiplos frascos podem ser acondicionados na mesma seringa. Repita esse processo para todos os frascos reconstituídos de ADZYNMA até atingir o volume total a ser administrado.

16. Desconectar a seringa e anexar uma agulha de injeção adequada ou um equipo de infusão.

17. Aponte a agulha para cima e remova qualquer bolha de ar ao bater gentilmente na seringa. Lentamente e cuidadosamente empurrar o ar para fora da seringa e agulha.

18. Aplique um torniquete e limpe o local de infusão selecionado com uma compressa de álcool (**Figura L**).

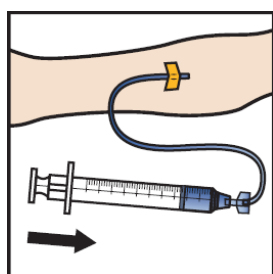
Figura L



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

20. Administre a infusão de ADZYNMA lentamente, a uma taxa de 2 a 4 mL por minuto (**Figura M**). Uma bomba de seringa pode ser usada para controlar a taxa de administração.

Figura M



21. Retire a agulha da veia e pressione o local da infusão por diversos minutos. Não coloque a tampa na agulha.
22. Coloque a agulha, seringa e frascos vazios em um recipiente para objetos pontiagudos e resistente à perfuração. Não descarte as seringas e agulhas em lixo domiciliar.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos

O perfil de segurança de ADZYNMA em comparação com terapias à base de plasma (plasma fresco congelado, plasma tratado com solvente/detergente ou concentrados de FVIII:VWF, conforme atribuído pelo investigador) foi avaliado no Estudo 1 e no Estudo 2, conduzidos em pacientes com PTTc devido à deficiência de ADAMTS13 (consultar Propriedades Farmacodinâmicas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

As reações adversas a medicamentos estão listadas na Tabela 4.

A classificação da frequência de uma reação adversa a medicamentos é baseada nas diretrizes do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$). Dentro de cada Classe de Sistema de Órgão (SOC), as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de frequência.

Tabela 4. Reações Adversas Reportadas nos Pacientes Tratados com ADZYNMA

Classe de Sistema de Órgão ^a Termo Preferido	Número de eventos e Frequência por Indivíduo (N=78) n (%) ^b	Categoria de Frequência por Indivíduos
Distúrbios gastrointestinais		
Diarreia	14 (17,9)	Muito comum
Náusea	13 (16,7)	Muito comum
Vômitos	13 (16,7)	Muito comum
Dor abdominal	14 (17,9)	Muito comum
Constipação	2 (2,6)	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração		
Sentindo calor	3 (3,8)	Comum
Infecções e infestações		
Infecção do trato respiratório superior	15 (19,2)	Muito comum
Investigações		
Atividade ADAMTS13 anormal	1 (1,3)	Comum
Distúrbios do sistema nervoso		
Cefaleia	25 (32,1)	Muito comum
Enxaqueca	8 (10,3)	Muito comum



Tontura	12 (15,4)	Muito comum
Sonolência	2 (2,6)	Comum

N = Número total de pacientes no Conjunto de Análise de Segurança.

n = Número de pacientes que tiveram pelo menos um evento na categoria.

Os eventos adversos foram classificados em classes de sistemas de órgãos e termos preferenciais usando o MedDRA versão 26.1 para o Estudo 1 e o MedDRA versão 27.0 para o Estudo 2.

^a Os termos da Classe de Sistema de Órgão são ordenados usando ordem alfabética e termo preferidos são ordenados em frequência decrescente com base no número total de indivíduos com EAs (n).

^b Frequência por indivíduo = número total de indivíduos apresentando o EA (relacionado e não relacionado) dividido pelo número total de indivíduos (N) e multiplicado por 100.

Não foram observados eventos adversos graves avaliados como relacionados a ADZYNMA. Nos Períodos 1, 2 e 3 do Estudo 1, nenhum paciente recebendo ADZYNMA teve eventos adversos que levaram à descontinuação ou interrupção do tratamento, em comparação a um dos 48 (2,1%) pacientes que receberam terapias à base de plasma que teve um evento adverso que levou à descontinuação do tratamento, e 13 dos 48 (27,1%) pacientes tiveram um total de 18 eventos adversos que levaram à interrupção do tratamento enquanto recebiam terapias à base de plasma.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Não há dados de superdose de ADZYNMA. Com base na ação farmacológica do ADAMTS13 recombinante, existe o potencial para aumento do risco de sangramento em caso de superdose (vide Propriedades Farmacodinâmicas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro - 1.2627.0005

Registrado e Importado por:

Takeda Farmacêutica Brasil Ltda.

CNPJ 11.635.171/0001-03

Itapevi, Brasil

Produzido por:

Takeda Manufacturing Austria AG

Viena, Áustria

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com



ADZ_0925_0926_VPS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 31/08/2026.



ADZYNMA™

(alfa-apadantase / alfacinaxadantase)

Takeda Farmacêutica Brasil Ltda.

Pó Liofilizado para Solução Injetável

500 UI

1500 UI

ADZYNMA™

alfa-apadantase / alfacinaxadantase (ADAMTS13 recombinante*)

APRESENTAÇÕES

1 frasco-ampola de 500 unidades internacionais (UI) de ADAMTS13 recombinante* em pó liofilizado em embalagem acompanhada de 1 frasco-ampola contendo 5 mL de diluente (água para injetáveis) e 1 dispositivo de reconstituição (Baxter II Hi-Flow) e conjunto de infusão.

1 frasco-ampola de 1500 unidades internacionais (UI) de ADAMTS13 recombinante* em pó liofilizado em embalagem acompanhada de 1 frasco-ampola contendo 5 mL de diluente (água para injetáveis) e 1 dispositivo de reconstituição (Baxter II Hi-Flow) e conjunto de infusão.

*Composta por uma mistura de duas proteínas obtidas por tecnologia de DNA recombinante (alfa- apadantase e alfacinaxadantase) denominado comumente de ADAMTS13 recombinante.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de 500 UI de pó liofilizado contém 500 UI de ADAMTS13 recombinante *. Após a reconstituição com 5 mL de água para injetáveis, a solução injetável reconstituída contém 100 UI/mL.

Cada frasco-ampola de 1500 UI de pó liofilizado contém 1500 UI de ADAMTS13 recombinante*. Após a reconstituição com 5 mL de água para injetáveis, a solução injetável reconstituída contém 300 UI/mL.

Excipientes: cloreto de sódio, cloreto de cálcio di-hidratado, histidina, manitol, sacarose, polissorbato 80, água para injetáveis.

*Composta por uma mistura de duas proteínas obtidas por tecnologia de DNA recombinante (alfa- apadantase e alfacinaxadantase) denominado comumente de ADAMTS13 recombinante.

11. INDICAÇÕES

ADZYNMA é indicado para terapia de reposição enzimática (TRE) profilática ou sob demanda em pacientes pediátricos e adultos com púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) devido à deficiência congênita de ADAMTS13.

12. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Estudo 1 (estudo pivotal)**

O Estudo 1 foi um estudo global de fase 3, prospectivo, randomizado, controlado, aberto, multicêntrico, cruzado de dois períodos, seguido por um período de continuação de braço único, que avaliou a eficácia e segurança do uso profilático e sob demanda para TRE com ADZYNMA em comparação às terapias à base de plasma em pacientes com púrpura trombocitopênica trombótica congênita (PTTc).

Terapia de Reposição Enzimática Profilática em pacientes com PTTc

A eficácia de ADZYNMA no tratamento profilático de pacientes com PTTc foi avaliada em 46 indivíduos randomizados para receber 6 meses de tratamento profilático com ADZYNMA 40 UI/kg ($\pm$ 4 UI/kg) ou com terapias à base de plasma (Período 1) e, então, foram cruzados para 6 meses de tratamento inverso daquele recebido inicialmente (Período 2). Então, 35 destes pacientes iniciaram tratamento em braço único com ADZYNMA por um período de 6 meses (Período 3).

A maioria dos pacientes era branca (65,2%), não hispânica ou latina (80,4%) e mulheres (58,7%) das quais 74,1%

tinham potencial para engravidar. Outras características demográficas são listadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características Demográficas e Basais da Coorte Profilática

Característica	Coorte Profilática^a (N=46)
Idade (anos)	
Mediana (Min, Max)	32,5 (3, 58)
Faixa etária [n (%)]	
<6 anos	4 (8,7)
6 a <12 anos	4 (8,7)
12 a <18 anos	4 (8,7)
≥18 anos	34 (73,9)
Peso (kg)	
Média (DP)	65,85 (21,761)
Mediana (Min, Max)	67,60 (18,5, 102,4)
Tratamento Pré-Estudo para PTTc	45 (97,8)
Plasma Fresco Congelado (PFF) [n (%)]	32 (69,6)
Plasma Tratado com Solvente/Detergente [n (%)]	10 (21,7)
Concentrado de FVIII-VWF [n (%)]	3 (6,5)
História Reportada de Eventos de PTT Agudo (nos 12 Meses anteriores à triagem) [n (%)]	
Sim	8 (17,4)
Não	38 (82,6)

Max = máximo; Min = mínimo; DP = desvio padrão.

^a A coorte profilática inclui pacientes que foram originalmente incluídos na coorte de profilaxia e os pacientes que passaram da coorte sob demanda para a coorte de profilaxia.

A eficácia do tratamento profilático com ADZYNMA em pacientes com PTTc foi demonstrada com base na incidência de eventos agudos e subagudos de PTT e manifestações de PTT, bem como na incidência de doses suplementares induzidas por eventos subagudos de PTT.

Nenhum paciente recebendo ADZYNMA apresentou um evento agudo de PTT ao longo do estudo, incluindo no Período 3 (com uma duração mediana de exposição a ADZYNMA de 14 meses para pacientes de 12 a < 18 anos de idade e pacientes ≥ 18 anos de idade; e de 4 meses e 1 mês em pacientes de 6 a < 12 e < 6 anos de idade, respectivamente). Ocorreu um evento agudo de PTT em um paciente recebendo terapias baseadas em plasma profilaticamente durante o Período 1 (vide Tabela 2).

Nenhum evento subagudo de PTT foi relatado em pacientes recebendo ADZYNMA durante os Períodos 1 e 2. No Período 3, dois pacientes recebendo profilaxia com ADZYNMA tiveram dois eventos subagudos, dos quais um necessitou de quatro doses suplementares. Quatro pacientes recebendo terapias baseadas em plasma tiveram cinco eventos subagudos de PTT nos Períodos 1 e 2. Um total de seis doses suplementares foram administradas a dois desses pacientes.

Os pacientes que receberam ADZYNMA tiveram uma taxa de eventos anualizada menor de manifestações de PTT em comparação às terapias à base de plasma, com exceção das manifestações de PTT relacionadas à disfunção renal. ADZYNMA demonstrou uma redução de 60% (valor p nominal = 0,002) na incidência anualizada baseada em modelo de manifestações de trombocitopenia em comparação às terapias à base de plasma (vide Tabela 2).

Tabela 2 - Resultados de Eficácia da Coorte Profilática em Pacientes com PTTc ≥ 12 Anos de Idade (Períodos 1 e 2)

	ADZYNMA N=37	Terapias à base de plasma

		N=38
Eventos agudos de PTT^a		
Número de indivíduos com evento	0	1
(número de eventos)	(0)	(1)
Média da taxa anualizada de evento não baseada em modelo (DP) ^b	0 (0,000)	0,05 (0,280)
Eventos subagudos de PTT^c		
Número de indivíduos com evento	0	4
(número de eventos)	(0)	(5)
Média da taxa anualizada de evento não baseada em modelo (DP) ^b	0 (0,000)	0,25 (0,778)
Manifestações de PTT		
Eventos de trombocitopenia^d		
Número de indivíduos com evento	9	19
(número de eventos)	(30)	(75)
Taxa de evento anualizada modelo, ^e LSM (EP)	0,74 (0,257)*	1,73 (0,533)
Eventos de anemia hemolítica microangiopática^f		
Número de indivíduos com evento	5	11
(número de eventos)	(7)	(20)
Taxa de evento anualizada baseada em modelo, ^e LSM (EP)	0,26 (0,130)	0,74 (0,244)
Eventos de sintomas neurológicos^g		
Número de indivíduos com evento	4	7
(número de eventos)	(18)	(29)
Taxa de evento anualizada baseada em modelo, ^e LSM (EP)	0,18 (0,093)	0,29 (0,142)
Eventos de disfunção renal^h		
Número de indivíduos com evento	3	2
(número de eventos)	(8)	(5)
Taxa de evento anualizada baseada em modelo, ^e LSM (EP)	0,10 (0,078)	0,08 (0,059)
Eventos de dor abdominal		
Número de indivíduos com evento	2	5
(número de eventos)	(4)	(7)
Taxa de evento anualizada baseada em modelo, ^e LSM (EP)	0,11 (0,068)	0,17 (0,094)
Outras manifestações de PTTⁱ		
Número de indivíduos com evento	6	14
(número de eventos)	(9)	(24)
Taxa de evento anualizada baseada em modelo, ^e LSM (EP)	0,32 (0,127)*	0,81 (0,244)
Composto de manifestações PTT (não incluídas em Outras manifestações de PTT)		
Número de indivíduos com evento	18	24
(número de eventos)	(66)	(117)
Taxa de evento anualizada baseada em modelo, ^e LSM (EP)	2,28 (0,596)*	3,68 (0,910)

LSM = média dos mínimos quadrados; DP = desvio padrão; EP = erro padrão; PTT = púrpura trombocítica trombocitopênica.

^a Os eventos agudos de PTT foram definidos por uma queda na contagem de plaquetas ($\geq 50\%$ do basal ou uma contagem de plaquetas $< 100.000/\mu\text{L}$) e uma elevação da lactato desidrogenase (LDH) ($> 2 \times$ do basal ou $> 2 \times$ limite superior normal (LSN)).

^b Taxa de evento anualizada não baseada em modelo para um indivíduo = número de eventos/duração do período de observação (anos).

^c Eventos subagudos foram definidos por um evento de trombocitopenia ou um evento de anemia hemolítica microangiopática; e sinais e sintomas específicos de órgãos, incluindo, mas não limitado à, eventos de disfunção renal, eventos de sintomas neurológicos, febre, fadiga/letargia e/ou dor abdominal.

^d Eventos de trombocitopenia foram definidos como uma queda na contagem de plaquetas $\geq 25\%$ do basal ou uma contagem de plaquetas $< 150.000/\mu\text{L}$.

^e A partir de um modelo de efeitos mistos binominal negativo com tratamento (ADZYNMA vs terapias à base de plasma), período de tratamento (1 e 2) e sequência (terapias à base de plasma seguido de ADZYNMA vs ADZYNMA seguido de terapias à base de plasma) como um efeito fixo e sujeito como um efeito randômico. Devido a eventos esparsos, os resultados para eventos de disfunção renal não incluíram a sequência de tratamento como uma covariável.

^f Eventos de anemia hemolítica microangiopática foram definidos como uma elevação de LDH $> 1,5 \times$ basal ou $> 1,5 \times$ LSN.

^g Eventos de sintomas neurológicos incluíram sintomas de PTT de distúrbios do sistema nervoso (por exemplo, dor de cabeça, confusão, problemas de memória, irritabilidade, parestesia, disartria, disfonia, distúrbios visuais, sintomas motores focais ou gerais, incluindo crises epiléticas).

^h Eventos de disfunção renal foram definidos como um aumento na creatinina sérica $> 1,5 \times$ basal.

ⁱ Outras manifestações de PTT incluíram todos os eventos adversos relatados pelos investigadores que foram considerados relacionados ou possivelmente relacionados ao PTT e não foram capturados como sintomas neurológicos, dor abdominal, trombocitopenia, aumento de LDH ou aumento de creatinina.

* Valor de p nominal $< 0,05$ para diferença de tratamento em taxas de eventos anualizadas baseadas em modelo.

Os resultados de eficácia gerais de ADZYNMA foram consistentes ao longo do estudo, incluindo o Período 3 do estudo e incluindo os diferentes grupos etários.

A satisfação com o tratamento e a medida de Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQoL, do inglês *Health-Related Quality of Life*) também foram avaliadas durante o estudo. Os resultados relatados pelo paciente (PROs, do inglês *Patient reported outcomes*), com base em questionários relevantes, foram capturados na triagem (basal) e no final de cada período para a coorteprofílica. No geral, os sintomas e impactos relacionados à doença relatados pelo paciente e as pontuações de domínio da HRQoL permaneceram consistentes ao longo do estudo (timepoints basal, final do período 1 e final do período 2) para pacientes recebendo ADZYNMA e terapias à base de plasma. Os pacientes que receberam ADZYNMA relataram consistentemente pontuações mais altas para os critérios de satisfação com o tratamento, avaliados por meio do Questionário de Satisfação do Tratamento para Medicamentos (TSQM-9), em comparação aos pacientes tratados com terapias à base de plasma e em comparação às pontuações basais, indicando maior eficácia, conveniência e satisfação percebidas com ADZYNMA.

Terapia de Reposição Enzimática Sob Demanda ou Aguda

A eficácia da terapia de reposição enzimática sob demanda (SD) ou aguda foi avaliada com base na proporção de eventos agudos de PTT que responderam ao tratamento com ADZYNMA nas coortes Profiláticas e SD ao longo da duração do estudo.

Um evento agudo de PTT respondente a ADZYNMA foi definido como um PTT resolvido quando a contagem de plaquetas era $\geq 150.000/\mu\text{L}$ ou a contagem de plaquetas estava dentro de 25% do basal, o que ocorrer primeiro, e DHL $\leq 1,5 \times$ basal ou $\leq 1,5 \times$ LSN, sem exigir o uso de outro agente contendo ADAMTS13.

Cinco pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) foram incluídos na coorte SD e tiveram um total de seis eventos agudos de PTT. Destes cinco pacientes, dois pacientes foram randomizados para receber tratamento sob demanda com ADZYNMA e três pacientes foram randomizados para receber terapias à base de plasma. Todos os 6 eventos agudos de PTT foram resolvidos após o tratamento com ADZYNMA ou com terapias à base de plasma.

A maioria dos pacientes (60%) era do sexo masculino, branco (60%) com idade mediana de 20 anos (min 20, max

36), peso médio de 63,08 kg (9,960) e mediana de peso de 65 (min 46,8, max 74,0) kg. Nenhum dos pacientes era hispânico ou latino.

Estudo 2 (estudo de continuação)

Os pacientes que completaram o Período 3 do Estudo 1 foram elegíveis para inclusão em um estudo de continuação de Fase 3b, prospectivo, aberto, multicêntrico, de braço único de tratamento (Estudo 2), que avaliou a segurança e a eficácia de ADZYNMA no tratamento profilático e sob demanda de pacientes com PTTc.

Trinta e seis pacientes receberam tratamento profilático com ADZYNMA (incluindo 33 pacientes migrados do Estudo 1). Nenhum paciente foi incluído na coorte sob demanda. As taxas de incidência de eventos agudos e subagudos de PTT e manifestações de PTT permaneceram consistentes com os resultados observados no Estudo 1 com durações médias e máximas de tratamento foram de 0,58 anos e 1,4 anos, respectivamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Interim Clinical Study Report: A phase 3, prospective, randomized, controlled, open-label, multicenter, 2 period crossover study with a single arm continuation evaluating the safety and efficacy of TAK-755 (rADAMTS13) in the prophylactic and on-demand treatment of subjects with severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP, Upshaw-Schulman Syndrome [USS], hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura [hTTP]).

Interim Clinical Study Report: A Phase 3b, prospective, open-label, multicenter, single treatment arm, continuation study of the safety and efficacy of TAK-755 (rADAMTS13, also known as BAX 930/SHP655) in the prophylactic and on-demand treatment of subjects with severe congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP; Upshaw-Schulman Syndrome, or hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura)

13. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

A ADAMTS13 recombinante é uma metaloprotease de zinco plasmático que regula a atividade do fator de von Willebrand (VWF) clivando múltiplos grandes e ultragrandes de VWF em unidades menores e, assim, reduzindo as propriedades de ligação plaquetária do VWF grande e ultragrande e sua propensão a formar microtrombos. ADZYNMA é uma forma recombinante do ADAMTS13 endógeno com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas semelhantes. O uso de ADZYNMA em pacientes com PTTc fornece suplementação direcionada de ADAMTS13 e reposição da atividade plasmática de ADAMTS13, que deve reduzir ou eliminar a formação espontânea de microtrombos plaquetários de VWF, levando ao consumo de plaquetas e trombocitopenia, o que é um marcador da atividade da doença em pacientes com PTTc.

Propriedades farmacodinâmicas

A atividade do VWF foi avaliada através da interação VWF:atividade cofator ristocetina (RCo). Após doses intravenosas de ADZYNMA na dose recomendada, ambos, antígeno VWF e VWF:RCo reduziram transitoriamente por 1 a 2 dias com uma alteração de 15% a 25% do basal.

Propriedades farmacocinéticas

O perfil farmacocinético de ADZYNMA foi determinado com base nas análises de dados de atividade de ADAMTS13 nos estudos clínicos.

Após a administração de dose única intravenosa de ADZYNMA a 5 UI/kg, 20 UI/kg e 40 UI/kg em adultos e adolescentes, foram observados aumentos na atividade individual de ADAMTS13 relacionados à dose, que atingiram um nível máximo em aproximadamente 1 hora após a infusão ou antes. Na dose clínica de 40 UI/kg, a média de meia-vida e média do tempo de residência (MRT) em adultos e adolescentes foram 45,8 (10) horas e 61,5 (11,5) horas, respectivamente.

Os parâmetros farmacocinéticos da atividade de ADAMTS13 após a administração intravenosa de ADZYNMA a 40 UI/kg em adultos e adolescentes são descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Parâmetros Farmacocinéticos da Atividade de ADAMTS13 Após a Administração IV de ADZYNMA em Pacientes com PTT $\geq$ 12 Anos

Parâmetro (unidade)	Média (DP) Min; Max (N=23)
C _{max} (UI/mL)	1,17 (0,25) 0,78; 1,56
IR [(UI/mL)/(UI/kg)]	0,03 (0,01) 0,02; 0,04
AUC ₀₋₁₆₈ (UI*h/mL)	53,4 (13,2) 34,0; 84,0
MRT _{0-inf} ^a (h)	61,5 (11,5) 44,8; 91,9
Cave (0-168 h) (UI/mL)	0,31 (0,07) 0,20; 0,46
Duração da atividade de ADAMTS13 acima de 10% (dias) ^b	5,9 (1,2) 4,5; 8,9

AUC = área sob a curva de atividade de ADAMTS13-tempo; Cave (0-168 h) = média da atividade de ADAMTS13 de 0 a 168 horas no intervalo de dose; C_{max} = atividade máxima de ADAMTS13; IR = recuperação incremental; MRT = média de tempo de residência.

Nota: 1 UI/mL de atividade de ADAMTS13 corresponde a 100% da média de atividade normal.

^a N=22

^b N=24

A administração intravenosa de ADZYNMA a 40 UI/kg resultou em exposições de atividade de ADAMTS13 aproximadamente 5 vezes maior (C_{max}, AUC e duração acima de 10% da atividade de ADAMTS13) e variabilidade inter-indivíduo menor em comparação com terapias à base de plasma. Com base na análise farmacocinética populacional, aproveitando os dados disponíveis de adultos, adolescentes e pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade (N = 86), a média no estado de equilíbrio de C_{max}, AUC_{tau}, Cave e duração da atividade de ADAMTS13 acima de 10% após a administração intravenosa de ADZYNMA a cada duas semanas em pacientes com PTT abaixo de 12 anos de idade foram 0,972 (0,362) UI/mL, 69,2 (63,5) UI*h/mL, 0,206 (0,189) UI/mL e 7,04 (3,37) dias, respectivamente.

Características de farmacocinética de antígeno e atividade de ADAMTS13 (MRT, V_{ss}, e CL) foram similares entre os grupos etários em pacientes com PTTc. A administração de ADZYNMA baseada no peso corporal fornece parâmetros similares de farmacocinética de atividade de ADAMTS13 (C_{max} e Cave) entre os diferentes grupos etários incluindo pacientes pediátricos abaixo de 12 anos de idade.

Imunogenicidade

Todos os indivíduos foram monitorados quanto a anticorpos neutralizantes (inibidores) para ADAMTS13 recombinante nos estudos clínicos em PTTc. Nenhum paciente desenvolveu anticorpos neutralizantes para ADAMTS13.

Dezessete dos 76 pacientes tratados com ADZYNMA com PTTc confirmado testaram positivo para baixo título de anticorpos contra ADAMTS13 sem impacto clínico observável na segurança ou eficácia de ADZYNMA e sem aumento nos títulos de anticorpos ao longo do tempo. Devido à baixa ocorrência de anticorpos neutralizantes, o efeito dos anticorpos de ligação na farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e/ou eficácia de ADAMTS13 recombinante não pôde ser avaliado (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Populações especiais

Idade, gênero, raça e outros fatores intrínsecos

Não é necessário nenhum ajuste de dose além do esquema posológico baseado no peso corporal, uma vez que nenhum fator intrínseco, como idade, gênero, raça, taxa de filtração glomerular estimada basal (eTFG) e bilirrubina basal foram identificados como covariáveis que afetem a farmacocinética de ADAMTS13.

Pacientes pediátricos

O uso de ADZYNMA em pacientes abaixo de 12 anos de idade é adicionalmente corroborado pelos seguintes dados:

- Evidência de estudos controlados de ADZYNMA em pacientes (0 - 12 anos de idade ou mais) (vide Propriedades Farmacodinâmicas);
- Análise de farmacocinética populacional (PK) fornecendo dados disponíveis de adultos, adolescentes e pacientes pediátricos abaixo de 12 anos de idade (N=86) demonstrando que, além da administração baseada no peso corporal, nenhum ajuste de dose adicional é necessário para idade (vide Propriedades Farmacocinéticas);
- É esperado que o curso da doença seja similar entre adultos, adolescentes e pacientes pediátricos abaixo de 12 anos de idade para extrapolação de dados de pacientes adultos para pediátricos.

Dados de segurança não clínica

Carcinogênese, mutagênese

Não há nenhum estudo realizado com o princípio ativo de ADZYNMA para avaliar seu potencial mutagênico ou carcinogênico.

Toxicologia reprodutiva

Em um estudo de fertilidade feminina e desenvolvimento embriofetal em ratos, ADZYNMA foi administrado a cada três dias por 2 semanas antes do acasalamento, durante o acasalamento e até aproximadamente o Dia 16 de gestação em doses de 80, 200 ou 400 U/kg em ratas e não foi associado a quaisquer achados maternos adversos ou efeitos relacionados ao tratamento na fertilidade, desempenho da gravidez ou desenvolvimento fetal. No estudo de toxicidade crônica, não foram identificadas preocupações com a fertilidade masculina ou feminina (consultar Toxicologia e Farmacologia Animal).

ADZYNMA foi administrado em doses de 80, 200 ou 400 U/kg por injeção intravenosa (IV) em bolus a cada três dias do Dia 6 de gestação até o desmame e aproximadamente no Dia 21 de lactação em um estudo pré e pós-natal em ratos. Não houve sinais clínicos adversos ou efeitos no ganho de peso corporal, consumo de alimentos ou parâmetros hematológicos na mãe e na prole F1 ou F2. Não foram conduzidos estudos de toxicidade juvenil com ADZYNMA, pois não foram observados eventos adversos em ratos adultos (estudos de toxicidade de dose repetida e desenvolvimento e toxicidade reprodutiva).

Toxicologia e farmacologia animal

ADZYNMA cliva o VWF do camundongo, rato, porquinho da índia, macaco e miniporco. A administração profilática ou terapêutica de ADZYNMA foi eficaz na PTT induzida por Fator de Von Willebrand recombinante (rVWF) em camundongos com nocaute do gene (KO) ADAMTS13 de uma forma dependente da dose (1-200 U/kg) que também foi dependente do intervalo entre o tratamento com ADZYNMA e a indução de rVWF. Em um modelo de sangramento na ponta da cauda de rato com farmacologia exagerada em níveis suprafisiológicos de ADZYNMA, o risco de eventos hemorrágicos aumentados foi baixo.

A administração de ADZYNMA a ratos a cada três dias por injeção IV a 80, 400 ou 800 U/kg por 28 dias (10 administrações) foi bem tolerada e não causou nenhum efeito adverso relacionado ao artigo de teste. Além disso, a administração de ADZYNMA a ratos por injeção IV uma vez ao dia a 800 ou 1820 U/kg por 30 dias foi bem tolerada sem evidência de toxicidade. A administração de ADZYNMA em ratos a cada três dias por injeção IV a 80, 200 ou 400 U/kg por 26 semanas foi bem tolerada sem evidência de toxicidade. ADZYNMA não teve efeito nos

parâmetros de seminologia ou órgãos reprodutivos masculinos e femininos em ratos em estudos.

Em um estudo de toxicidade de dose repetida de 4 semanas em macacos, a administração de ADZYNMA a 80, 200 ou 400 U/kg não causou sinais ou achados clínicos adversos que pudessem ser atribuídos diretamente ao artigo testado. Em outro estudo, a administração de ADZYNMA a 800 U/kg de peso corporal em macacos do tipo cinomolgo uma vez por semana durante 4 semanas não revelou efeitos adversos. A titulação de anticorpos neutralizantes foi acentuadamente aumentada em alguns macacos, o que resultou em anemia hemolítica e trombocitopenia. Estas alterações foram consideradas provavelmente causadas pelo desenvolvimento de anticorpos neutralizantes de reação cruzada contra ADAMTS13 endógeno de macaco. A formação de anticorpos em animais não é considerada preditiva da formação de anticorpos em humanos.

Em um estudo de viabilidade de 2 semanas em coelhos, a administração de 80, 400 ou 800 U/kg IV de ADZYNMA resultou em diminuição do hematócrito, concentração de hemoglobina e contagem de plaquetas, bem como hemorragias na dose de 800 U/kg. Degeneração de miócitos/necrose no coração e inflamação aguda/subaguda foram observadas no miocárdio com distribuição local/difusa a 400 U/kg ou 800 U/kg. Esses achados são sugestivos de PTT, que se acredita ser atribuído a anticorpos anti-drogas (ADA) ou anticorpos neutralizantes que se formam contra ADZYNMA. O coelho não foi considerado uma espécie adequada para testes de toxicidade devido à alta incidência de ADA/anticorpos neutralizantes e ausência de atividade farmacológica.

14. CONTRAINDICAÇÕES

ADZYNMA é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade potencialmente fatal à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados no item COMPOSIÇÃO.

15. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade do tipo alérgico, incluindo reações anafiláticas, podem ocorrer com o uso de ADZYNMA. Os pacientes devem ser informados sobre os primeiros sinais de reações de hipersensibilidade, incluindo, entre outros, taquicardia, aperto no peito, sibilos e/ou desconforto respiratório agudo, hipotensão, urticária generalizada, prurido, rinoconjuntivite, angioedema, letargia, náusea, vômito, parestesia, inquietação, podendo progredir para choque anafilático. Se ocorrerem sinais e sintomas de reações alérgicas graves, a administração de ADZYNMA deve ser interrompida imediatamente e cuidados de suporte adequados devem ser iniciados.

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial de imunogenicidade com o uso de ADZYNMA. Anticorpos neutralizantes não foram relatados em pacientes tratados nos estudos clínicos em PTTc. Os pacientes podem desenvolver anticorpos para ADAMTS13 recombinante após o tratamento com ADZYNMA, o que pode resultar em uma resposta diminuída ao ADAMTS13 recombinante (vide Propriedades Farmacodinâmicas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco, quantidade considerada não significativa.

Uso durante a gravidez e a lactação

Categoria B de Risco na Gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista

Gravidez

A segurança de ADZYNMA para uso em mulheres grávidas não foi estabelecida em estudos clínicos controlados. Há dados limitados sobre o uso de ADZYNMA em mulheres grávidas, que são insuficientes para associar o risco de resultados adversos no desenvolvimento do feto associado ao medicamento. O uso de ADZYNMA na gravidez deve ser avaliado pelo profissional da saúde considerando o benefício risco do medicamento.

Dados em humanos

Há dados limitados sobre o uso de ADZYNMA em pacientes com PTTc que foram expostas a ADZYNMA durante a gravidez, provenientes de ensaio clínicos, relatos publicados e uso compassivo de ADZYNMA. Os dados disponíveis sobre o uso de ADZYNMA em pelo menos três mulheres grávidas incluem uma paciente do estudo 2 que engravidou aproximadamente uma semana após sua última dose de ADZYNMA e duas pacientes com PTTc que foram tratadas com ADZYNMA em um programa de uso compassivo durante a gravidez.

No Estudo 2, uma paciente engravidou aproximadamente uma semana após a administração da última dose de ADZYNMA. Sua participação no estudo foi descontinuada para cumprir os requisitos do protocolo. Aproximadamente dois meses após a interrupção do estudo, a paciente teve um aborto espontâneo no primeiro trimestre. O investigador avaliou que o evento não estava relacionado com o uso de ADZYNMA.

Em um programa de uso compassivo, duas pacientes com PTTc foram tratadas com ADZYNMA durante a gravidez. A primeira paciente, no terceiro trimestre de sua segunda gravidez, apresentou um acidente vascular cerebral e trombocitopenia refratária à plasmaferese diária. O tratamento com ADZYNMA foi iniciado uma vez por semana na 33ª semana da gestação. Os níveis de atividade de ADAMTS13 normalizaram, a trombocitopenia foi resolvida e um bebê saudável nasceu com 37 semanas sem preocupações de segurança relatadas pelo médico devido ao uso de ADZYNMA. A segunda paciente teve uma exacerbação de seu PTTc durante o segundo trimestre de gravidez, apesar de plasmaferese diária. Sua gravidez foi considerada de risco, com resposta inadequada às terapias à base de plasma. ADZYNMA foi iniciado uma vez por semana e induziu remissão clínica. O bebê nasceu por cesariana na semana 29 e o médico responsável não relatou eventos adversos devido ao uso de ADZYNMA.

O uso de ADZYNMA na gravidez depende exclusivamente da avaliação médica.

Dados Não Clínicos

Devido ao seu alto peso molecular, espera-se que o ADAMTS13 recombinante tenha uma transferência placentária limitada, se houver (vide item Composição). Em estudos com ratos, não houve transferência placentária biologicamente relevante, nenhuma toxicidade reprodutiva ou de desenvolvimento em doses de até 400 U/kg e nenhum efeito sobre a fertilidade em até 400 U/kg.

Lactação

Não se sabe se o ADAMTS13 recombinante é excretado no leite materno, se afeta a produção de leite ou se tem efeitos no lactente. Devido ao seu alto peso molecular, é improvável que o ADAMTS13 recombinante seja excretado no leite materno e que o lactente absorva a proteína intacta (vide item Composição). Os benefícios do aleitamento materno para o desenvolvimento e a saúde da criança devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica de ADZYNMA para a mãe e quaisquer possíveis efeitos adversos para o lactente.

Fertilidade

Os efeitos de ADAMTS13 recombinante na fertilidade humana não foram estabelecidos. Um estudo de fertilidade feminina e desenvolvimento embrionário em ratos não demonstrou achados diversos maternos ou efeitos relacionados ao tratamento na fertilidade em doses de até 400 U/kg. Não foram observados efeitos nos parâmetros de seminologia ou órgãos reprodutivos em ratos em doses de até 400 U/kg (vide Dados de segurança não clínica no item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de ADAMTS13 recombinante na capacidade de dirigir ou operar máquinas.

16. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com ADZYNMA.

17. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C). Não congelar. Manter nesta embalagem até o final do uso. Manter na embalagem original para proteger da luz.

ADZYNMA pó liofilizado para solução tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após o preparo, a solução reconstituída e diluída deve ser utilizada imediatamente. Se isto não for possível, a solução pode ser armazenada em geladeira (de 2°C a 8°C) por até 3 horas.

ADZYNMA é apresentado como pó liofilizado branco, estéril, não pirogênico e sem conservantes e é acompanhado de solvente para solução para diluição límpido e incolor. A solução reconstituída de ADZYNMA deve ter uma aparência límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

18. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para uso intravenoso apenas após reconstituição.

Cada frasco de ADZYNMA descreve a atividade ADAMTS13 recombinante real, medida em termos de sua potência em Unidades Internacionais (UI). A dose e o volume de administração devem ser calculados com base no peso corporal do paciente usando a potência real (e não a potência nominal) conforme impresso no frasco de ADZYNMA.

Terapia Profilática de Reposição Enzimática

A dose recomendada de ADZYNMA é 40 UI/kg de peso corporal administrada uma vez a cada duas semanas.

A frequência da posologia profilática pode ser ajustada para 40 UI/kg administrada uma vez por semana com base no regime de posologia profilática aplicado anteriormente para o paciente ou com base na resposta clínica (vide Propriedades Farmacocinéticas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Terapia de Reposição Enzimática Sob Demanda

A dose recomendada de ADZYNMA para tratamento de episódios agudos de PTT é conforme segue:

- Dia 1: Administrar 40 UI/kg de peso corporal de ADZYNMA.
- Dia 2: Administrar 20 UI/kg de peso corporal de ADZYNMA.
- Dia 3 e posteriores: Administrar 15 UI/kg de peso corporal de ADZYNMA uma vez ao dia por até dois dias após a resolução do evento agudo (consulte Propriedades Farmacodinâmicas e Farmacocinéticas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Populações especiais

Idosos

Há dados limitados sobre o uso de ADZYNMA em pacientes com mais de 65 anos de idade. Nenhum ajuste de

dose é necessário para pacientes idosos, com base nos resultados de análise farmacocinética nesta população (vide Propriedades Farmacocinéticas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

População pediátrica

A posologia recomendada com base no peso corporal em pacientes pediátricos é a mesma que a posologia recomendada para pacientes adultos. Há informações limitadas de estudos controlados de ADZYNMA em pacientes pediátricos abaixo de 12 anos de idade. Espera-se que a exposição à atividade de ADAMTS13 seja semelhante em pacientes adultos, adolescentes e pediátricos abaixo de 12 anos de idade (vide Propriedades Farmacocinéticas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. A administração de ADZYNMA em pacientes com doença renal em estágio terminal (DRET) que requerem diálise crônica não foi estudada (vide Propriedades Farmacocinéticas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh Classe A) ou moderada (Child-Pugh Classe B). A administração de ADZYNMA em pacientes com insuficiência hepática não foi estudada (vide Propriedades Farmacocinéticas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos na mesma seringa.

Método de administração

O tratamento com ADZYNMA deve ser supervisionado por médicos experientes no tratamento de pacientes com distúrbios hematológicos.

ADZYNMA é destinado para uso intravenoso (IV).

O produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente antes da administração.

Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração, vide item Instrução de Uso.

Autoadministração ou administração domiciliar

Sob a supervisão de um profissional de saúde, a administração no domicílio ou autoadministração pode ser considerada para pacientes que estejam tolerando bem as infusões.

A decisão de transferir um paciente para 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 paciente e/ou cuidador antes de se iniciar a administração no domicílio ou autoadministração. A dose e taxa de administração (2 a 4 mL por minuto) devem permanecer constantes na administração no domicílio e não devem ser alteradas sem consultar o médico assistente. Se o paciente apresentar sinais iniciais de hipersensibilidade durante a administração no domicílio, o processo de administração deve ser interrompido imediatamente e deve ser iniciado o tratamento adequado sob orientação de um profissional de saúde (ver seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). As injeções subsequentes terão de ser administradas num ambiente clínico. O tratamento deve ser seguido de perto pelo médico assistente.

Instrução de Uso

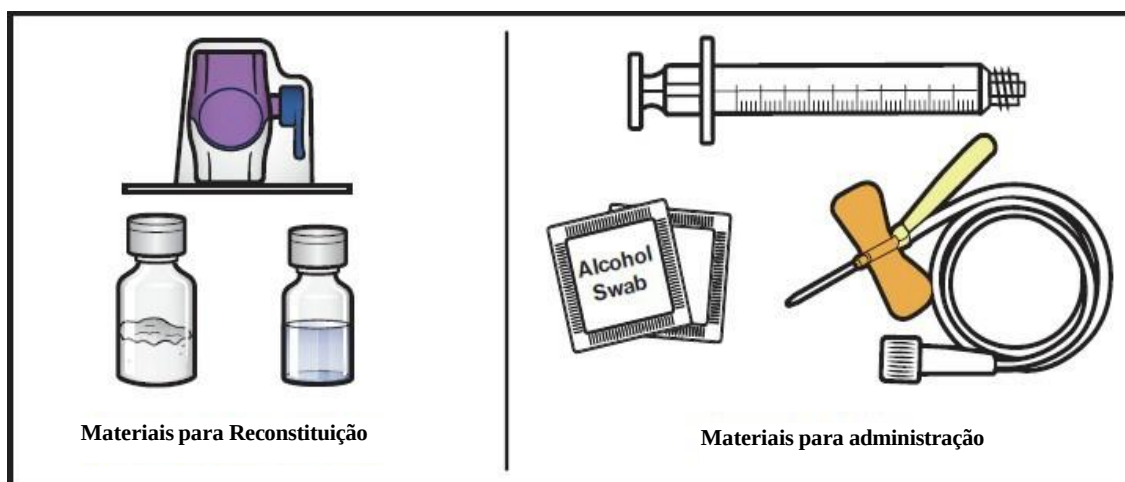
- Administrar o produto via intravenosa (IV).

- Usar técnica asséptica durante todo o procedimento.
- Verificar a data de validade do produto antes de usar.
- Não usar ADZYNMA com o prazo de validade vencido.
- Se o paciente necessitar de mais de um frasco de ADZYNMA por injeção, reconstitua cada frasco de acordo com as instruções indicadas em *Reconstituição do pó liofilizado para preparação da solução para infusão*.
- O dispositivo BAXJECT II Hi-Flow deve ser usado apenas com um único frasco de ADZYNMA e água estéril para injeção. Para reconstituir e retirar um segundo frasco, é necessário um segundo dispositivo BAXJECT II Hi-Flow.
- Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. A solução ADZYNMA reconstituída deve ter a aparência límpida e incolor.
- Não administrar ADZYNMA se forem observadas partículas ou descoloração.
- A solução de ADZYNMA pode ser administrada em até 3 horas após a reconstituição.
- Não administrar ADZYNMA no mesmo recipiente ou equipo junto com outros medicamentos para infusão.

Reconstituição do pó liofilizado para preparação da solução para infusão

23. Prepare uma superfície limpa e plana e coloque todos os materiais que precisará para a reconstituição e administração (**Figura A**).

Figura A



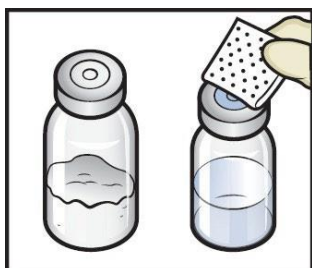
24. Deixe os frascos de ADZYNMA e diluente atingirem temperatura ambiente antes do uso.
25. Lave e seque suas mãos completamente.
26. Remova as tampas de plástico dos frascos de ADZYNMA e do diluente e coloque os frascos em uma superfície plana (**Figura B**).

Figura B



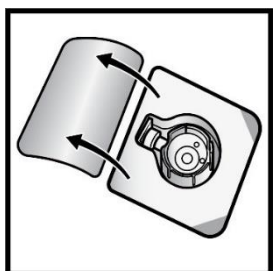
27. Limpe os lacres de borracha com a compressa de álcool e deixe secar (**Figura C**).

Figura C



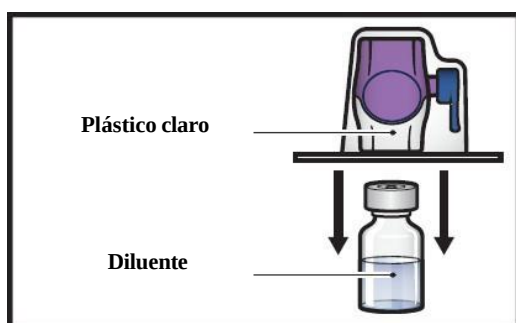
28. Remova o lacre a embalagem do dispositivo BAXJECT II Hi-Flow puxando o lacre, sem tocar o interior (**Figura D**). Não remova o dispositivo BAXJECT II Hi-Flow da embalagem. Não toque na ponta de plástico clara.

Figura D



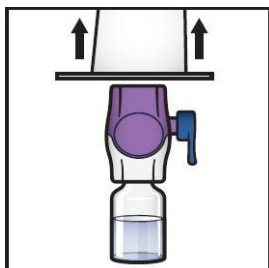
29. Vire a embalagem do dispositivo BAXJECT II Hi-Flow para baixo e posicione sobre a tampa do frasco do diluente. Pressione para baixo até a ponta de plástico clara perfurar o lacre do frasco do diluente (**Figura E**).

Figura E



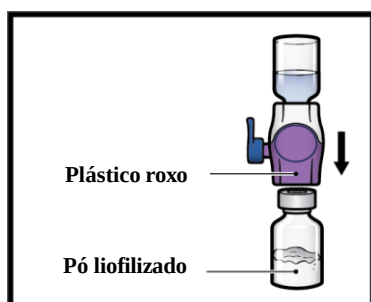
30. Segure a embalagem do dispositivo BAXJECT II Hi-Flow na sua borda e puxe a embalagem para fora do dispositivo (**Figura F**). Não remova a tampa azul do dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. Não toque a ponta de plástico roxo exposta.

Figura F



31. Vire o sistema para que o frasco do diluente esteja agora na parte superior. Pressione o dispositivo BAXJECT II Hi-Flow diretamente para baixo até que a ponta de plástico roxo perfure o lacre do frasco de pó liofilizado de ADZYNMA (**Figura G**). O vácuo irá transferir o diluente para o frasco de pó liofilizado de ADZYNMA. Você pode observar algumas bolhas ou espuma – isso é normal e deve desaparecer rapidamente.

Figura G



32. Gire gentilmente e continuamente os frascos conectados até o pó ser completamente dissolvido (**Figura H**). Não agite o frasco.

Figura H



33. Inspeção visualmente a solução reconstituída para material particulado antes da administração. Não use o produto se forem observadas partículas ou descoloração.

34. Se a dose exigir mais de um frasco de ADZYNMA, reconstituir cada frasco usando as etapas acima. Use um dispositivo diferente de BAXJECT II Hi-Flow para reconstituir cada frasco de ADZYNMA e diluente.

Infusão

35. Retire a tampa azul do dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (**Figura I**). Conecte a seringa Luer-lock (**Figura J**). Não injetar ar no sistema.

Figura I

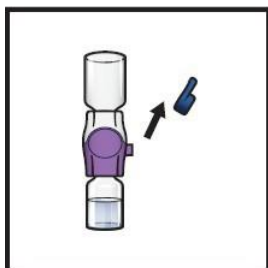
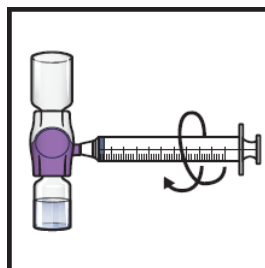
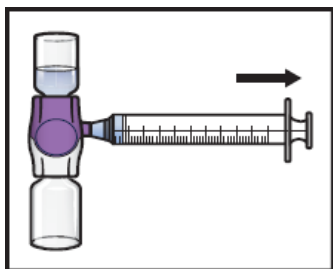


Figura J



36. Vire o sistema para baixo (frasco de ADZYNMA reconstituído agora fica por cima). Retire a solução reconstituída na seringa ao puxar o êmbolo para trás lentamente (**Figura K**).

Figura K



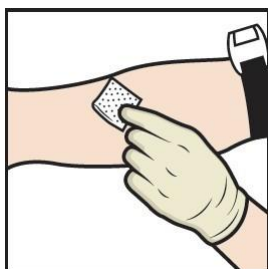
37. Se um paciente for receber mais de um frasco de ADZYNMA, os conteúdos de múltiplos frascos podem ser acondicionados na mesma seringa. Repita esse processo para todos os frascos reconstituídos de ADZYNMA até atingir o volume total a ser administrado.

38. Desconectar a seringa e anexar uma agulha de injeção adequada ou um equipo de infusão.

39. Aponte a agulha para cima e remova qualquer bolha de ar ao bater gentilmente na seringa. Lentamente e cuidadosamente empurrar o ar para fora da seringa e agulha.

40. Aplique um torniquete e limpe o local de infusão selecionado com uma compressa de álcool (**Figura L**).

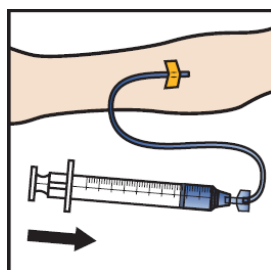
Figura L



41. Insira a agulha na veia e remova o torniquete.

42. Administre a infusão de ADZYNMA lentamente, a uma taxa de 2 a 4 mL por minuto (**Figura M**). Uma bomba de seringa pode ser usada para controlar a taxa de administração.

Figura M



43. Retire a agulha da veia e pressione o local da infusão por diversos minutos. Não coloque a tampa na agulha.
44. Coloque a agulha, seringa e frascos vazios em um recipiente para objetos pontiagudos e resistente à perfuração. Não descarte as seringas e agulhas em lixo domiciliar.

19. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos

O perfil de segurança de ADZYNMA em comparação com terapias à base de plasma (plasma fresco congelado, plasma tratado com solvente/detergente ou concentrados de FVIII:VWF, conforme atribuído pelo investigador) foi avaliado no Estudo 1 e no Estudo 2, conduzidos em pacientes com PTTc devido à deficiência de ADAMTS13 (consultar Propriedades Farmacodinâmicas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

As reações adversas a medicamentos estão listadas na Tabela 4.

A classificação da frequência de uma reação adversa a medicamentos é baseada nas diretrizes do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$). Dentro de cada Classe de Sistema de Órgão (SOC), as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de frequência.

Tabela 4. Reações Adversas Reportadas nos Pacientes Tratados com ADZYNMA

Classe de Sistema de Órgão ^a Termo Preferido	Número de eventos e Frequência por Indivíduo (N=78) n (%) ^b	Categoria de Frequência por Indivíduos
Distúrbios gastrointestinais		
Diarreia	14 (17,9)	Muito comum
Náusea	13 (16,7)	Muito comum
Vômitos	13 (16,7)	Muito comum
Dor abdominal	14 (17,9)	Muito comum
Constipação	2 (2,6)	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração		
Sentindo calor	3 (3,8)	Comum
Infecções e infestações		
Infecção do trato respiratório superior	15 (19,2)	Muito comum
Investigações		
Atividade ADAMTS13 anormal	1 (1,3)	Comum
Distúrbios do sistema nervoso		
Cefaleia	25 (32,1)	Muito comum

Enxaqueca	8 (10,3)	Muito comum
Tontura	12 (15,4)	Muito comum
Sonolência	2 (2,6)	Comum

N = Número total de pacientes no Conjunto de Análise de Segurança.

n = Número de pacientes que tiveram pelo menos um evento na categoria.

Os eventos adversos foram classificados em classes de sistemas de órgãos e termos preferenciais usando o MedDRA versão 26.1 para o Estudo 1 e o MedDRA versão 27.0 para o Estudo 2.

^a Os termos da Classe de Sistema de Órgão são ordenados usando ordem alfabética e termo preferidos são ordenados em frequência decrescente com base no número total de indivíduos com EAs (n).

^b Frequência por indivíduo = número total de indivíduos apresentando o EA (relacionado e não relacionado) dividido pelo número total de indivíduos (N) e multiplicado por 100.

Não foram observados eventos adversos graves avaliados como relacionados a ADZYNMA. Nos Períodos 1, 2 e 3 do Estudo 1, nenhum paciente recebendo ADZYNMA teve eventos adversos que levaram à descontinuação ou interrupção do tratamento, em comparação a um dos 48 (2,1%) pacientes que receberam terapias à base de plasma que teve um evento adverso que levou à descontinuação do tratamento, e 13 dos 48 (27,1%) pacientes tiveram um total de 18 eventos adversos que levaram à interrupção do tratamento enquanto recebiam terapias à base de plasma.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

20. SUPERDOSE

Não há dados de superdose de ADZYNMA. Com base na ação farmacológica do ADAMTS13 recombinante, existe o potencial para aumento do risco de sangramento em caso de superdose (vide Propriedades Farmacodinâmicas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro - 1.2627.0005

Registrado e Importado por:

Takeda Farmacêutica Brasil Ltda.

CNPJ 11.635.171/0001-03

Itapevi, Brasil

Produzido por:

Takeda Manufacturing Austria AG

Viena, Áustria

USO SOB PRESCRIÇÃO

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com



ADZ_0925_0926_VPS_MS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 31/08/2026.