

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADZYNMA 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADZYNMA 1 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ADZYNMA 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 500 unità internazionali (UI) di attività di rADAMTS13*, misurata in termini di potenza.

Dopo ricostituzione con 5 mL di solvente fornito, la soluzione ha una potenza di circa 100 UI/mL.

ADZYNMA 1 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino di polvere contiene nominalmente 1 500 UI di attività di rADAMTS13*, misurata in termini di potenza.

Dopo ricostituzione con 5 mL di solvente fornito, la soluzione ha una potenza di circa 300 UI/mL.

* ADZYNMA è una “A-disintegrina e metalloproteinasi con motif di trombospondina 13” ricombinante umana bivalente purificata (rADAMTS13) espressa in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) utilizzando la tecnologia del DNA ricombinante (una miscela di rADAMTS13 Q23 nativo e variante rADAMTS13 R23 con un intervallo controllato del rapporto tra le due varianti), denominato rADAMTS13.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata bianca.

Il solvente è una soluzione limpida e incolore.

La soluzione ricostituita ha un pH pari a 6,7-7,3 e un'osmolalità non inferiore a 240 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ADZYNMA è una terapia enzimatica sostitutiva (TES) indicata per il trattamento del deficit di ADAMTS13 nei pazienti pediatrici e adulti affetti da porpora trombotica trombocitopenica congenita (cTTP, *congenital thrombotic thrombocytopenic purpura*).

ADZYNMA può essere utilizzato per tutte le fasce d'età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con ADZYNMA deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione di pazienti con disturbi ematologici.

Posologia

Terapia enzimatica sostitutiva profilattica

- 40 UI/kg di peso corporeo una volta ogni due settimane.
- La frequenza della somministrazione della profilassi può essere aggiustata a 40 UI/kg di peso corporeo una volta alla settimana in base alla risposta clinica (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Terapia enzimatica sostitutiva al bisogno per episodi acuti di TTP

In caso di episodi acuti di porpora trombotica trombocitopenica (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*), la dose raccomandata di ADZYNMA per il trattamento di episodi acuti di TTP è la seguente:

- 40 UI/kg di peso corporeo il giorno 1.
- 20 UI/kg di peso corporeo il giorno 2.
- 15 UI/kg di peso corporeo a partire dal giorno 3 una volta al giorno fino a due giorni dopo la risoluzione dell'evento acuto (vedere paragrafo 5.1).

Popolazioni speciali

Anziani

Esistono dati limitati sull'uso di ADZYNMA nei pazienti di età superiore a 65 anni. Sulla base dei risultati dell'analisi farmacocinetica della popolazione, non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Poiché rADAMTS13 è una proteina ricombinante ad alto peso molecolare, non è escreta per via renale e non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Poiché rADAMTS13 è una proteina ricombinante ad alto peso molecolare, è eliminata tramite catabolismo (e non tramite il metabolismo epatico) e non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Il regime posologico raccomandato in base al peso corporeo nei pazienti pediatrici è lo stesso degli adulti. Sulla base dei risultati dell'analisi farmacocinetica di popolazione, può essere più probabile che i neonati di peso corporeo < 10 kg richiedano un aggiustamento della frequenza di dosaggio da una somministrazione a settimane alterne a una volta a settimana (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Solo per uso endovenoso dopo ricostituzione.

ADZYNMA 500 UI e ADZYNMA 1 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile sono somministrati a una velocità compresa tra 2 e 4 mL al minuto.

Somministrazione domiciliare o auto-somministrazione

La somministrazione domiciliare o l'autosomministrazione sotto la supervisione di un operatore sanitario può essere presa in considerazione per i pazienti che tollerano bene le iniezioni. La decisione di passare il paziente alla somministrazione domiciliare o all'autosomministrazione deve essere presa dopo la valutazione e la raccomandazione del medico curante. Prima di iniziare la somministrazione domiciliare o l'autosomministrazione, il medico curante e/o l'infermiere devono impartire una formazione adeguata al paziente e/o al caregiver. A casa la dose e la velocità di somministrazione devono rimanere costanti e non devono essere modificate senza consultare il medico curante. Se il paziente manifesta segni precoci di ipersensibilità durante la somministrazione domiciliare, il processo di somministrazione deve essere interrotto immediatamente e deve essere iniziato un trattamento appropriato (vedere paragrafo 4.4). Le iniezioni successive devono essere effettuate in una struttura sanitaria. Il trattamento deve essere monitorato attentamente dal medico curante.

Per istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità potenzialmente fatale al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni da ipersensibilità

Può verificarsi ipersensibilità di tipo allergico, comprese reazioni anafilattiche. I pazienti devono essere informati dei primi segni di reazioni da ipersensibilità, che includono ma non sono limitati a tachicardia, oppressione al torace, respiro sibilante e/o sofferenza respiratoria acuta, ipotensione, orticaria generalizzata, prurito, rinoconguntivite, angioedema, letargia, nausea, vomito, parestesia, irrequietezza, che possono progredire fino allo shock anafilattico. Se si manifestano segni e sintomi di reazioni allergiche gravi, la somministrazione di questo medicinale deve essere interrotta immediatamente e deve essere fornita un'adeguata cura di supporto.

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, esiste un potenziale di immunogenicità. I pazienti potrebbero sviluppare anticorpi contro rADAMTS13 in seguito al trattamento con ADZYNMA e ciò potrebbe potenzialmente comportare una diminuzione della risposta a rADAMTS13 (vedere paragrafo 5.1). Se si sospetta la presenza di tali anticorpi e si riscontra una mancanza di efficacia, prendere in considerazione altre strategie terapeutiche.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di ADZYNMA in donne in gravidanza o sono limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'uso di ADZYNMA durante la gravidanza può essere preso in considerazione solo dopo un'analisi individuale approfondita del rapporto rischio-beneficio da parte del medico curante prima e durante il trattamento.

Allattamento

Le informazioni relative all'escrezione di rADAMTS13 nel latte materno o animale sono insufficienti, ma è improbabile che sia escreta nel latte materno a causa del suo elevato peso molecolare. La decisione di interrompere l'allattamento o di interrompere il trattamento con ADZYNMA deve tenere in considerazione l'importanza di questo medicinale per la madre.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo sugli effetti di rADAMTS13 sulla fertilità maschile e femminile. I dati sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ADAMTS13 ricombinante può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In seguito alla somministrazione di ADZYNMA possono verificarsi capogiro e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici sono state cefalea (31,5%), diarrea (17,8%), capogiro (16,4%), infezione delle vie respiratorie superiori (15,1%), nausea (13,7%) ed emicrania (11%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse da farmaci (ADR) sono elencate in Tabella 1.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alla frequenza. Le frequenze sono definite nel modo seguente: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi (SOC), le ADR sono presentate in ordine decrescente di frequenza. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le ADR sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse riportate nei pazienti trattati con ADZYNMA

Classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC)	Reazione avversa per termine preferito (PT)	Categoria di frequenza per soggetto
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Piastrinosi	Comune

Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Capogiro	Molto comune
	Emicrania	Molto comune
	Sonnolenza	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Nausea	Molto comune
	Stipsi	Comune
	Distensione dell'addome	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune
	Sensazione di caldo	Comune
Esami diagnostici	Attività di ADAMTS13 anormale	Comune

Popolazione pediatrica

Esistono informazioni limitate provenienti da studi controllati su ADZYNMA in pazienti pediatrici. La valutazione della sicurezza nei pazienti pediatrici si basa sui dati di sicurezza di uno studio clinico di fase 3 che ha confrontato ADZYNMA con terapie a base di plasma (plasma fresco congelato [FFP], plasma trattato con solvente/detergente [S/D] in pool o concentrati di fattore VIII:fattore von Willebrand [FVIII-VWF], sulla base dell'assegnazione dello sperimentatore) e di uno studio di fase 3b. Gli studi includevano rispettivamente 20 e 1 pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 17 anni nelle coorti profilattica e al bisogno. Nel complesso, il profilo di sicurezza in questi pazienti pediatrici è risultato simile a quello osservato nella popolazione adulta.

Un neonato di 36 ore è stato trattato con ADZYNMA in un programma di uso compassionevole e non ha manifestato problemi di sicurezza o immunogenicità dopo 2 anni di trattamento profilattico.

Si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano gli stessi riscontrati negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono state utilizzate dosi singole fino a 160 UI/kg e il loro profilo di sicurezza è risultato generalmente coerente con i risultati degli studi clinici nei pazienti con cTTP.

In caso di sovradosaggio, sulla base dell'azione farmacologica di rADAMTS13, esiste il potenziale aumento del rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 5.1).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antitrombotici, enzimi, codice ATC: B01AD13

Meccanismo d'azione

rADAMTS13 è una forma ricombinante dell'ADAMTS13 endogeno. ADAMTS13 è una metalloproteasi dello zinco plasmatico che regola l'attività del fattore von Willebrand (VWF) scindendo multimeri VWF grandi e ultra-grandi in unità più piccole e riducendo in tal modo le proprietà di legame piastrinico del VWF e la sua propensione a formare microtrombi. Si prevede che rADAMTS13 riduca o elimini la formazione spontanea di microtrombi VWF-piastrina che determina consumo di piastrine e trombocitopenia nei pazienti con cTTP.

Effetti farmacodinamici

Immunogenicità

Gli anticorpi anti-farmaco (ADA) sono stati rilevati molto comunemente. Non è stata osservata alcuna evidenza dell'impatto degli ADA sulla farmacocinetica, sull'efficacia o sulla sicurezza; tuttavia, i dati sono ancora limitati (vedere paragrafo 4.4).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza clinica sono state valutate in due studi in corso (Studio 281102 e Studio 3002).

Studio 281102

ADZYNMA è stato studiato in uno studio globale di fase 3, prospettico, randomizzato, controllato, in aperto, multicentrico, in crossover a due periodi, seguito da un periodo di continuazione a braccio singolo (Studio 281102) per valutare l'efficacia e la sicurezza della TES profilattica e al bisogno con ADZYNMA rispetto alle terapie a base di plasma in pazienti con cTTP grave (attività di ADAMTS13 <10%).

Terapia enzimatica sostitutiva profilattica nei pazienti con cTTP

L'efficacia di ADZYNMA nel trattamento profilattico di pazienti con cTTP è stata valutata in 46 pazienti nella coorte di profilassi randomizzati a ricevere 6 mesi di trattamento profilattico con 40 UI/kg ($\pm$ 4 UI/kg) di ADZYNMA o terapie a base di plasma (periodo 1) una volta alla settimana (per i pazienti precedentemente trattati con terapie a base di plasma una volta alla settimana prima di entrare nello studio) o ogni due settimane quando trasferiti all'altro trattamento per 6 mesi (periodo 2). Dopo i periodi 1 e 2, tutti i pazienti sono entrati in un periodo di trattamento a braccio singolo di 6 mesi con ADZYNMA (periodo 3). La frequenza iniziale del trattamento profilattico con ADZYNMA è stata a settimane alterne per 35 (76,1%) pazienti e una volta a settimana per 9 (19,6%) pazienti.

L'età media (DS) era di 30,5 (16,0) anni (intervallo: da 3 a 58 anni). Dei 46 pazienti, 4 (8,7%) avevano <6 anni, 4 (8,7%) avevano da $\geq$ 6 a <12 anni, 4 (8,7%) avevano da $\geq$ 12 a <18 anni e 34 (73,9%) avevano $\geq$ 18 anni. Il peso medio (DS) era 65,9 kg (21,8) (intervallo: da 18,5 a 102,4 kg) e la maggior parte dei pazienti era bianca (65,2%) ed era di sesso femminile (58,7%), di cui il 74,1% era in età fertile.

Prima di entrare nello studio, la maggioranza (69,6%) dei pazienti aveva ricevuto un trattamento FFP, il 21,7% aveva ricevuto plasma trattato con solvente/detergente (S/D) e il 6,5% aveva ricevuto un concentrato di FVIII-VWF.

L'efficacia del trattamento profilattico con ADZYNMA in pazienti con cTTP è stata valutata sulla base dell'incidenza di eventi acuti di TTP (definiti da un calo della conta piastrinica [$\geq$ 50% del basale o conta piastrinica <100 x 10⁹/L] e un aumento della lattato deidrogenasi [LDH] [$\geq$ 2 volte il basale o >2 volte il limite superiore della norma (ULN)]), eventi subacuti di TTP (definiti da un evento di trombocitopenia o di anemia emolitica microangiopatica; e segni e sintomi organo-specifici, inclusi ma non limitati a eventi di disfunzione renale, eventi di sintomi neurologici, febbre,

stanchezza/letargia e/o dolore addominale) e manifestazioni di TTP (quali trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica, sintomi neurologici, disfunzione renale e dolore addominale); così come l'incidenza di dosi supplementari indotte da eventi di TTP subacuti (vedere Tabella 2).

Tabella 2: Risultati di efficacia della coorte profilattica in pazienti con cTTP (periodi 1 e 2)

	ADZYNMA N = 45	Terapie a base di plasma N = 46
Eventi acuti di TTP		
Numero di soggetti con evento (numero di eventi)	0 (0)	1 (1)
Eventi subacuti di TTP		
Numero di soggetti con evento (numero di eventi)	1 (1)	6 (7)
Numero di soggetti che ricevono una dose supplementare a seguito di un evento subacuto	0	4
Numero di dosi supplementari richieste da un evento subacuto	0	9
Manifestazioni di TTP		
Eventi di trombocitopenia ^a		
Numero di soggetti con evento (numero di eventi)	13 (49)	23 (91)
Tasso di eventi annualizzato basato sul modello, ^b LSM (SE)	0,92 (0,262)	1,72 (0,457)
Eventi di anemia emolitica microangiopatica ^c		
Numero di soggetti con evento (numero di eventi)	8 (23)	12 (32)
Tasso di eventi annualizzato basato sul modello, ^b LSM (SE)	0,37 (0,136)	0,59 (0,194)
Eventi di sintomi neurologici ^d		
Numero di soggetti con evento (numero di eventi)	4 (18)	7 (29)
Tasso di eventi annualizzato basato sul modello, ^b LSM (SE)	0,13 (0,068)	0,23 (0,109)
Eventi di disfunzione renale ^e		
Numero di soggetti con evento (numero di eventi)	5 (11)	2 (5)
Tasso di eventi annualizzato basato sul modello, ^b LSM (SE)	0,17 (0,090)	0,08 (0,052)
Eventi di dolore addominale		
Numero di soggetti con evento (numero di eventi)	2 (4)	6 (8)
Tasso di eventi annualizzato basato sul modello, ^b LSM (SE)	0,09 (0,055)	0,17 (0,086)

LSM = media dei minimi quadrati; SE = errore standard; TTP = porpora trombotica trombocitopenica.

^a Calo della conta piastrinica $\geq 25\%$ rispetto al valore basale o una conta piastrinica $< 150 \times 10^9/L$.

^b Da un modello binominale negativo a effetti misti.

^c Aumento di LDH $> 1,5$ volte il basale o $> 1,5$ volte l'ULN.

^d Patologie del sistema nervoso (ad es. cefalea, confusione, problemi di memoria, irritabilità, parestesia, disartria, disfonia, disturbi visivi, sintomi motori focali o generali comprese crisi convulsive).

^e Aumento della creatinina sierica >1,5 volte il basale.

I risultati complessivi sull'efficacia di ADZYNMA sono stati coerenti durante tutto lo studio, incluso il periodo 3, e in tutte le fasce d'età.

Terapia enzimatica sostitutiva al bisogno per episodi acuti di TTP

L'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva al bisogno per episodi acuti di TTP è stata valutata in base alla percentuale di eventi di TTP acuti che hanno risposto ad ADZYNMA nelle coorti di profilassi e di somministrazione al bisogno per tutta la durata dello studio.

Un evento di TTP acuto che rispondeva ad ADZYNMA è stato definito come un evento di TTP risolto quando la conta piastrinica era $\geq 150 \times 10^9/L$ o la conta piastrinica era entro il 25% del basale, a seconda di quale evento si sia verificato per primo, e LDH $\leq 1,5$ volte il basale o $\leq 1,5$ volte l'ULN, senza richiedere l'uso di un altro agente contenente ADAMTS13.

La coorte di trattamento al bisogno comprendeva 5 pazienti adulti (≥ 18 anni di età) e 1 paziente pediatrico (< 6 anni di età). I pazienti arruolati in questa coorte hanno avuto in totale 7 eventi acuti di TTP. Di questi 6 pazienti, 2 pazienti sono stati randomizzati a ricevere il trattamento al bisogno con ADZYNMA e 4 pazienti sono stati randomizzati a ricevere terapie a base di plasma. Tutti i 7 eventi acuti di TTP si sono risolti dopo il trattamento con ADZYNMA o con terapie a base di plasma entro 5 giorni.

La maggior parte dei pazienti (66,7%) erano maschi, bianchi (50%) con un'età mediana (min, max) di 20 (5- 36) anni, un peso medio (DS) di 56,4 (18,6) kg e un peso mediano (min, max) di 64,3 (23,0- 74,0) kg.

Studio 3002 (studio di continuazione)

I pazienti che hanno completato lo studio di fase 3 (Studio 281102) erano idonei a essere arruolati nello studio di continuazione a lungo termine (Studio 3002). La coorte di profilassi comprendeva 65 pazienti, di cui 40 erano trasferiti dallo Studio 281102 e 25 erano pazienti naïve al trattamento. Dei 40 pazienti trasferiti, 7 (17,5%) avevano un'età compresa tra ≥ 12 e < 18 anni e 33 (82,5%) avevano un'età ≥ 18 anni. Dei 25 pazienti naïve al trattamento, 3 (12%) avevano < 6 anni, 3 (12%) avevano da ≥ 6 a < 12 anni, 3 (12%) avevano da ≥ 12 a < 18 anni e 16 (64%) avevano ≥ 18 anni. La coorte con trattamento al bisogno includeva 1 paziente di età da ≥ 6 a < 12 anni. Tutti i pazienti sono stati trattati con ADZYNMA. La durata media e massima del trattamento profilattico è stata rispettivamente di 0,98 anni e 2,17 anni. I tassi di incidenza degli eventi di TPP acuti e subacuti e delle manifestazioni di TPP sono risultati coerenti con i risultati dello Studio 281102.

Popolazione pediatrica

Nel complesso, l'efficacia nei pazienti pediatrici è stata simile a quella osservata nella popolazione adulta.

Circostanze eccezionali

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico (PK) di ADZYNMA è stato determinato sulla base delle analisi dei dati dell'attività di ADAMTS13 negli studi clinici.

In seguito alla somministrazione endovenosa di una dose singola di ADZYNMA a 5 UI/kg, 20 UI/kg e 40 UI/kg ad adulti e adolescenti, sono stati osservati aumenti dose-correlati dell'attività individuale di ADAMTS13 che hanno raggiunto il massimo circa 1 ora dopo la somministrazione o prima. Alla dose clinica di 40 UI/kg, l'emivita media (DS) e il tempo di residenza medio (MRT) negli adulti e negli adolescenti sono risultati rispettivamente di 47,8 (13,7) ore e 63,8 (16,0) ore.

I parametri farmacocinetici della popolazione dell'attività di ADAMTS13 dopo la somministrazione endovenosa di ADZYNMA a 40 UI/kg negli adulti, negli adolescenti e nei bambini più piccoli sono descritti nella Tabella 3.

Tabella 3: Parametri farmacocinetici dell'attività di ADAMTS13 dopo somministrazione endovenosa di ADZYNMA in pazienti con cTTP

Parametro (unità)	Media (DS) min-max (N = 83)
C_{max} (UI/mL)	1,13 (0,29) 0,72-2,29
AUC (UI*h/mL)	72,8 (37,4) 38,7-274
Durata attività di ADAMTS13 superiore al 10% (giorni)	8,85 (2,45) 4,51-14,0

AUC = area sotto la curva tempo-attività di ADAMTS13; C_{max} = attività massima di ADAMTS13.

Nota: 1 UI/mL di attività di ADAMTS13 corrisponde al 100% dell'attività normale media.

La somministrazione endovenosa di ADZYNMA a 40 UI/kg ha prodotto esposizioni all'attività di ADAMTS13 superiori all'incirca a 5 volte (C_{max} , AUC e durata superiori al 10% di attività di ADAMTS13) e una variabilità inferiore rispetto alle terapie a base di plasma.

Popolazioni speciali

Età, sesso, etnia e altri fattori intrinseci

Oltre al regime posologico basato sul peso corporeo, non sono stati identificati fattori intrinseci quali età, sesso, etnia, velocità di filtrazione glomerulare stimata al basale (eGFR) e bilirubina al basale come covariate che incidono sulla farmacocinetica di ADAMTS13.

Le caratteristiche farmacocinetiche dell'attività di ADAMTS13 (MRT, volume di distribuzione allo stato stazionario [V_{ss}] e clearance [CL]) erano simili tra le fasce di età nei pazienti con cTTP. Il dosaggio di ADZYNMA basato sul peso corporeo fornisce parametri farmacocinetici di attività di ADAMTS13 simili (C_{max} e attività media di ADAMTS13 [C_{ave}]) nelle diverse fasce d'età, compresi i pazienti pediatrici <12 anni di età.

Nei neonati di peso corporeo < 10 kg si stima che la durata mediana dell'attività di ADAMTS13 superiore al 10% sia più breve (circa 5-6 giorni) rispetto agli adulti (circa 10 giorni).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di farmacologia di sicurezza, tossicità a dose singola, tossicità della riproduzione e dello sviluppo, tolleranza locale e immunogenicità. Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale mutageno e cancerogeno di rADAMTS13.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Cloruro di sodio
Cloruro di calcio diidrato
L-istidina
Mannitolo
Saccarosio
Polisorbato 80 (E433)

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

3 anni

Dopo la ricostituzione

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 6 ore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione non escluda rischi di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

ADZYNMA può essere conservato a temperatura ambiente fino a 30 °C per un periodo massimo di 6 mesi in forma liofilizzata, senza però superare la data di scadenza.

Non riporre ADZYNMA in frigorifero dopo averlo conservato a temperatura ambiente.

Registrare sulla scatola la data in cui ADZYNMA è stato tolto dal frigorifero.

Dopo la ricostituzione

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ADZYNMA 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni confezione contiene:

- Polvere in un flaconcino (vetro di tipo I), con tappo in gomma butilica
- 5 mL di solvente in un flaconcino (vetro di tipo I), con tappo in gomma butilica
- Un dispositivo per ricostituzione (BAXJECT II Hi-Flow)
- Una siringa monouso da 10 mL
- Un set per infusione da 25 G
- Due tamponi imbevuti di alcol

ADZYNMA 1 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni confezione contiene:

- Polvere in un flaconcino (vetro di tipo I), con tappo in gomma butilica
- 5 mL di solvente in un flaconcino (vetro di tipo I), con tappo in gomma butilica
- Un dispositivo per ricostituzione (BAXJECT II Hi-Flow)
- Una siringa monouso da 20 mL
- Un set per infusione da 25 G
- Due tamponi imbevuti di alcol

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ADZYNMA deve essere somministrato per via endovenosa dopo ricostituzione della polvere con l'acqua per preparazioni iniettabili fornita.

Istruzioni generali

- Calcolare la dose e il volume di somministrazione in base al peso corporeo del paziente.
- Utilizzare una tecnica asettica durante tutta la procedura.
- Controllare la data di scadenza del prodotto prima dell'uso.
- Non utilizzare ADZYNMA se la data di scadenza è stata superata.
- Se il paziente necessita di più di un flaconcino di ADZYNMA per iniezione, ricostituire ciascun flaconcino secondo le istruzioni riportate nella sezione "Ricostituzione". Si tenga presente che il dispositivo BAXJECT II Hi-Flow è destinato all'uso esclusivamente con un singolo flaconcino di ADZYNMA e acqua per preparazioni iniettabili, pertanto la ricostituzione e il prelievo di un secondo flaconcino nella siringa richiede un secondo dispositivo BAXJECT II Hi-Flow.
- I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente per verificare l'eventuale presenza di particelle e alterazione del colore prima della somministrazione, ogniqualvolta la soluzione e il contenitore lo consentano. La soluzione ricostituita di ADZYNMA deve apparire limpida e incolore.
- Non somministrare se si osservano particelle o alterazione del colore.
- Somministrare ADZYNMA entro 3 ore dopo la ricostituzione se conservato a temperatura ambiente.
- Non somministrare ADZYNMA nella stessa linea o nello stesso contenitore contemporaneamente ad altri medicinali per infusione.

Ricostituzione

1. Preparare una superficie piana e pulita e raccogliere tutti i materiali necessari per la ricostituzione e la somministrazione (**Figura A**).

Figura A



2. Lasciare che i flaconcini di ADZYNMA e il diluente raggiungano la temperatura ambiente prima dell'uso.
3. Lavare e asciugare accuratamente le mani.
4. Rimuovere i cappucci di plastica dai flaconcini di ADZYNMA e di diluente e posizionare i flaconcini su una superficie piana (**Figura B**).

Figura B



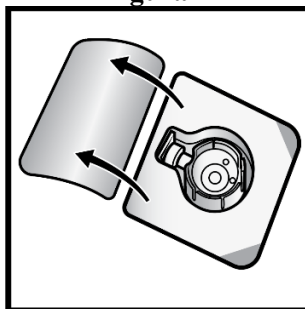
5. Strofinare i tappi di gomma con un batuffolo di cotone imbevuto di alcol e lasciarli asciugare prima dell'uso (**Figura C**).

Figura C



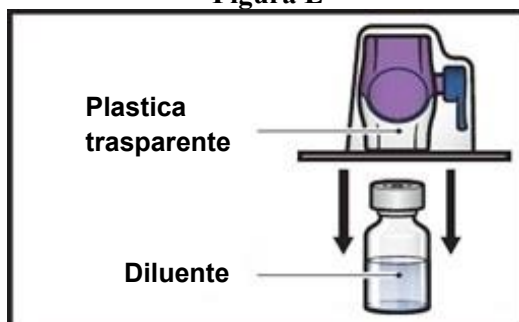
6. Aprire la confezione del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow rimuovendo il coperchio, senza toccare la parte interna (**Figura D**).
 - **Non** rimuovere il dispositivo BAXJECT II Hi-Flow dalla confezione.
 - **Non** toccare il **perforatore di plastica trasparente**.

Figura D



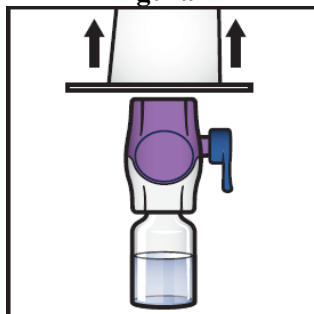
7. Capovolgere la confezione con il dispositivo BAXJECT II Hi-Flow e posizionarla sopra il flaconcino di diluente. Premere verso il basso finché il **perforatore di plastica trasparente** non perfora il tappo del **flaconcino di diluente** (Figura E).

Figura E



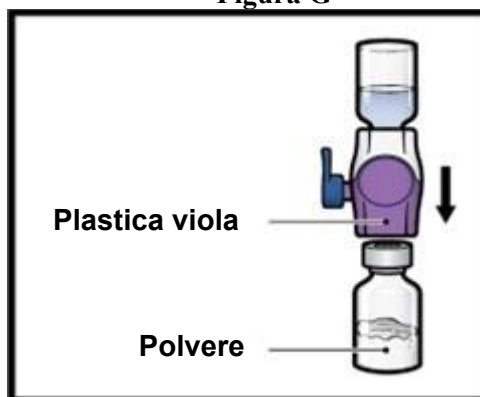
8. Afferrare la confezione del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow per il bordo e rimuovere la confezione dal dispositivo (Figura F).
- **Non** rimuovere il **cappuccio blu** dal dispositivo BAXJECT II Hi-Flow.
 - **Non** toccare il **perforatore di plastica viola** esposto.

Figura F



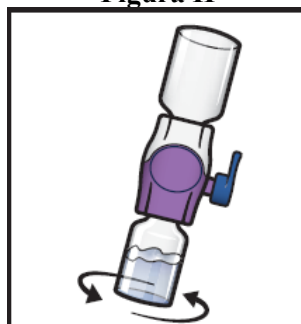
9. **Capovolgere il sistema** in modo che il **flaconcino di diluente** ora sia in alto. Premere il dispositivo BAXJECT II Hi-Flow verso il basso finché il **perforatore di plastica viola** non perfora il tappo del **flaconcino di polvere di ADZYNMA** (Figura G). Il vuoto attirerà il diluente nel **flaconcino di polvere di ADZYNMA**.
- Si potrebbero notare delle bolle o della schiuma: questo è normale e dovrebbero scomparire in breve tempo.

Figura G



10. Agitare **delicatamente** e continuamente i flaconcini collegati fino al completo scioglimento della polvere (**Figura H**).
- **Non** scuotere il flaconcino.

Figura H



11. Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita per escludere la presenza di particelle prima della somministrazione.
- **Non** utilizzare il prodotto se si osservano particelle o alterazione del colore.
12. Se la dose richiede più di un flaconcino di ADZYNMA, ricostituire ciascun flaconcino seguendo i passaggi precedenti.
- **Utilizzare un dispositivo BAXJECT II Hi-Flow diverso per ricostituire ciascun flaconcino di ADZYNMA e diluente.**

Istruzioni per la somministrazione

13. Rimuovere il **cappuccio blu** dal dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (**Figura I**). Collegare una siringa Luer-Lock (**Figura J**).
- **Non** iniettare aria nel sistema.

Figura I

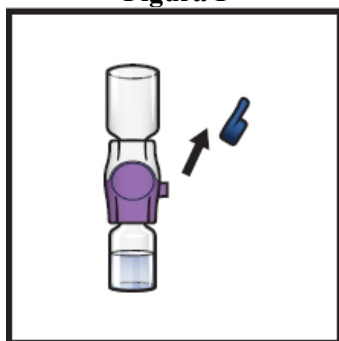
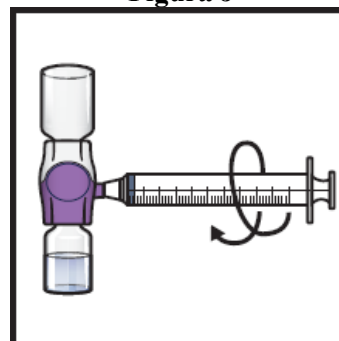
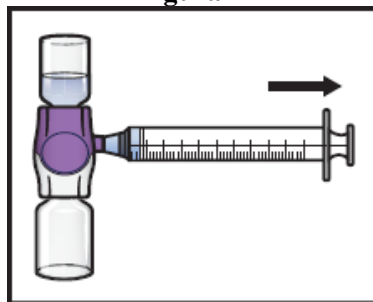


Figura J



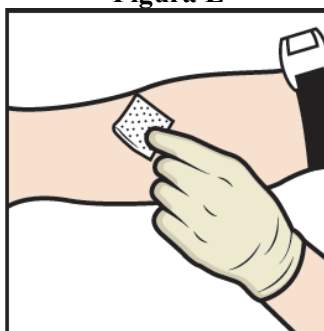
14. **Capovolgere il sistema** (ora il flaconcino di ADZYNMA è in alto). Aspirare la **soluzione ricostituita** nella siringa tirando indietro lentamente lo stantuffo (**Figura K**).

Figura K



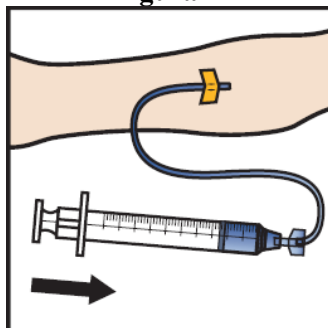
15. Se un paziente deve ricevere più di un flaconcino di ADZYNMA, il contenuto di più flaconcini può essere aspirato nella stessa siringa. Ripetere questa procedura per tutti i flaconcini ricostituiti di ADZYNMA fino al raggiungimento del volume totale da somministrare.
16. Scollegare la siringa e collegare un ago per iniezione o un set per infusione idoneo.
17. Puntare l'ago verso l'alto e rimuovere eventuali bolle d'aria picchiettando delicatamente la siringa con il dito e spingendo lentamente e con attenzione l'aria fuori dalla siringa e dall'ago.
18. Applicare un laccio emostatico e pulire la sede d'iniezione scelta con un tampone imbevuto di alcol (**Figura L**).

Figura L



19. Inserire l'ago nella vena e rimuovere il laccio emostatico.
20. Infondere **lentamente** ADZYNMA ricostituito a una velocità di **2- 4 mL al minuto** (**Figura M**).
- Per controllare la velocità di somministrazione, è possibile utilizzare una pompa a siringa.

Figura M



21. Togliere l'ago dalla vena ed esercitare pressione sulla sede d'iniezione per diversi minuti.
- **Non** riposizionare il cappuccio sull'ago.
22. Collocare l'ago, la siringa e i flaconcini vuoti in un contenitore per oggetti taglienti resistente alla perforazione.
- **Non** smaltire siringhe e aghi nei rifiuti domestici.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01 agosto 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

AIC	Descrizione	Prezzo al pubblico	Classe di rimborsabilità	Classificazione ai fini della fornitura
051479018	ADZYNMA 500 IU - polvere e solvente per soluzione iniettabile; polvere: 500 UI; solvente: 5 mL (100 UI/mL)	€ 2.063,00	H	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – ematologo, pediatra, internista, nefrologo, ginecologo (RRL).
051479020	ADZYNMA 1500 UI - polvere e solvente per soluzione iniettabile; polvere: 1500 UI; solvente: 5 mL (300 UI/mL)	€ 6.189,00	H	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – ematologo, pediatra, internista, nefrologo, ginecologo (RRL).