

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADZYNMA 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable
ADZYNMA 1 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ADZYNMA 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial de polvo contiene nominalmente 500 unidades internacionales (UI) de actividad rADAMTS13*, medidas en términos de potencia.

Tras su reconstitución en los 5 ml de disolvente proporcionados, la solución tiene una potencia de aproximadamente 100 UI/ml.

ADZYNMA 1 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial de polvo contiene nominalmente 1 500 unidades internacionales (UI) de actividad rADAMTS13*, medidas en términos de potencia.

Tras su reconstitución en los 5 ml de disolvente proporcionados, la solución tiene una potencia de aproximadamente 300 UI/ml.

*ADZYNMA es una bivalente recombinante humana purificada “desintegrina A y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 13” (rADAMTS13) expresada en células de ovario de hámster chino (CHO) utilizando tecnología de ADN recombinante (una mezcla de rADAMTS13 Q23 nativo y rADAMTS13 R23 variante con un rango controlado de la proporción de dos variantes), denominada rADAMTS13.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo blanco liofilizado.

El disolvente es una solución transparente e incolora.

La solución reconstituida tiene un pH de 6,7 - 7,3 y una osmolalidad no inferior a 240 mOsmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ADZYNMA es una terapia de reemplazo enzimático (TRE) indicada para tratar la deficiencia de ADAMTS13 en pacientes pediátricos y adultos con púrpura trombocitopénica trombótica congénita (PTTc).

ADZYNMA puede utilizarse en todos los grupos de edad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con ADZYNMA debe iniciarse bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos.

Posología

Terapia de reemplazo enzimático profiláctico

- 40 UI/kg de peso corporal una vez cada dos semanas.
- La frecuencia de la dosis profiláctica puede ajustarse a 40 UI/kg de peso corporal una vez a la semana en función de la respuesta clínica (ver secciones 5.1 y 5.2).

Terapia de reemplazo enzimático a demanda para episodios agudos de PTT

En caso de episodio agudo de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), la dosis recomendada de ADZYNMA es la siguiente:

- 40 UI/kg de peso corporal en el día 1.
- 20 UI/kg de peso corporal en el día 2.
- 15 UI/kg de peso corporal una vez al día, empezando en el día 3 y hasta dos días después de que se resuelva el episodio agudo (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los datos sobre el uso de ADZYNMA en pacientes mayores de 65 años son limitados. De acuerdo con los resultados de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

Puesto que la rADAMTS13 es una proteína recombinante de alto peso molecular, no se excreta por vía renal, por lo que no es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

Puesto que la rADAMTS13 es una proteína recombinante de alto peso molecular, se elimina a través del catabolismo (en lugar de a través del metabolismo hepático), por lo que no es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

La pauta posológica recomendada dependiente del peso corporal para pacientes pediátricos es la misma que para adultos.

Según los resultados del análisis de farmacocinética poblacional, podría ser más probable que en los niños de < 10 kg de peso sea necesario ajustar la frecuencia de dosificación de cada dos semanas a una vez por semana (ver sección 5.2).

Forma de administración

Solo para uso por vía intravenosa después de la reconstitución.

ADZYNMA 500 UI y ADZYNMA 1 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable se administra a una velocidad de 2 a 4 ml por minuto.

Autoadministración o administración domiciliaria

Pueden considerarse la autoadministración o la administración domiciliaria bajo la supervisión de un profesional sanitario para pacientes que toleren bien las inyecciones. La decisión de que un paciente comience la autoadministración o la administración domiciliaria debe tomarse tras la evaluación y recomendación del médico responsable del tratamiento. Antes de comenzar la autoadministración o la administración domiciliaria, el médico responsable del tratamiento y/o enfermero/a deben ofrecer la formación adecuada al paciente o a su cuidador. La dosis y la velocidad de administración deben mantenerse constantes en el domicilio, y no pueden cambiarse sin consultarlo con el médico responsable del tratamiento. Si el paciente presenta signos inmediatos de hipersensibilidad durante la administración domiciliaria, el proceso de administración se debe interrumpir inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento adecuado (ver sección 4.4). Las inyecciones posteriores deberán tener lugar en un entorno clínico. El médico responsable del tratamiento deberá realizar un seguimiento estrecho del tratamiento.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones de hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluidas reacciones anafilácticas. Debe informarse a los pacientes de los signos inmediatos de las reacciones de hipersensibilidad, incluidos, entre otros: taquicardia, opresión en el pecho, sibilancia y/o dificultad respiratoria aguda, hipotensión, urticaria generalizada, prurito, rinoconjuntivitis, angioedema, letargia, náuseas, vómitos, parestesia, inquietud y posible progresión a shock anafiláctico. Si aparecen signos y síntomas de reacción alérgica grave, la administración de este medicamento debe interrumpirse inmediatamente y se debe proporcionar el tratamiento sintomático adecuado.

Inmunogenicidad

Al igual que sucede con todas las proteínas de uso terapéutico, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra rADAMTS13 después del tratamiento con ADZYNMA, lo que podría derivar en una disminución de la respuesta a rADAMTS13 (ver sección 5.1). Si existen sospechas de la presencia de estos anticuerpos y falta de eficacia, considere otras opciones de tratamiento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de ADZYNMA en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se puede considerar el uso de ADZYNMA durante el embarazo únicamente después de una evaluación exhaustiva de los riesgos y los beneficios para la paciente por parte del médico, antes del tratamiento y durante este.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de rADAMTS13 en la leche materna o de origen animal, pero es improbable que se excrete en la leche materna debido a su alto peso molecular. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento con ADZYNMA teniendo en cuenta la importancia de este medicamento para la madre.

Fertilidad

No hay datos en humanos disponibles acerca del efecto de rADAMTS13 sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ADAMTS13 recombinante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña. Tras la administración de ADZYNMA puede producirse mareo y somnolencia (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en estudios clínicos fueron cefalea (31,5 %), diarrea (17,8 %), mareo (16,4 %), infección del tracto respiratorio superior (15,1 %), náuseas (13,7 %) y migraña (11 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se recogen en la Tabla 1.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y según su frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas (SOC), las RAM se presentan en orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las RAM se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con ADZYNMA

Clasificación por órganos y sistemas (SOC) MedDRA	Reacciones adversas por término preferente (TP)	Categoría de frecuencia por sujeto
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitosis	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
	Mareo	Muy frecuentes
	Migraña	Muy frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Frecuentes
	Distensión abdominal	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Frecuentes
	Sensación de calor	Frecuentes
Exploraciones complementarias	Actividad de ADAMTS13 anormal	Frecuentes

Población pediátrica

Existe información limitada procedente de estudios controlados de ADZYNMA en pacientes pediátricos. La evaluación de la seguridad en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad obtenidos en un estudio clínico fase III en el que se comparó ADZYNMA con tratamientos basados en plasma (plasma fresco congelado [PFC], mezcla de plasma tratado con solvente/detergente [S/D] o concentrados de factor VIII: von Willebrand [FVIII-FVW], según lo asigne el investigador) y en un estudio fase IIIb. En los estudios se incluyeron 20 pacientes pediátricos de entre 2 y 17 años en la cohorte profiláctica y 1 en la cohorte a demanda. En general, el perfil de seguridad de estos pacientes pediátricos fue similar al observado en la población adulta.

Un paciente neonato de 36 horas de edad recibió tratamiento con ADZYNMA como parte de un programa de uso compasivo y no se notificaron problemas de seguridad ni de inmunogenicidad después de 2 años de tratamiento profiláctico.

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños sean iguales que en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos se utilizaron dosis únicas de hasta 160 UI/kg y su perfil de seguridad fue, en general, coherente con los resultados obtenidos en los estudios clínicos en pacientes con PTTc.

En caso de sobredosis, de acuerdo con la acción farmacológica de rADAMTS13, existe un posible aumento del riesgo de hemorragia (ver sección 5.1).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antitrombóticos, enzimas, código ATC: B01AD13.

Mecanismo de acción

La rADAMTS13 es una forma recombinante de la ADAMTS13 endógena. La ADAMTS13 es una metaloproteasa plasmática dependiente de zinc que regula la actividad del factor de Von Willebrand (FVW) mediante la escisión de multímeros grandes y ultragrandes del FVW en unidades más pequeñas, lo que reduce las propiedades de unión a plaquetas del FVW y su propensión a formar microtrombos. Se espera que rADAMTS13 reduzca o elimine la formación espontánea de microtrombos de FVW y plaquetas, causante del consumo de plaquetas y trombocitopenia en pacientes con PTTc.

Efectos farmacodinámicos

Immunogenicidad

Se detectaron anticuerpos antifármaco (AAF) muy frecuentemente. No se observó repercusión de los AAF sobre la farmacocinética, la eficacia ni la seguridad; no obstante, los datos son aún limitados (ver sección 4.4).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica y la seguridad se evaluaron en dos estudios en curso (estudio 281102 y estudio 3002).

Estudio 281102

ADZYNMA se estudió en un estudio global fase III, prospectivo, aleatorizado, controlado, abierto, multicéntrico, de dos etapas, una de 2 brazos cruzados, seguido de un periodo de continuación de un solo brazo (estudio 281102), en el que se evaluaron la eficacia y la seguridad de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) en profilaxis o a demanda con ADZYNMA en comparación con los tratamientos basados en plasma en pacientes con PTTc grave (actividad ADAMTS13 < 10 %).

Tratamiento de reemplazo enzimático profiláctico en pacientes con PTTc

Se evaluó la eficacia de ADZYNMA para el tratamiento profiláctico de pacientes con PTTc en 46 pacientes de la cohorte en profilaxis, que fueron aleatorizados para recibir 6 meses de tratamiento profiláctico con 40 UI/kg (\pm 4 UI/kg) de ADZYNMA o tratamientos basados en plasma (periodo 1) una vez a la semana (para pacientes que recibieron previamente tratamientos basados en plasma una vez a la semana antes de incluirse en el estudio) o cada dos semanas; posteriormente, los pacientes cambiaron a la otra opción de tratamiento durante 6 meses (periodo 2). Después de los periodos 1 y 2, todos los pacientes entraron en un periodo de tratamiento de un solo brazo de 6 meses de duración, en el que recibieron ADZYNMA (periodo 3). La frecuencia inicial del tratamiento profiláctico con ADZYNMA fue de una vez cada dos semanas para 35 pacientes (76,1 %) y de una vez cada semana para 9 pacientes (19,6 %).

La media (DE) de edad fue de 30,5 (16,0) años (intervalo: de 3 a 58 años). De los 46 pacientes, 4 (8,7 %) tenían < 6 años, 4 (8,7 %) tenían de \geq 6 a < 12 años, 4 (8,7 %) tenían de \geq 12 a < 18 años y 34 (73,9 %) tenían \geq 18 años. La media (DE) de peso fue de 65,9 kg (21,8) (intervalo: de 18,5 a

102,4 kg), y la mayoría de los pacientes eran de raza blanca (65,2 %) y mujeres (58,7 %), de las cuales el 74,1 % eran fértiles.

Antes de unirse al estudio, la mayoría (69,6 %) de los pacientes había recibido tratamiento con PFC, el 21,7 % había recibido plasma tratado con solvente/detergente (S/D) y el 6,5 % había recibido concentrado de FVIII-FVW.

Se evaluó la eficacia del tratamiento profiláctico con ADZYNMA en pacientes con PTTc de acuerdo con la incidencia de eventos de PTT agudos (definidos como un descenso del recuento de plaquetas ≥ 50 % del nivel inicial o recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) y una elevación de la lactato deshidrogenasa [LDH] [> 2 veces el nivel inicial o > 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN)]; los eventos de PTT subagudos (definidos como acontecimientos de trombocitopenia o de anemia hemolítica microangiopática; y signos y síntomas específicos de órgano, incluidos, entre otros, acontecimientos de disfunción renal, acontecimientos de síntomas neurológicos, fiebre, fatiga/letargia y/o dolor abdominal); las manifestaciones de PTT (como trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, síntomas neurológicos, disfunción renal y dolor abdominal); y la incidencia de dosis complementarias debidas a eventos de PTT subagudos (ver Tabla 2).

Tabla 2: Resultados de eficacia en la cohorte de profilaxis de pacientes con PTTc (periodos 1 y 2)

	ADZYNMA N = 45	Tratamientos basados en plasma N = 46
Eventos de PTT agudos		
Número de sujetos con eventos (número de eventos)	0 (0)	1 (1)
Eventos de PTT subagudos		
Número de sujetos con evento (número de eventos)	1 (1)	6 (7)
Número de sujetos que recibieron una dosis complementaria debida a un evento subagudo	0	4
Número de dosis complementarias debidas a un evento subagudo	0	9
Manifestaciones de PTT		
Acontecimientos de trombocitopenia ^a		
Número de sujetos con eventos (número de eventos)	13 (49)	23 (91)
Tasa anualizada de eventos basada en un modelo ^b , MMC (EE)	0,92 (0,262)	1,72 (0,457)
Acontecimientos de anemia hemolítica microangiopática ^c		
Número de sujetos con evento (número de eventos)	8 (23)	12 (32)
Tasa anualizada de eventos basada en un modelo ^b , MMC (EE)	0,37 (0,136)	0,59 (0,194)

Acontecimientos de síntomas neurológicos ^d		
Número de sujetos con evento (número de eventos)	4 (18)	7 (29)
Tasa anualizada de eventos basada en un modelo ^b , MMC (EE)	0,13 (0,068)	0,23 (0,109)
Acontecimientos de disfunción renal ^e		
Número de sujetos con evento (número de eventos)	5 (11)	2 (5)
Tasa anualizada de eventos basada en un modelo ^b , MMC (EE)	0,17 (0,090)	0,08 (0,052)
Acontecimientos de dolor abdominal		
Número de sujetos con evento (número de eventos)	2 (4)	6 (8)
Tasa anualizada de eventos basada en un modelo ^b , MMC (EE)	0,09 (0,055)	0,17 (0,086)

MMC = media de mínimos cuadrados; EE = error estándar; PPT = púrpura trombocitopénica trombótica.

^a Descenso del recuento de plaquetas ≥ 25 % del nivel inicial o un recuento de plaquetas $< 150 \times 10^9/l$.

^b A partir de un modelo de efectos mixtos binomial negativo.

^c Elevación de la LDH $> 1,5$ veces el nivel inicial o $> 1,5$ veces el LSN.

^d Trastornos del sistema nervioso (p. ej., cefalea, confusión, problemas de memoria, irritabilidad, parestesia, disartria, disfonía, alteraciones visuales, síntomas motores focalizados o generalizados, incluidas crisis).

^e Aumento de la creatinina sérica $> 1,5$ veces el nivel inicial.

En general, los resultados de eficacia de ADZYNMA fueron consistentes a lo largo del estudio, incluido el periodo 3, y en todos los grupos de edad.

Tratamiento de reemplazo de enzimático a demanda para episodios agudos de PTT

La eficacia del tratamiento de reemplazo enzimático a demanda para episodios agudos de PTT se evaluó según la proporción de eventos agudos de PTT correspondientes a ADZYNMA en las cohortes de profilaxis y a demanda durante todo el estudio.

Los eventos de PTT agudos correspondientes a ADZYNMA se consideraron resueltos cuando el recuento de plaquetas era $\geq 150 \times 10^9/l$ o estaba dentro del 25 % del nivel inicial, lo que ocurriera primero, y el nivel de LDH era $\leq 1,5$ veces el nivel inicial o $\leq 1,5$ veces el LSN, sin que fuera necesario el uso de otro fármaco que contuviera ADAMTS13.

En la cohorte a demanda se incluyó a 5 pacientes adultos (≥ 18 años) y 1 paciente pediátrico (< 6 años). Los pacientes reclutados en esta cohorte presentaron un total de 7 eventos de PTT agudos. De esos 6 pacientes, 2 fueron aleatorizados para recibir tratamiento a demanda con ADZYNMA y 4 para recibir tratamientos basados en plasma. Los 7 eventos de PTT agudos se resolvieron después del tratamiento con ADZYNMA o con tratamientos basados en plasma en un plazo de 5 días.

La mayoría de pacientes (66,7 %) eran hombres, de raza blanca (50 %) con una mediana (mín; máx) de edad de 20 (5; 36) años, un peso medio (DE) de 56,4 (18,6) kg y una mediana (mín; máx) de peso de 64,3 (23,0; 74,0) kg.

Estudio 3002 (estudio de continuación)

Los pacientes que completaron el estudio fase III (estudio 281102) eran aptos para la inclusión en un estudio de continuación a largo plazo (estudio 3002). En la cohorte de profilaxis se incluyó a 65 pacientes, de los cuales 40 continuaron desde el estudio 281102 y 25 no habían recibido tratamiento previo. De los 40 pacientes que continuaron, 7 (17,5 %) tenían entre ≥ 12 y < 18 años y

33 (82,5 %) tenían ≥ 18 años. De los 25 pacientes sin tratamiento previo, 3 (12 %) tenían < 6 años, 3 (12 %) tenían entre ≥ 6 y < 12 años, 3 (12 %) tenían entre ≥ 12 y < 18 años y 16 (64 %) tenían ≥ 18 años. En la cohorte de tratamiento a demanda se incluyó a 1 paciente de entre ≥ 6 y < 12 años. Todos los pacientes fueron tratados con ADZYNMA. La duración media y máxima del tratamiento profiláctico fue de 0,98 años y 2,17 años, respectivamente. Las tasas de incidencia de eventos de PTT agudos y subagudos y las manifestaciones de PTT fueron coherentes con los resultados del estudio 281102.

Población pediátrica

En general, la eficacia en los pacientes pediátricos fue similar a la observada en pacientes adultos.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ADZYNMA en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica congénita (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Circunstancias excepcionales

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético (FC) de ADZYNMA se determinó a partir de los análisis de datos de la actividad ADAMTS13 obtenidos en los estudios clínicos.

Después de la administración por vía intravenosa de ADZYNMA a pacientes adultos y adolescentes en dosis únicas de 5 UI/kg, 20 UI/kg y 40 UI/kg, se observaron aumentos relacionados con la dosis en la actividad individual de ADAMTS13, que alcanzaron el nivel máximo aproximadamente 1 hora después de la administración o antes. Con una dosis única de 40 UI/kg, la semivida media (DE) y el tiempo medio de permanencia (TMP) en adultos y adolescentes fueron 47,8 (13,7) horas y 63,8 (16,0) horas, respectivamente.

Los parámetros farmacocinéticos (FC) poblacionales de la actividad ADAMTS13 después de la administración intravenosa de 40 UI/kg de ADZYNMA en adultos, adolescentes y niños se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos de la actividad ADAMTS13 después de la administración intravenosa de ADZYNMA en pacientes con PTT

Parámetro (unidad)	Media (DE) mín; máx (N = 83)
$C_{m\acute{a}x}$ (UI/ml)	1,13 (0,29) 0,72; 2,29
ABC (UI*h/ml)	72,8 (37,4) 38,7; 274
Duración de la actividad ADAMTS13 por encima del 10 % (días)	8,85 (2,45) 4,51; 14,0

ABC = área bajo la curva de actividad ADAMTS13 frente a tiempo; $C_{m\acute{a}x}$ = actividad máxima de ADAMTS13.

Nota: 1 UI/ml de actividad ADAMTS13 se corresponde con el 100 % de la actividad normal promedio.

La administración intravenosa de 40 UI/kg de ADZYNMA produjo exposiciones a una actividad ADAMTS13 aproximadamente 5 veces superior ($C_{m\acute{a}x}$, ABC y duración de la actividad ADAMTS13 por encima del 10 %) y una menor variabilidad en comparación con los tratamientos basados en plasma.

Poblaciones especiales

Edad, sexo, raza y otros factores intrínsecos

Aparte de la posología dependiente del peso corporal, ningún factor intrínseco como la edad, el sexo, la raza, la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inicial y el nivel inicial de bilirrubina se identificó como covariable que afectara a la farmacocinética (FC) de ADAMTS13.

Las características farmacocinéticas (FC) de la actividad ADAMTS13 (TMP, volumen de distribución en el estado estacionario [V_{e}] y aclaramiento) fueron similares en todos los grupos edad de pacientes con PTTc. Las dosis de ADZYNMA basadas en el peso proporcionan parámetros de farmacocinética (FC) de la actividad ADAMTS13 similares ($C_{m\acute{a}x}$ y actividad promedio de actividad ADAMTS13 [C_{pro}]) en los distintos grupos de edad, incluidos los pacientes pediátricos de < 12 años.

En niños de < 10 kg de peso, se estimó que la duración media de la actividad de ADAMTS13 por encima del 10 % era más corta (aproximadamente 5 - 6 días) en comparación con los adultos (aproximadamente 10 días).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, tolerancia local e inmunogenicidad. No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinógeno de rADAMTS13.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Cloruro de sodio
Cloruro de calcio dihidrato
L-histidina
Manitol
Sacarosa
Polisorbato 80 (E433)

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años

Después de la reconstitución

Se ha demostrado estabilidad química y física después de la reconstitución durante 6 horas a 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación después de la preparación son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Polvo

Conservar en nevera (entre 2 °C - 8 °C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

ADZYNMA puede almacenarse a una temperatura ambiente de hasta 30 °C durante un periodo de hasta 6 meses en forma liofilizada, pero sin superar la fecha de caducidad.

No volver a refrigerar ADZYNMA después de su conservación a temperatura ambiente.

Registrar en la caja la fecha en la que se extrajo ADZYNMA de la nevera.

Después de la reconstitución

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

ADZYNMA 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada envase contiene:

- Polvo en un vial (vidrio de tipo I) con tapón de goma de butilo
- 5 ml de disolvente en un vial (vidrio de tipo I) con tapón de goma de butilo
- Un dispositivo de reconstitución (BAXJECT II Hi-Flow)
- Una jeringa desechable de 10 ml
- Un equipo de perfusión de calibre 25
- Dos toallitas con alcohol

ADZYNMA 1 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Cada envase contiene:

- Polvo en un vial (vidrio de tipo I) con tapón de goma de butilo
- 5 ml de disolvente en un vial (vidrio de tipo I) con tapón de goma de butilo
- Un dispositivo de reconstitución (BAXJECT II Hi-Flow)
- Una jeringa desechable de 20 ml
- Un equipo de perfusión de calibre 25
- Dos toallitas con alcohol

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

ADZYNMA debe administrarse por vía intravenosa después de la reconstitución del polvo con el agua para preparaciones inyectables que se proporciona.

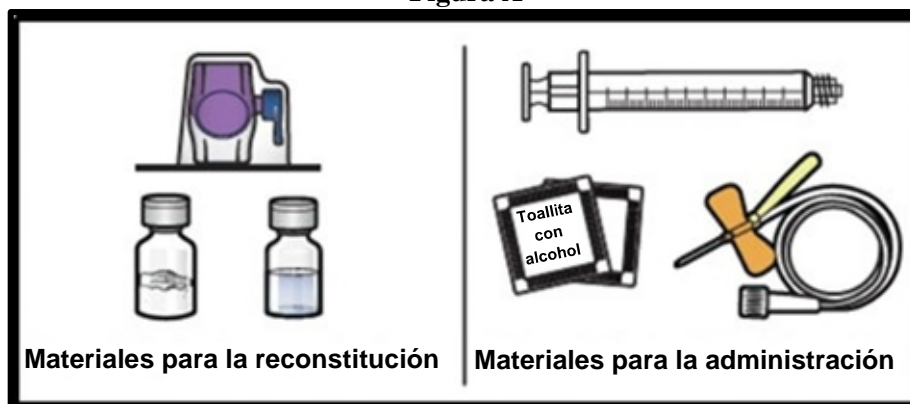
Instrucciones generales

- Calcule la dosis y el volumen de administración según el peso corporal del paciente.
- Use una técnica aséptica durante todo el procedimiento.
- Compruebe la fecha de caducidad del producto antes de utilizarlo.
- No utilice ADZYNMA si la fecha de caducidad ha pasado.
- Si el paciente necesita más de un vial de ADZYNMA por inyección, reconstituya cada vial de acuerdo con las instrucciones detalladas que se indican en “Reconstitución”. Tenga en cuenta que el dispositivo BAXJECT II Hi-Flow está previsto para su uso con un solo vial de ADZYNMA y únicamente con agua para preparaciones inyectables, por lo que reconstituir un segundo vial y transferirlo a la jeringa requiere un segundo dispositivo BAXJECT II Hi-Flow.
- Los medicamentos de uso parenteral deben examinarse visualmente para detectar partículas y cambios en el color antes de la administración, siempre que la solución y su envase lo permitan. La solución reconstituida de ADZYNMA debe tener un aspecto transparente e incoloro.
- No la administre si observa partículas o cambios en el color.
- Si se conserva a temperatura ambiente, administre ADZYNMA antes de que transcurran 3 horas desde la reconstitución.
- No administre ADZYNMA en el mismo tubo o recipiente y de forma simultánea con otros medicamentos para perfusión.

Reconstitución

1. Prepare una superficie limpia y plana y reúna todos los materiales necesarios para la reconstitución y la administración (**Figura A**).

Figura A



2. Deje que los viales de ADZYNMA y de disolvente alcancen la temperatura ambiente antes de su uso.
3. Lávese y séquese bien las manos.
4. Retire las tapas de plástico de los viales de ADZYNMA y de disolvente y coloque los viales en una superficie plana (**Figura B**).

Figura B



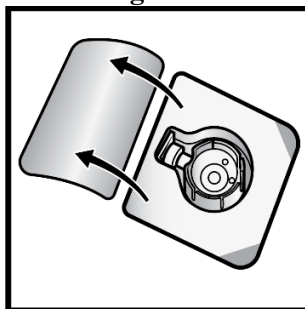
5. Limpie los tapones de goma con una toallita con alcohol y deje que se sequen antes de su uso (**Figura C**).

Figura C



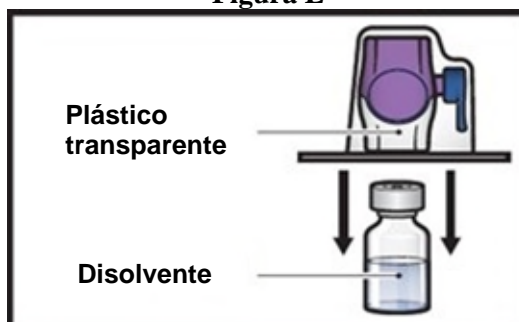
6. Abra el envase del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow retirando la tapa, sin tocar el interior (**Figura D**).
 - No saque el dispositivo BAXJECT II Hi-Flow del envase.
 - No toque la **punta de plástico transparente**.

Figura D



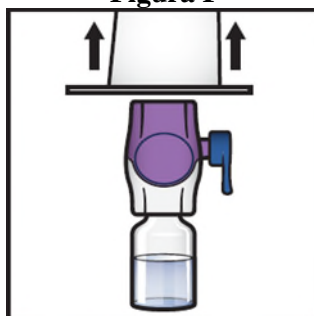
7. Gire hacia abajo el envase con el BAXJECT II Hi-Flow en el interior y colóquelo sobre la parte superior del vial de disolvente. Presione recto hacia abajo hasta que la **punta de plástico transparente** perfora el tapón del **vial de disolvente** (Figura E).

Figura E



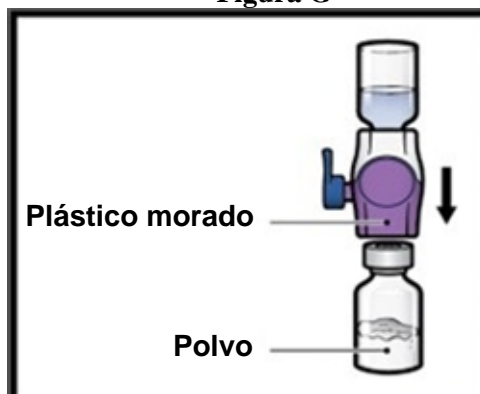
8. Sujete el envase del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow por el borde y retírelo del dispositivo (Figura F).
- No quite el **tapón azul** del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow.
 - No toque la **punta de plástico morada** que ha quedado expuesta.

Figura F



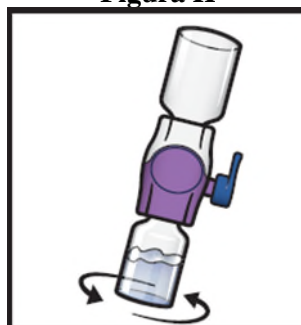
9. **Dé la vuelta al sistema** para que el **vial de disolvente** quede arriba. Presione el dispositivo BAXJECT II Hi-Flow recto hacia abajo hasta que la **punta de plástico morada** perfora el tapón del **vial de polvo** de ADZYNMA (**Figura G**). El vacío hará que el disolvente penetre en el **vial de polvo** de ADZYNMA.
- Es posible que observe burbujas o espuma; esto es normal y deberían desaparecer pronto.

Figura G



10. Gire **suave** y continuamente los viales conectados haciendo círculos hasta que el polvo se disuelva por completo (**Figura H**).
- **No** agite el vial.

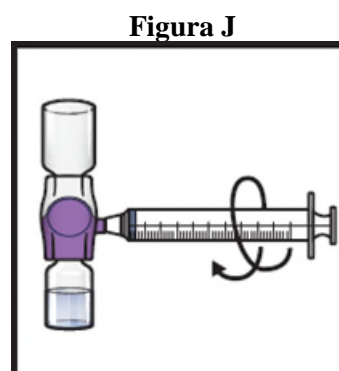
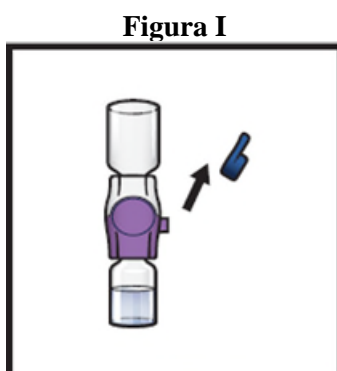
Figura H



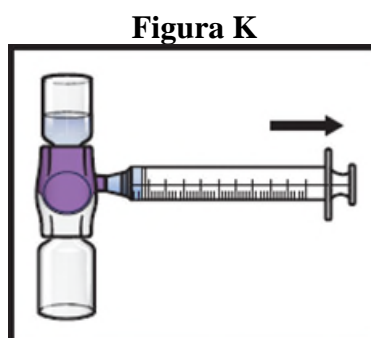
11. Antes de la administración, inspeccione visualmente la solución reconstituida para comprobar si tiene partículas.
- **No** use el producto si observa partículas o cambios en el color.
12. Si la dosis requiere más de un vial de ADZYNMA, reconstituya cada vial siguiendo los pasos anteriores.
- **Utilice un dispositivo BAXJECT II Hi-Flow diferente para reconstituir cada vial de ADZYNMA.**

Instrucciones de administración

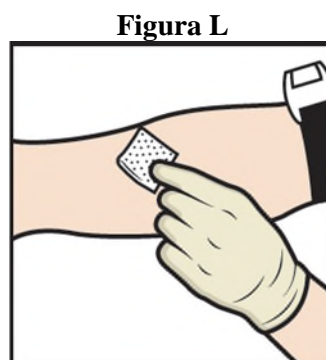
13. Quite el **tapón azul** del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (**Figura I**). Conecte una jeringa con conexión Luer-Lock (**Figura J**).
- **No inyecte aire** en el sistema.



14. **Dé la vuelta al sistema** (de modo que quede arriba el vial con ADZYNMA). Extraiga la **solución reconstituida** en la jeringa tirando lentamente del émbolo (**Figura K**).

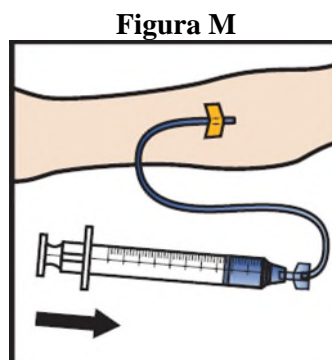


15. Si un paciente va a recibir más de un vial de ADZYNMA, puede extraerse el contenido de varios viales en la misma jeringa. Repita este proceso con todos los viales reconstituidos de ADZYNMA hasta alcanzar el volumen total de administración.
16. Desconecte la jeringa y conecte una aguja para inyección adecuada o un equipo de perfusión.
17. Apunte la aguja hacia arriba y elimine las burbujas de aire dando golpes suaves con el dedo en la jeringa y expulsando lenta y cuidadosamente el aire de la jeringa y de la aguja.
18. Aplique un torniquete y limpie el lugar de inyección elegido con una toallita con alcohol (**Figura L**).



19. Inserte la aguja en la vena y retire el torniquete.

20. Infunda ADZYNMA reconstituido, **lentamente**, a una velocidad de **2 a 4 ml por minuto** (**Figura M**).
- Para controlar la velocidad de administración puede utilizarse una bomba de jeringa.



21. Saque la aguja de la vena y aplique presión en el lugar de inyección durante varios minutos.
- **No** vuelva a tapar la aguja.
22. Meta la aguja, la jeringa y los viales vacíos en un recipiente para objetos punzocortantes resistente a perforaciones.
- **No** deseche las jeringas y las agujas usadas en la basura doméstica.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena, Austria

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de que se utilice ADZYNMA en la administración domiciliaria o la autoadministración, el titular de la autorización de comercialización (TAC) debe acordar con la autoridad nacional competente el contenido y el formato de los materiales formativos sobre la administración domiciliaria/autoadministración de ADZYNMA, incluidos el medio de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

El objetivo de los materiales formativos es ofrecer orientación sobre cómo gestionar los riesgos de hipersensibilidad durante la administración domiciliar/autoadministración.

El TAC deberá asegurarse de que, en cada Estado miembro en el que se comercialice ADZYNMA, todos los profesionales sanitarios que se espera que prescriban ADZYNMA y todos los pacientes/cuidadores que se espera que utilicen ADZYNMA reciban el siguiente paquete formativo o tengan acceso a él:

- Material formativo para el médico
- Paquete informativo para el paciente

Material formativo para el médico:

- Ficha técnica o resumen de las características del producto
- Guía para profesionales sanitarios para casos de hipersensibilidad durante la administración domiciliar/autoadministración de ADZYNMA
- Tarjeta de alerta para el paciente/cuidador acerca de la hipersensibilidad durante la administración domiciliar/autoadministración de ADZYNMA
- **Guía para profesionales sanitarios:**
 - El profesional sanitario recibirá información sobre el riesgo de hipersensibilidad relacionado con ADZYNMA.
 - La probabilidad de hipersensibilidad se deberá tener en cuenta en la evaluación de elegibilidad para la administración domiciliar/autoadministración.
 - El profesional sanitario debe comunicar al paciente los signos y síntomas de hipersensibilidad y los pasos que debe seguir si se produce .
 - El profesional sanitario recibirá los puntos clave para asesorar a los pacientes sobre el riesgo y el uso de la tarjeta de información para el paciente/cuidador.
- **Tarjeta de alerta para el paciente/cuidador:**
 - Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con ADZYNMA.
 - Información sobre signos y síntomas relacionados con las reacciones de hipersensibilidad y sobre cuándo es necesario solicitar atención sanitaria.
 - Explicación de los pasos que se deben seguir (es decir, solicitar atención sanitaria inmediatamente) en caso de que aparezcan signos y síntomas.
 - Información de contacto del médico que ha prescrito ADZYNMA.

Paquete informativo para el paciente:

- Prospecto

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de seguir evaluando la eficacia y la seguridad a largo plazo de rADAMTS13 en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica congénita (PTTc), el TAC deberá enviar los resultados del estudio 281102, un estudio de fase III, prospectivo, aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico.	Diciembre 2024
Con el fin de seguir evaluando la eficacia y la seguridad a largo plazo de rADAMTS13 en pacientes con PTTc, el TAC deberá enviar los resultados finales del estudio TAK-755-3002, un estudio de fase IIIb, prospectivo, abierto, multicéntrico y con un solo grupo de tratamiento.	Septiembre 2027
Con el fin de seguir evaluando las preocupaciones de seguridad de rADAMTS13 en pacientes con PTTc, el TAC deberá realizar y presentar los resultados de un estudio de seguridad posautorización (PASS) en pacientes que reciben rADAMTS13 de acuerdo con un protocolo acordado.	Informe final del estudio: Diciembre 2030
Con el fin de garantizar una supervisión adecuada de la seguridad y de la eficacia de rADAMTS13 en el tratamiento de pacientes con PTTc, el TAC deberá proporcionar actualizaciones anuales sobre toda nueva información relacionada con la seguridad y la eficacia de rADAMTS13.	Anualmente dentro de la evaluación anual

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR (500 UI)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADZYNMA 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable
rADAMTS13

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada vial contiene 500 UI de rADAMTS13, aproximadamente 100 UI/ml después de la reconstitución con 5 ml de disolvente.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: cloruro de sodio, cloruro de calcio dihidrato, L-histidina, manitol, sacarosa, polisorbato 80 (E433) y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial de polvo, 1 vial con disolvente (5 ml), 1 dispositivo BAXJECT II Hi-Flow, 1 jeringa desechable de 10 ml, 1 equipo de perfusión (calibre 25), 2 toallitas con alcohol

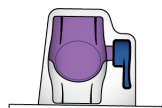
Materiales para la reconstitución



(1) vial de dosis única de 500 UI de ADZYNMA



(1) vial con 5 ml de disolvente para ADZYNMA

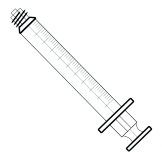


(1) dispositivo BAXJECT II Hi-Flow

Materiales para la administración



(2) toallitas con alcohol



(1) jeringa de 10 ml



(1) equipo de perfusión de calibre 25

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa después de la reconstitución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Puede almacenarse a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo de hasta 6 meses, pero sin superar la fecha de caducidad.

Fecha de extracción de la nevera: _____

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1837/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ADZYNMA 500 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ADZYNMA 500 UI polvo para solución inyectable
rADAMTS13
Uso IV tras la reconstitución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR (1 500 UI)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADZYNMA 1 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable
rADAMTS13

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada vial contiene 1 500 UI de rADAMTS13, aproximadamente 300 UI/ml después de la reconstitución con 5 ml de disolvente.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: cloruro de sodio, cloruro de calcio dihidrato, L-histidina, manitol, sacarosa, polisorbato 80 (E433) y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido: 1 vial de polvo, 1 vial con disolvente (5 ml), 1 dispositivo BAXJECT II Hi-Flow, 1 jeringa desechable de 20 ml, 1 equipo de perfusión (calibre 25), 2 toallitas con alcohol

Materiales para la reconstitución



(1) vial de dosis única de 1 500 UI de ADZYNMA



(1) vial con 5 ml de disolvente para ADZYNMA

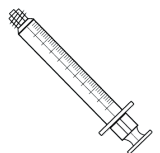


(1) dispositivo BAXJECT II Hi-Flow

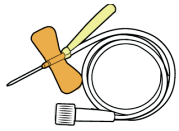
Materiales para la administración



(2) toallitas con alcohol



(1) jeringa de 20 ml



(1) equipo de perfusión de calibre 25

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa después de la reconstitución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Puede almacenarse a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo de hasta 6 meses, pero sin superar la fecha de caducidad.

Fecha de extracción de la nevera: _____

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1837/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ADZYNMA 1500 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE POLVO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ADZYNMA 1 500 UI polvo para solución inyectable
rADAMTS13
Uso IV tras la reconstitución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE (5 ml)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para ADZYNMA

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

ADZYNMA 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable ADZYNMA 1 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable rADAMTS13

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ADZYNMA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADZYNMA
3. Cómo usar ADZYNMA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ADZYNMA
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es ADZYNMA y para qué se utiliza

ADZYNMA contiene el principio activo rADAMTS13, una copia sintética de la enzima (proteína) natural ADAMTS13. Las personas con púrpura trombocitopénica trombótica congénita (PTTc) carecen de esta enzima.

La PTT congénita es un trastorno hematológico hereditario muy raro que provoca la formación de coágulos de sangre en los vasos sanguíneos pequeños. Estos coágulos pueden bloquear el flujo de sangre y de oxígeno a los órganos, y esto deriva en un número de plaquetas (componentes de la sangre que contribuyen a su coagulación) inferior al normal en la sangre.

La PTT congénita la provoca una carencia de la enzima ADAMTS13 en la sangre. La ADAMTS13 contribuye a evitar la formación de coágulos de sangre descomponiendo unas moléculas de gran tamaño llamadas factor von Willebrand (VWF). Cuando las moléculas de VWF son demasiado grandes, pueden provocar coágulos de sangre peligrosos. ADZYNMA se utiliza para reponer los niveles de ADAMTS13, lo que ayuda con la descomposición de estas moléculas de gran tamaño en moléculas más pequeñas. Esto reduce la probabilidad de que se formen coágulos de sangre y puede evitar que los niveles de plaquetas de las personas con PTTc sean bajos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADZYNMA

No use ADZYNMA

- si ha tenido reacciones alérgicas graves o potencialmente mortales a la rADAMTS13 o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar ADZYNMA.

Reacciones alérgicas

Existe el riesgo de experimentar una reacción de hipersensibilidad de tipo alérgico con ADZYNMA. Su médico debe informarle acerca de los signos inmediatos de las reacciones alérgicas graves, como:

- frecuencia cardíaca rápida
- opresión en el pecho
- sibilancias y/o aparición repentina de dificultad para respirar
- tensión arterial baja
- urticaria, sarpullido y picor en la piel
- moqueo o congestión nasal
- ojos rojos
- estornudos
- hinchazón rápida debajo de la piel en zonas como cara, garganta, brazos y piernas
- cansancio
- náuseas (sensación de estar enfermo)
- vómitos
- sensación de entumecimiento, hormigueo, agujetas
- inquietud
- anafilaxia (reacción alérgica grave que puede provocar dificultad para tragar y/o respirar y enrojecimiento o hinchazón de la cara y/o de las manos).

Si tiene cualquiera de estos síntomas, su médico decidirá si el tratamiento con ADZYNMA debe interrumpirse y le ofrecerán los medicamentos necesarios para tratar la reacción alérgica. Los síntomas graves, incluidos dificultad respiratoria y mareos, requieren tratamiento urgente.

Inhibidores

Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizantes (llamados inhibidores) en algunos pacientes que reciben ADZYNMA. Estos inhibidores podrían potencialmente provocar que el tratamiento deje de funcionar correctamente. Avise a su médico si cree que el medicamento no le está haciendo efecto.

Otros medicamentos y ADZYNMA

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No debe recibir ADZYNMA durante el embarazo a menos que su médico lo recomiende específicamente. Usted y su médico deberán decidir si puede utilizar ADZYNMA durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña. Tras el uso de ADZYNMA pueden producirse mareo y somnolencia.

Llevar un registro

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento deben estar claramente registrados.

ADZYNMA contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial; esto es, esencialmente "exento de sodio".

ADZYNMA contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 2,7 mg de polisorbato 80 en cada vial de ADZYNMA 500 UI o 1.500 UI, equivalente hasta 0,216 mg/kg. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene alguna alergia conocida.

3. Cómo usar ADZYNMA

El tratamiento con ADZYNMA se le administrará bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos de la sangre.

ADZYNMA se administra mediante inyección intravenosa (en una vena). Se proporciona a su médico como un polvo que se disuelve (reconstituye) con el disolvente (un líquido en el que puede disolverse el polvo) suministrado antes de su administración.

La dosis se calcula en función de su peso corporal.

Administración del medicamento en el domicilio

Su médico puede considerar el uso de ADZYNMA en su domicilio si tolera bien las inyecciones. Cuando sea capaz de inyectarse ADZYNMA (o se lo pueda administrar un cuidador) después de recibir la formación pertinente por parte del médico o enfermero responsable del tratamiento, su médico seguirá supervisando su respuesta al tratamiento. Si nota cualquier efecto adverso al utilizar el medicamento en su domicilio, interrumpa inmediatamente la inyección y busque atención de un profesional sanitario.

Dosis recomendada

Terapia de reemplazo enzimática preventiva

La dosis habitual es de 40 UI por kg de peso corporal, administrados cada dos semanas.

Su médico puede cambiar la frecuencia a una vez cada semana, si la administración de ADZYNMA cada dos semanas no le hace efecto.

Terapia de reemplazo enzimática a demanda para episodios repentinos de PTT

Si desarrolla un episodio repentino (agudo) de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), la dosis recomendada de ADZYNMA es la siguiente:

- 40 UI/kg de peso corporal en el día 1.
- 20 UI/kg de peso corporal en el día 2.
- 15 UI/kg de peso corporal una vez al día, empezando en el día 3 y hasta dos días después de que se resuelva el episodio repentino de PTT.

Si usa más ADZYNMA del que debe

Usar demasiada cantidad de este medicamento puede provocar sangrado.

Si olvidó usar ADZYNMA

Si ha omitido una inyección de ADZYNMA, informe a su médico lo antes posible. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con ADZYNMA

Si desea interrumpir el tratamiento con ADZYNMA, consulte a su médico. Si interrumpe el tratamiento, los síntomas de la enfermedad pueden empeorar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han notificado los siguientes efectos adversos con ADZYNMA:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infección nasal y de garganta
- dolor de cabeza
- sensación de mareo
- migraña
- diarrea
- náuseas

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- número elevado de plaquetas en la sangre (trombocitosis)
- somnolencia
- estreñimiento
- hinchazón (distensión abdominal)
- debilidad (astenia)
- sensación de calor
- actividad de ADAMTS13 anormal

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ADZYNMA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Viales sin abrir

Conservar en nevera (entre 2 °C - 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los viales de polvo de ADZYNMA sin abrir pueden almacenarse a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo de hasta 6 meses, pero sin superar la fecha de caducidad. No volver a meter ADZYNMA en la nevera después de su conservación a temperatura ambiente. Registrar en la caja la fecha en la que se extrajo ADZYNMA de la nevera.

Después de la reconstitución

Desechar el medicamento reconstituido no utilizado una vez transcurridas 3 horas.

No utilice este medicamento si observa que no es transparente e incoloro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ADZYNMA

- El principio activo, ADAMTS13, es una “desintegrina A y metaloproteinasa con motivos de trombospondina 13” recombinante humana purificada.
El contenido nominal de cada vial de polvo es de 500 o 1 500 UI de actividad rADAMTS13.
- El vial de disolvente contiene 5 ml de agua para preparaciones inyectables.
- Los demás excipientes son cloruro de sodio, cloruro de calcio dihidrato, L-histidina, manitol, sacarosa y polisorbato 80 (E433). Ver sección 2 “ADZYNMA contiene sodio” y “ADZYNMA contiene polisorbato 80”.

Aspecto del producto y contenido del envase

ADZYNMA se suministra como polvo y disolvente para solución inyectable. El polvo es un polvo blanco liofilizado. El disolvente es transparente e incoloro.

Cada envase contiene un vial de polvo, un vial de disolvente, un dispositivo para la reconstitución (BAXJECT II Hi-Flow), una jeringa desechable, un equipo de perfusión y dos toallitas con alcohol.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de esta enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

7. Instrucciones de uso

Estas instrucciones contienen información sobre cómo reconstituir e infundir ADZYNMA.

Estas instrucciones de uso están dirigidas a profesionales sanitarios y a los pacientes/cuidadores que administren ADZYNMA en el domicilio después de recibir la formación adecuada por parte de un profesional sanitario.

El tratamiento con ADZYNMA debe prescribirlo y supervisarlo un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos de la sangre.

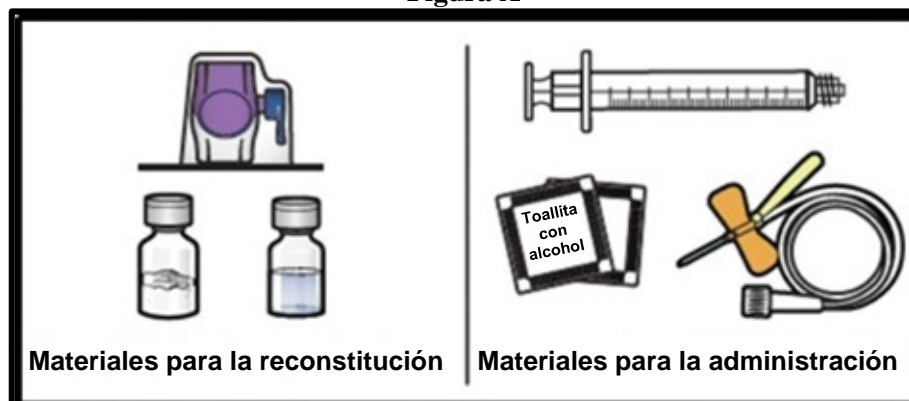
Importante:

- **Solo para inyección intravenosa después de la reconstitución.**
- Use una técnica aséptica durante todo el procedimiento.
- Compruebe la fecha de caducidad del producto antes de utilizarlo.
- **No** utilice ADZYNMA si la fecha de caducidad ha pasado.
- Si el paciente necesita más de un vial de ADZYNMA por inyección, reconstituya cada vial de acuerdo con las instrucciones detalladas que se indican en “Reconstitución”.
- Inspeccione la solución reconstituida de ADZYNMA para detectar si hay partículas o cambios de color antes de la administración. La solución debe tener un aspecto transparente e incoloro.
- **No** la administre si observa partículas o cambios en el color.
- Si se conserva a temperatura ambiente, use ADZYNMA **antes de que transcurran 3 horas** desde la reconstitución.
- **No** administre ADZYNMA en el mismo tubo o recipiente y de forma simultánea con otros medicamentos para perfusión.

Reconstitución

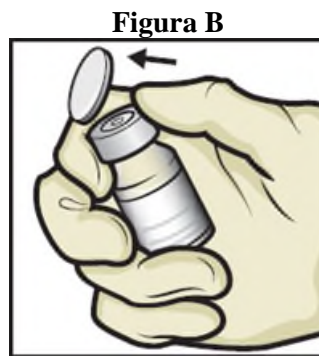
1. Prepare una superficie limpia y plana y reúna todos los materiales necesarios para la reconstitución y la administración (**Figura A**).

Figura A

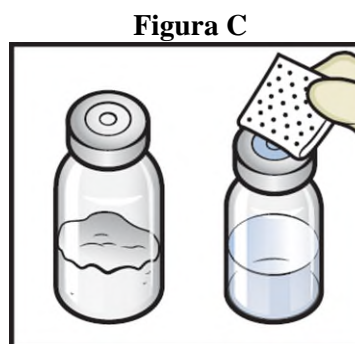


2. Deje que los viales de ADZYNMA y de disolvente alcancen la temperatura ambiente antes de su uso.
3. Lávese y séquese las manos concienzudamente.

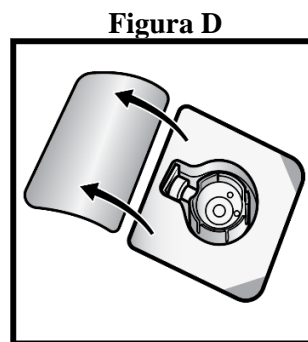
4. Retire las tapas de plástico de los viales de ADZYNMA y de disolvente y coloque los viales en una superficie plana (**Figura B**).



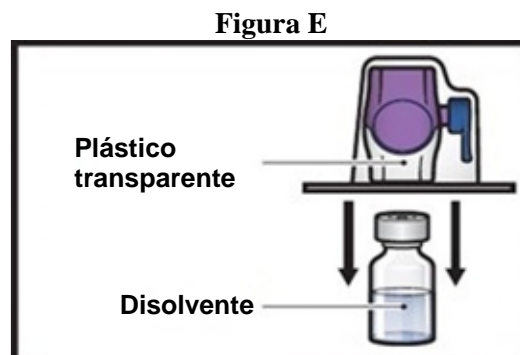
5. Limpie los tapones de goma con una toallita con alcohol y deje que se sequen antes de su uso (**Figura C**).



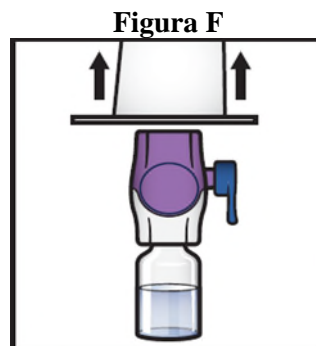
6. Abra el envase del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow retirando la tapa, sin tocar el interior (**Figura D**).
- No saque el dispositivo BAXJECT II Hi-Flow del envase.
 - No toque la **punta de plástico transparente**.



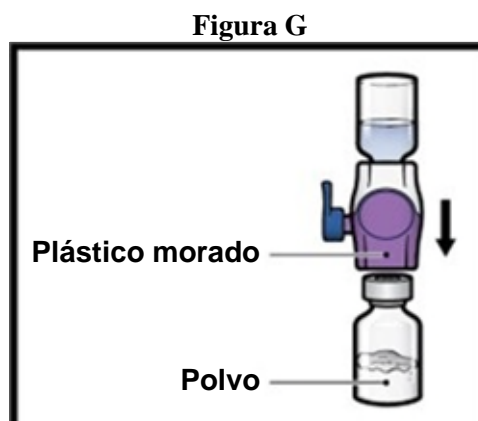
7. Gire hacia abajo el envase con el BAXJECT II Hi-Flow en el interior y colóquelo sobre la parte superior del vial de disolvente. Presione recto hacia abajo hasta que la **punta de plástico transparente** perfora el tapón del **vial de disolvente** (Figura E).



8. Sujete el envase del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow por el borde y retírelo del dispositivo (Figura F).
- No quite el **tapón azul** del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow.
 - No toque la **punta de plástico morada** que ha quedado expuesta.

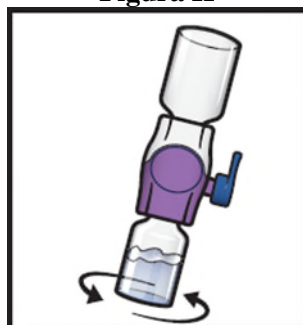


9. **Dé la vuelta al sistema** para que el **vial de disolvente** quede arriba. Presione el dispositivo BAXJECT II Hi-Flow recto hacia abajo hasta que la **punta de plástico morada** perfora el tapón del **vial de polvo** de ADZYNMA (Figura G). El vacío hará que el disolvente penetre en el **vial de polvo** de ADZYNMA.
- Es posible que observe burbujas o espuma; esto es normal y deberían desaparecer pronto.



10. Gire **suave** y continuamente los viales conectados haciendo círculos hasta que el polvo se disuelva por completo (**Figura H**).
- **No** agite el vial.

Figura H



11. Antes de la administración, inspeccione visualmente la solución reconstituida para comprobar si tiene partículas.
- **No** use el producto si observa partículas o cambios en el color.
12. Si la dosis requiere más de un vial de ADZYNMA, reconstituya cada vial siguiendo los pasos anteriores.
- **Utilice un dispositivo BAXJECT II Hi-Flow diferente para reconstituir cada vial de ADZYNMA.**

Administración de ADZYNMA

13. Quite el **tapón azul** del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (**Figura I**). Conecte una jeringa con conexión Luer-Lock (**Figura J**).
- **No** inyecte aire en el sistema.

Figura I

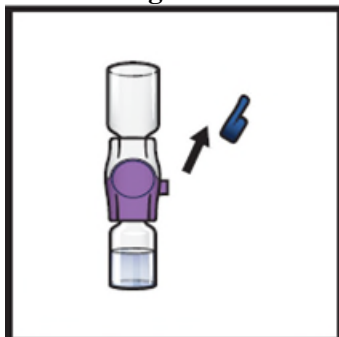
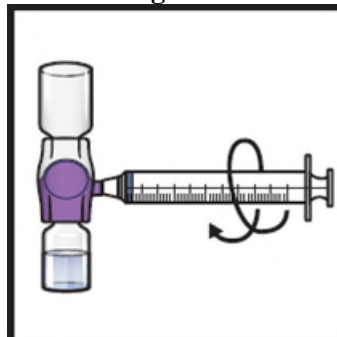
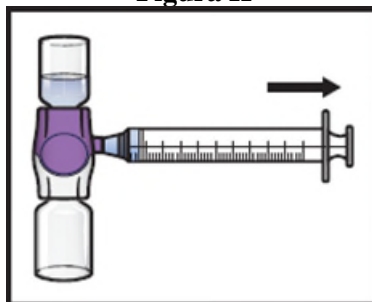


Figura J



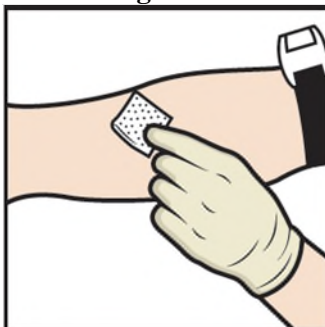
14. **Dé la vuelta al sistema** (de modo que quede arriba el vial con ADZYNMA). Extraiga la **solución reconstituida** en la jeringa tirando lentamente del émbolo (**Figura K**).

Figura K



15. Si un paciente va a recibir más de un vial de ADZYNMA, puede extraerse el contenido de varios viales en la misma jeringa. Repita este proceso con todos los viales reconstituidos de ADZYNMA hasta alcanzar el volumen total de administración.
16. Desconecte la jeringa y conecte una aguja de inyección adecuada o un equipo de perfusión.
17. Apunte la aguja hacia arriba y elimine las burbujas de aire dando golpes suaves con el dedo en la jeringa y expulsando lenta y cuidadosamente el aire de la jeringa y de la aguja.
18. Aplique un torniquete y limpie el lugar de inyección elegido con una toallita con alcohol (**Figura L**).

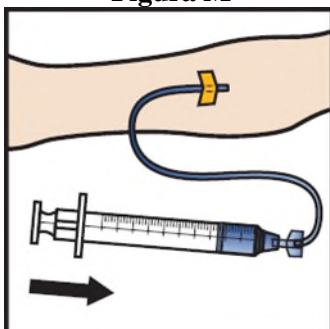
Figura L



19. Inserte la aguja en la vena y retire el torniquete.
20. Infunda ADZYNMA reconstituido **lentamente**, a una velocidad de **2 a 4 ml por minuto** (**Figura M**).

- Para controlar la velocidad de administración puede utilizarse una bomba de jeringa.

Figura M



21. Saque la aguja de la vena y aplique presión en el lugar de inyección durante varios minutos.
- **No** vuelva a tapar la aguja.

Conservación de ADZYNMA

- Conservar ADZYNMA en nevera (entre 2 °C - 8 °C) o a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo de hasta 6 meses.
- **No** volver a introducir ADZYNMA en la nevera después de su conservación a temperatura ambiente.
- **Registrar** en la caja la fecha en la que se extrajo ADZYNMA de la nevera.
- **No** congelar.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- **No** utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de CAD.
- Usar ADZYNMA **antes de que transcurran 3 horas** desde la reconstitución. Desechar el medicamento reconstituido que no se haya utilizado antes de que transcurran 3 horas desde la reconstitución.

Eliminación de ADZYNMA

- Los viales son de **un solo uso**.
- Deseche la aguja usada, la jeringa y los viales vacíos en un recipiente para objetos punzocortantes resistente a perforaciones.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES SOBRE LA CONCESIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES PRESENTADAS POR
LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS**

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **Autorización de comercialización en circunstancias excepcionales**

Teniendo en cuenta la solicitud, el CHMP opina que la relación riesgo/beneficio es favorable para recomendar la concesión de la autorización de comercialización en circunstancias excepcionales tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.