

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADZYNMA 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
ADZYNMA 1.500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

ADZYNMA 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon poeder bevat nominaal 500 internationale eenheden (IE) rADAMTS13*-activiteit, gemeten in termen van werkzaamheid.

Na reconstitutie met het meegeleverde oplosmiddel van 5 ml heeft de oplossing een werkzaamheid van ongeveer 100 IE/ml.

ADZYNMA 1.500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon poeder bevat nominaal 1.500 IE rADAMTS13*-activiteit, gemeten in termen van werkzaamheid.

Na reconstitutie met het meegeleverde oplosmiddel van 5 ml heeft de oplossing een werkzaamheid van ongeveer 300 IE/ml.

* ADZYNMA is een gezuiverde bivariante humane recombinant “A disintegrine en metalloproteïnase met trombospondine-motieven, lid 13” (rADAMTS13) die tot expressie wordt gebracht in de ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO) door middel van DNA-recombinatietechniek (een mengsel van native rADAMTS13 Q23 en variant rADAMTS13 R23 met een gecontroleerd bereik van de verhouding tussen de twee varianten), aangeduid als rADAMTS13.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Wit gelyofiliseerd poeder.

Het oplosmiddel is een heldere en kleurloze oplossing.

De gereconstitueerde oplossing heeft een pH van 6,7 - 7,3 en een osmolaliteit van ten minste 240 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ADZYNMA is een enzymvervangingstherapie (EVT) die is geïndiceerd voor de behandeling van ADAMTS13-deficiëntie bij kinderen en volwassen patiënten met congenitale trombotische trombocytopenische purpura (cTTP).

ADZYNMA kan voor alle leeftijdsgroepen worden gebruikt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met ADZYNMA moet worden gestart onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met hematologische aandoeningen.

Dosering

Profylactische enzymvervangings therapie

- 40 IE/kg lichaamsgewicht éénmaal per twee weken.
- De profylaxe doseringsfrequentie kan worden aangepast naar 40 IE/kg lichaamsgewicht éénmaal per week op basis van de klinische respons (zie rubriek 5.1 en 5.2)

On-demand enzymvervangings therapie voor acute TTP-episodes

In geval van een acute episode van trombotische trombocytopenische purpura (TTP-episode) is de aanbevolen dosering ADZYNMA voor het behandelen van acute TTP-episodes als volgt:

- 40 IE/kg lichaamsgewicht op dag 1.
- 20 IE/kg lichaamsgewicht op dag 2.
- 15 IE/kg lichaamsgewicht vanaf dag 3 éénmaal daags tot twee dagen nadat het acute voorval is verdwenen (zie rubriek 5.1).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van ADZYNMA bij patiënten ouder dan 65 jaar. Op basis van de resultaten uit de farmacokinetische populatieanalyse is er geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Omdat rADAMTS13 een recombinant eiwit is met een hoog moleculair gewicht, wordt het niet uitgescheiden via de nieren en is er geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Omdat rADAMTS13 een recombinant eiwit is met een hoog moleculair gewicht, wordt het geklaard via katabolisme (in plaats van levermetabolisme) en is er geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Het aanbevolen doseringsschema op basis van lichaamsgewicht is bij pediatrische patiënten hetzelfde als bij volwassenen.

Op basis van de resultaten uit de farmacokinetische populatieanalyse lijkt het waarschijnlijker dat bij zuigelingen met een lichaamsgewicht van < 10 kg de doseringsfrequentie moet worden aangepast van eenmaal per twee weken naar eenmaal per week (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik, uitsluitend na reconstitutie.

ADZYNMA 500 IE en ADZYNMA 1.500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie wordt toegediend met een snelheid van 2 tot 4 ml per minuut.

Thuisoediening of zelftoediening

Thuisoediening of zelftoediening onder toezicht van een zorgverlener kan overwogen worden voor patiënten die hun injecties goed verdragen. De beslissing om een patiënt over te zetten naar thuisoediening of zelftoediening moet worden genomen na beoordeling en aanbeveling door de behandelend arts. Voordat wordt gestart met thuisoediening of zelftoediening moet de behandelend arts en/of verpleegkundige een passende training geven aan de patiënt en/of verzorger. De dosis en toedieningssnelheid moeten thuis constant blijven en mogen niet worden veranderd zonder overleg met de behandelend arts. Als de patiënt tijdens thuisoediening vroege tekenen van overgevoeligheid ondervindt, moet het toedieningsproces direct worden gestaakt en moet een passende behandeling worden gestart (zie rubriek 4.4). Daaropvolgende injecties moeten plaatsvinden in een klinische omgeving. De behandeling moet nauwgezet worden gevolgd door de behandelend arts.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Levensbedreigende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheidsreacties

Er kan allergie-achtige overgevoeligheid optreden, waaronder anafylactische reacties. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, waaronder maar niet uitsluitend, tachycardie, beklemmend gevoel op de borst, piepende ademhaling en/of acute ademnood, hypotensie, gegeneraliseerde urticaria, pruritus, rhinoconjunctivitis, angio-oedeem, lethargie, misselijkheid, braken, paresthesie en onrust; deze kunnen zich ontwikkelen tot anafylactische shock. Als tekenen en symptomen van een ernstige allergische reactie optreden, moet de toediening van dit geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt en moet passende ondersteunende zorg worden gegeven.

Immunogeniciteit

Zoals met alle therapeutische eiwitten bestaat er een kans op immunogeniciteit. Patiënten kunnen antistoffen ontwikkelen tegen rADAMTS13 na behandeling met ADZYNMA, wat mogelijk kan leiden tot een verminderde reactie op rADAMTS13 (zie rubriek 5.1). Overweeg een andere therapeutische aanpak wanneer het vermoeden op dergelijke antistoffen bestaat en er een verminderde werkzaamheid is.

Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ADZYNMA bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het gebruik van ADZYNMA tijdens de zwangerschap mag alleen worden overwogen na een grondige individuele baten-risicobeoordeling door de behandelend arts voor en tijdens de behandeling.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van rADAMTS13 in humane of dierlijke moedermelk, maar wegens het hoge moleculaire gewicht is het onwaarschijnlijk dat het wordt uitgescheiden in moedermelk. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met ADZYNMA moet worden gestaakt, waarbij het belang van dit geneesmiddel voor de moeder in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij mensen beschikbaar over de invloed van rADAMTS13 op de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen. Gegevens bij dieren duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke dieren (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Recombinant ADAMTS13 kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als gevolg van de toediening van ADZYNMA kan duizeligheid en slaperigheid optreden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken waren hoofdpijn (31,5%), diarree (17,8%), duizeligheid (16,4%), bovensteluchtweginfectie (15,1%), nausea (13,7%) en migraine (11%).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen van het geneesmiddel worden vermeld in tabel 1.

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklassen volgens MedDRA en volgens frequentie. Frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Voor elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen vermeld op volgorde van afnemende frequentie. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven op volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten die zijn behandeld met ADZYNMA

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Bijwerkingen volgens voorkeursterm	Frequentie categorie per onderdeel
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovensteluchtweginfectie	Zeer vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytose	Vaak

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Bijwerkingen volgens voorkeursterm	Frequentie categorie per onderdeel
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Duizeligheid	Zeer vaak
	Migraine	Zeer vaak
	Somnolentie	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak
	Nausea	Zeer vaak
	Constipatie	Vaak
	Abdominale distensie	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Vaak
	Het heet hebben	Vaak
Onderzoeken	Abnormale ADAMTS13-activiteit	Vaak

Pediatrische patiënten

Er is beperkte informatie uit gecontroleerde onderzoeken met ADZYNMA bij pediatrische patiënten. De veiligheidsbeoordeling bij pediatrische patiënten is gebaseerd op de veiligheidsgegevens van één klinisch fase 3-onderzoek waarin ADZYNMA werd vergeleken met behandelingen op basis van plasma (vers bevroren plasma [VBP], gepoold solvens/detergens [S/D] behandeld plasma, of factor VIII: von Willebrandfactor [FVIII-vWF]-concentraten, zoals toegewezen door de onderzoeker) en één fase 3b-onderzoek. In de onderzoeken waren respectievelijk 20 en 1 pediatrische patiënt(en) opgenomen met een leeftijd van 2 tot 17 jaar in de profylactische en *on-demand* cohorten. Over het geheel genomen was het veiligheidsprofiel bij deze pediatriche patiënten vergelijkbaar met wat werd waargenomen in de volwassen populatie.

Eén neonaat van 36 uur oud werd behandeld met ADZYNMA binnen een ‘*compassionate use*’-programma en hierbij werden geen problemen op het gebied van veiligheid of immunogeniciteit gemeld na 2 jaar profylactische behandeling.

De frequentie, soort en ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting hetzelfde als bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken werden enkelvoudige doses tot maximaal 160 IE/kg gebruikt en het veiligheidsprofiel hiervan kwam in het algemeen overeen met de resultaten van klinische onderzoeken bij cTTP-patiënten.

In geval van overdosering bestaat op basis van de farmacologische werking van rADAMTS13 een kans op een verhoogd risico op bloedingen (zie rubriek 5.1).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotische middelen, enzymen, ATC-code: B01AD13

Werkingsmechanisme

rADAMTS13 is een recombinante vorm van het endogene ADAMTS13. ADAMTS13 is een zinkmetalloprotease in plasma die de activiteit van von Willebrand factor (vWF) reguleert door grote en extra grote vWF-multimeren te splitsen tot kleinere eenheden en op die manier de bloedplaatjes-bindende eigenschappen van vWF en de neiging tot het vormen van microtrombi te verlagen. De spontane vorming van vWF-bloedplaatjes microtrombi, die leidt tot bloedplaatjesconsumptie en trombocytopenie bij patiënten met cTTP, wordt naar verwachting verlaagd of geëlimineerd door rADAMTS13.

Farmacodynamische effecten

Immunogeniciteit

Antistoffen tegen het geneesmiddel (ADA's) werden zeer vaak waargenomen. Er werd geen bewijs gevonden voor invloed van ADA's op de farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid; gegevens zijn echter nog beperkt (zie rubriek 4.4).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid en veiligheid werden beoordeeld in twee lopende onderzoeken (studie 281102 en studie 3002).

Studie 281102

ADZYNMA werd bestudeerd in een wereldwijde fase 3, prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label, multicenter, cross-overonderzoek met twee periodes, gevolgd door een vervolgerperiode met één enkele groep (studie 281102); ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van de profylactische en *on-demand* enzymvervangingstherapie werd ADZYNMA vergeleken met therapieën op basis van plasma bij patiënten met ernstige cTTP (ADAMTS13-activiteit < 10%).

Profylactische enzymvervangingstherapie bij patiënten met cTTP

De werkzaamheid van ADZYNMA bij de profylactische behandeling van patiënten met cTTP werd beoordeeld bij 46 patiënten in het profylactische cohort die waren gerandomiseerd naar 6 maanden profylactische behandeling met ofwel 40 IE/kg (± 4 IE/kg) ADZYNMA, ofwel therapie op basis van plasma (periode 1) éénmaal per week (voor patiënten die, voordat ze deelnamen aan het onderzoek, eerder waren behandeld met therapie op basis van plasma éénmaal per week) of om de week en vervolgens overgeschakeld naar de andere behandeling gedurende 6 maanden (periode 2). Na periode 1 en 2 startten alle patiënten met een behandelperiode van 6 maanden met ADZYNMA in één enkele groep (periode 3). De eerste profylactische behandel frequentie met ADZYNMA was om de week voor 35 (76,1%) patiënten en éénmaal per week voor 9 (19,6%) patiënten.

De gemiddelde (SD) leeftijd was 30,5 (16,0) jaar (spreiding: 3 tot 58 jaar). Van de 46 patiënten waren er 4 (8,7%) < 6 jaar, 4 (8,7%) ≥ 6 tot 12 jaar, 4 (8,7%) ≥ 12 tot 18 jaar en 34 (73,9%) ≥ 18 jaar. Het gemiddelde (SD) gewicht was 65,9 kg (21,8) (spreiding: 18,5 tot 102,4 kg), en de meerderheid van de patiënten was wit (65,2%), en waren vrouwen (58,7%) van wie 74,1% in de vruchtbare leeftijd.

Vóór deelname aan het onderzoek kreeg de meerderheid (69,6%) van de patiënten vers bevroren plasma-behandeling, 21,7% kreeg met solvens/detergens (S/D) behandeld plasma en 6,5% kreeg FVIII-vWF-concentraat.

De werkzaamheid van de profylactische behandeling met ADZYNMA bij patiënten met cTTP werd beoordeeld op basis van de incidentie van acute TTP-voorvallen (gedefinieerd als een daling in de trombocytentelling $\geq 50\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde of een trombocytentelling $< 100 \times 10^9/l$ en een verhoging van lactaatdehydrogenase [LDH] $> 2 \times$ uitgangswaarde of $> 2 \times$ bovengrens van normaal (ULN)), subacute TTP-voorvallen (gedefinieerd als optreden van trombocytopenie of micro-angiopathische hemolytische anemie; en orgaanspecifieke tekenen en symptomen, waaronder - maar niet uitsluitend - het optreden van nierinsufficiëntie, neurologische symptomen, koorts, vermoeidheid/lethargie en/of buikpijn), verschijnselen van TTP (zoals trombocytopenie, micro-angiopathische hemolytische anemie, neurologische symptomen, nierinsufficiëntie en buikpijn) en de incidentie van een aanvullende dosis naar aanleiding van subacute TTP-voorvallen (zie tabel 2).

Tabel 2: Werkzaamheidsresultaten in het profylactische cohort bij cTTP-patiënten (periode 1 en 2)

	ADZYNMA N = 45	Therapieën op basis van plasma N = 46
Acute TTP-voorvallen		
Aantal proefpersonen met voorval (aantal voorvallen)	0 (0)	1 (1)
Subacute TTP-voorvallen		
Aantal proefpersonen met voorval (aantal voorvallen)	1 (1)	6 (7)
Aantal proefpersonen dat een aanvullende dosis kreeg naar aanleiding van een subacuut voorval	0	4
Aantal aanvullende doses naar aanleiding van een subacuut voorval	0	9
Verschijnselen van TTP		
Voorvallen van trombocytopenie ^a		
Aantal proefpersonen met voorval (aantal voorvallen)	13 (49)	23 (91)
Op model gebaseerd jaarlijks voorvalpercentage, ^b LSM (SE)	0,92 (0,262)	1,72 (0,457)
Voorvallen van micro-angiopathische hemolytische anemie ^c		
Aantal proefpersonen met voorval (aantal voorvallen)	8 (23)	12 (32)
Op model gebaseerd jaarlijks voorvalpercentage, ^b LSM (SE)	0,37 (0,136)	0,59 (0,194)
Voorvallen van neurologische symptomen ^d		
Aantal proefpersonen met voorval (aantal voorvallen)	4 (18)	7 (29)
Op model gebaseerd jaarlijks voorvalpercentage, ^b LSM (SE)	0,13 (0,068)	0,23 (0,109)
Voorvallen van nierinsufficiëntie ^e		
Aantal proefpersonen met voorval (aantal voorvallen)	5 (11)	2 (5)
Op model gebaseerd jaarlijks voorvalpercentage, ^b LSM (SE)	0,17 (0,090)	0,08 (0,052)

	ADZYNMA N = 45	Therapieën op basis van plasma N = 46
Voorvallen van buikpijn		
Aantal proefpersonen met voorval (aantal voorvallen)	2 (4)	6 (8)
Op model gebaseerd jaarlijks voorvalpercentage, ^b LSM (SE)	0,09 (0,055)	0,17 (0,086)

LSM = kleinste-kwadraten-gemiddelde; SE = standaardfout; TTP = trombotische trombocytopenische purpura.

^a Daling in de trombocytentelling $\geq 25\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde of een trombocytentelling van $< 150 \times 10^9/l$.

^b Van een negatief-binomiaal *mixed effect*-model.

^c Verhoging van LDH $> 1,5 \times$ uitgangswaarde of $> 1,5 \times$ ULN.

^d Zenuwstelselaandoeningen (bijv. hoofdpijn, verwarring, geheugenproblemen, prikkelbaarheid, paresthesie, dysartrie, dysfonie, visuele stoornissen, focale of gegeneraliseerde motorische symptomen, waaronder convulsies).

^e Een verhoging van creatinine in serum $> 1,5 \times$ uitgangswaarde.

Over het geheel waren de werkzaamheidsresultaten van ADZYNMA constant tijdens het hele onderzoek, inclusief periode 3, en in alle leeftijdsgroepen.

On-demand enzymvervangingstherapie voor acute TTP-episodes

De werkzaamheid van de *on-demand* enzymvervangingstherapie voor acute TTP-episodes werd beoordeeld op basis van het percentage acute TTP-voorvallen dat reageerde op ADZYNMA in zowel de profylactische als de *on-demand* cohorten voor de hele duur van het onderzoek.

Een acuut TTP-voorval dat reageerde op ADZYNMA werd gedefinieerd als een opgelost TTP-voorval wanneer de trombocytentelling $\geq 150 \times 10^9/l$ was of de trombocytentelling binnen 25% van de uitgangswaarde was, afhankelijk van wat zich het eerste voordeed, en LDH $\leq 1,5 \times$ uitgangswaarde of $\leq 1,5 \times$ ULN, zonder dat het gebruik van een ander middel met ADAMTS13 nodig was.

Het *on-demand* cohort bestond uit 5 volwassen patiënten (≥ 18 jaar) en 1 pediatrie patiënt (< 6 jaar). Patiënten die waren ingeschreven in dit cohort, hadden in totaal 7 acute TTP-voorvallen. Van deze 6 patiënten waren 2 patiënten gerandomiseerd naar *on-demand* behandeling met ADZYNMA en waren 4 patiënten gerandomiseerd naar therapieën op basis van plasma. Alle 7 acute TTP-voorvallen losten zich binnen 5 dagen op na behandeling met ADZYNMA of therapieën op basis van plasma.

De meeste patiënten (66,7%) waren man, wit (50%) met een mediane (min, max) leeftijd van 20 (5, 36) jaar, een gemiddeld (SD) gewicht van 56,4 (18,6) kg en een mediaan (min, max) gewicht van 64,3 (23,0; 74,0) kg.

Studie 3002 (vervolgonderzoek)

Patiënten die het fase 3-onderzoek (studie 281102) hadden afgerond, kwamen in aanmerking om deel te nemen aan een langetermijnvervolgonderzoek (studie 3002). Het profylactische cohort omvatte 65 patiënten van wie er 40 afkomstig waren uit studie 281102 en 25 patiënten die therapie-naïef waren. Van de 40 patiënten uit studie 281102 waren er 7 (17,5%) ≥ 12 tot 18 jaar en 33 (82,5%) waren ≥ 18 jaar. Van de 25 therapie-naïeve patiënten waren er 3 (12%) < 6 jaar, 3 (12%) waren ≥ 6 tot 12 jaar, 3 (12%) waren ≥ 12 tot 18 jaar en 16 (64%) waren ≥ 18 jaar. In het *on-demand* cohort was 1 patiënt ≥ 6 tot 12 jaar. Alle patiënten werden behandeld met ADZYNMA. De gemiddelde en maximale profylactische behandelduur was respectievelijk 0,98 jaar en 2,17 jaar. De incidentiepercentages van acute en subacute TTP-voorvallen en TTP-verschijnselen kwamen overeen met de resultaten van studie 281102.

Pediatrische patiënten

Over het geheel genomen was de werkzaamheid bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met de werkzaamheid zoals waargenomen bij volwassenen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ADZYNMA in een of meerdere subgroepen van pediatriche patiënten met congenitale trombotische trombocytopenische purpura (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Uitzonderlijke voorwaarden

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'.

Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiegeneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetisch profiel van ADZYNMA werd bepaald op basis van data-analyse van ADAMTS13-activiteit in het klinisch onderzoek.

Na het intraveneus toedienen van een enkele dosis ADZYNMA van 5 IE/kg, 20 IE/kg en 40 IE/kg aan volwassenen en adolescenten werden dosisgerelateerde toenames van individuele ADAMTS13-activiteit waargenomen en deze bereikten ongeveer 1 uur na toediening, of eerder, een maximum. Bij een klinische dosis van 40 IE/kg waren de gemiddelde (SD) halfwaardetijd en gemiddelde verblijftijd (*mean residence time*, MRT) bij volwassenen en adolescenten respectievelijk 47,8 (13,7) uur en 63,8 (16,0) uur.

De farmacokinetische populatieparameters van ADAMTS13-activiteit na intraveneuze toediening van 40 IE/kg ADZYNMA bij volwassenen, adolescenten en jongere kinderen worden weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Farmacokinetische parameters van ADAMTS13-activiteit na intraveneuze toediening van ADZYNMA aan cTTP-patiënten

Parameter (eenheid)	Gemiddelde (SD) min; max (N = 83)
C_{\max} (IE/ml)	1,13 (0,29) 0,72; 2,29
AUC (IE*u/ml)	72,8 (37,4) 38,7; 274
Duur ADAMTS13-activiteit hoger dan 10% (dagen)	8,85 (2,45) 4,51; 14,0

AUC = oppervlakte onder de ADAMTS13-activiteit-tijdcurve; C_{\max} = maximale ADAMTS13-activiteit.

NB: 1 IE/ml ADAMTS13-activiteit komt overeen met 100% gemiddelde normale activiteit.

Intraveneuze toediening van ADZYNMA met 40 IE/kg leidde tot een ongeveer 5 maal hogere blootstelling aan ADAMTS13-activiteit (C_{\max} , AUC en duur ADAMTS13-activiteit hoger dan 10%) en een lagere variabiliteit in vergelijking met therapieën op basis van plasma.

Speciale patiëntengroepen

Leeftijd, geslacht, ras en andere intrinsieke factoren

Naast een doseringsschema op basis van lichaamsgewicht zijn er geen andere intrinsieke factoren zoals leeftijd, geslacht, ras, geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) bij aanvang en bilirubine bij aanvang gevonden als covariabelen die invloed hadden op de farmacokinetiek van ADAMTS13.

Farmacokinetische kenmerken van ADAMTS13-activiteit (*mean residence time* [MRT], distributievolume in *steady-state* [V_{ss}] en klaring [CL]) waren vergelijkbaar in de verschillende leeftijdsgroepen van patiënten met cTTP. Toediening van ADZYNMA op basis van lichaamsgewicht geeft vergelijkbare farmacokinetische parameters van ADAMTS13-activiteit (C_{\max} en gemiddelde ADAMTS13-activiteit [$C_{\text{gemiddeld}}$]) in de verschillende leeftijdsgroepen, inclusief pediatrische patiënten < 12 jaar.

Bij zuigelingen met een lichaamsgewicht van < 10 kg werd de mediane duur van meer dan 10% ADAMTS13-activiteit korter geschat (ongeveer 5-6 dagen) wanneer vergeleken met volwassenen (ongeveer 10 dagen).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige dosering, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit, lokale tolerantie en immunogeniciteit. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar het mutageen en carcinogeen potentieel van rADAMTS13.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Natriumchloride
Calciumchloridedihydraat
L-histidine
Mannitol
Sucrose
Polysorbaat 80 (E433)

Oplosmiddel

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar

Na reconstitutie

Chemische en fysieke stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 6 uur bij 25 °C.

Vanuit een microbiologisch oogpunt dient het product direct gebruikt te worden, tenzij de wijze van opening/reconstitutie/verdunding de risico's van microbiologische verontreiniging uitsluit. Indien het product niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

ADZYNMA mag in gelyofiliseerde vorm bij kamertemperatuur tot maximaal 30 °C worden bewaard gedurende een periode van maximaal 6 maanden, maar niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum.

Zet ADZYNMA niet terug in de koelkast nadat het is bewaard bij kamertemperatuur.

Noteer de datum waarop ADZYNMA uit de koelkast is gehaald op de verpakking.

Na reconstitutie

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

ADZYNMA 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke verpakking bevat:

- poeder in een injectieflacon (type I-glas), met een stop van butylrubber
- 5 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type I-glas), met een stop van butylrubber
- één hulpmiddel voor reconstitutie (BAXJECT II Hi-Flow)
- één wegwerpspuit van 10 ml
- één infusieset van 25 gauge
- twee alcoholdoekjes

ADZYNMA 1.500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke verpakking bevat:

- poeder in een injectieflacon (type I-glas), met een stop van butylrubber
- 5 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type I-glas), met een stop van butylrubber
- één hulpmiddel voor reconstitutie (BAXJECT II Hi-Flow)
- één wegwerpspuit van 20 ml
- één infusieset van 25 gauge
- twee alcoholdoekjes

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

ADZYNMA moet intraveneus worden toegediend na reconstitutie van het poeder met het meegeleverde water voor injecties.

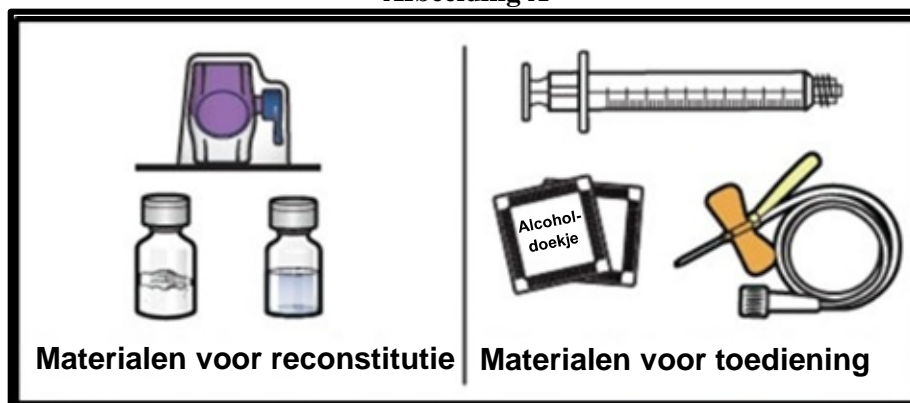
Algemene instructies

- Bereken de toe te dienen dosis en het volume op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt.
- Gebruik tijdens de hele procedure aseptische technieken.
- Controleer voorafgaand aan gebruik de uiterste houdbaarheidsdatum van het product.
- Gebruik ADZYNMA niet als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken.
- Als de patiënt meer dan één injectieflacon ADZYNMA per injectie nodig heeft, reconstitueer dan elke injectieflacon volgens de instructie die vermeld wordt onder 'Reconstitutie'. Let op: het BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel is uitsluitend bestemd voor gebruik met één enkele injectieflacon ADZYNMA en water voor injecties. Voor reconstitutie en het opzuigen van een tweede injectieflacon in de spuit is daarom een tweede BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel nodig.
- Parenterale geneesmiddelen moeten voorafgaand aan toediening visueel gecontroleerd worden op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring, wanneer de oplossing en verpakking dit mogelijk maken. De gereconstitueerde ADZYNMA-oplossing moet er helder en kleurloos uitzien.
- Niet toedienen als deeltjes of verkleuring worden gezien.
- ADZYNMA toedienen binnen 3 uur na reconstitutie wanneer de oplossing wordt bewaard bij kamertemperatuur.
- ADZYNMA niet toedienen via dezelfde slang of verpakking op hetzelfde moment als andere geneesmiddelen voor infusie.

Reconstitutie

1. Zorg voor een schoon, vlak oppervlak en verzamel alle materialen die u nodig heeft voor de reconstitutie en toediening (**afbeelding A**).

Afbeelding A



2. Laat de injectieflacons met ADZYNMA en oplosmiddel vóór gebruik op kamertemperatuur komen.
3. Was en droog uw handen grondig.

4. Verwijder de plastic doppen van de injectieflacons met ADZYNMA en oplosmiddel en zet de injectieflacons op een vlak oppervlak (**afbeelding B**).

Afbeelding B



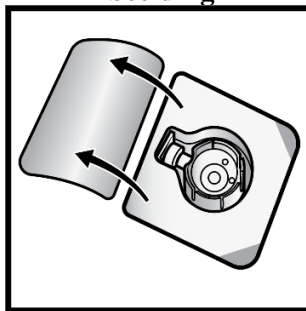
5. Veeg de rubberen stoppen af met een alcoholdoekje en laat deze vóór gebruik drogen (**afbeelding C**).

Afbeelding C

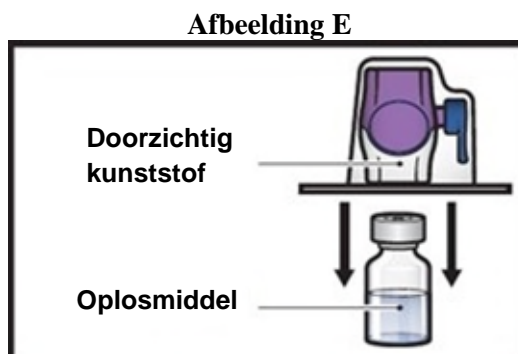


6. Open de verpakking van het BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel door de beschermfolie los te trekken zonder de binnenkant aan te raken (**afbeelding D**).
- Haal het BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel **niet** uit de verpakking.
 - Raak de **doorzichtige kunststof punt niet** aan.

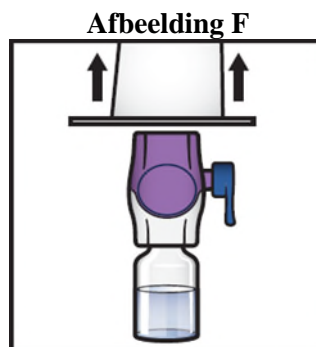
Afbeelding D



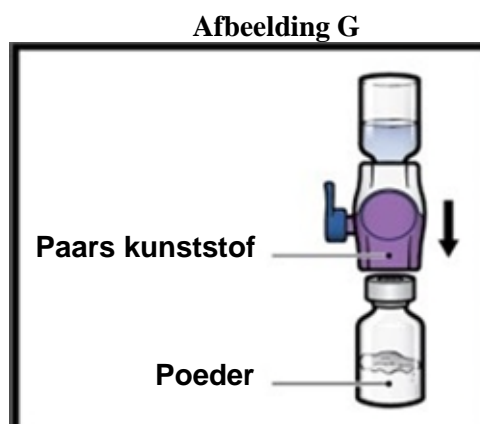
7. Draai de verpakking met het BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel ondersteboven en plaats deze over de bovenkant van de injectieflacon met oplosmiddel. Druk recht naar beneden totdat de **doorzichtige, kunststof punt** door de stop van de **injectieflacon met oplosmiddel** heen prikt (**afbeelding E**).



8. Pak de verpakking van het BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel bij de rand vast en trek de verpakking van het hulpmiddel af (**afbeelding F**).
- Verwijder de **blauwe dop niet** van het BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel.
 - Raak de blootliggende **paarse kunststof punt niet** aan.



9. **Draai het systeem om** zodat de **injectieflacon met oplosmiddel** zich nu bovenop bevindt. Druk het BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel recht naar beneden totdat de **paarse kunststof punt** door de stop van de **injectieflacon met ADZYNMA-poeder** heen prikt (**afbeelding G**). Door het vacuüm wordt het oplosmiddel in de **injectieflacon met ADZYNMA-poeder** gezogen.
- U kunt enkele luchtballen of schuim zien – dit is normaal en zal snel verdwijnen.



10. Zwenk de verbonden injectieflacons **voorzichtig** en in een doorgaande beweging rond totdat het poeder volledig is opgelost (**afbeelding H**).
- De injectieflacon **niet schudden**.

Afbeelding H

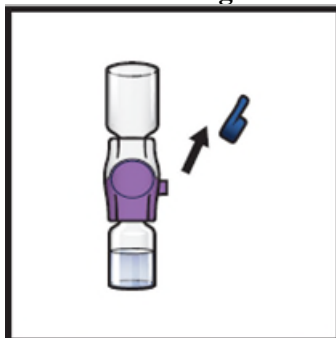


11. Controleer vóór toediening de gereconstitueerde oplossing visueel op de aanwezigheid van deeltjes.
- Gebruik het product **niet** als deeltjes of verkleuring worden gezien.
12. Als voor de dosis meer dan één injectieflacon ADZYNMA nodig is, moet elke injectieflacon worden gereconstitueerd volgens bovenstaande stappen.
- **Voor de reconstitutie van elke injectieflacon ADZYNMA en oplosmiddel een ander BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel gebruiken.**

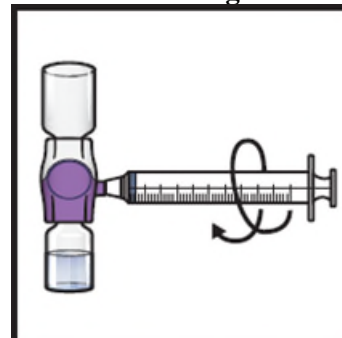
Instructies voor toediening

13. Haal de **blauwe dop** van het BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel (**afbeelding I**). Bevestig een luerlocksprit (**afbeelding J**).
- Injecteer **geen** lucht in het systeem.

Afbeelding I

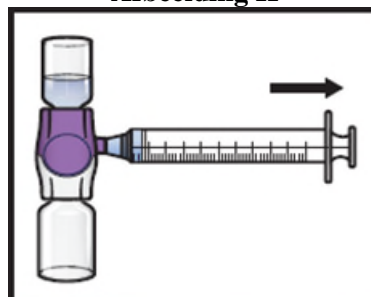


Afbeelding J



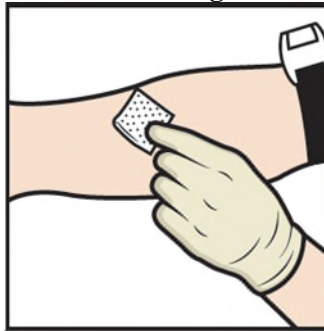
14. **Draai het systeem ondersteboven** (de injectieflacon met ADZYNMA bevindt zich nu bovenop). Trek de **gereconstitueerde oplossing** op in de spuit door de plunjer langzaam naar buiten te trekken (**afbeelding K**).

Afbeelding K



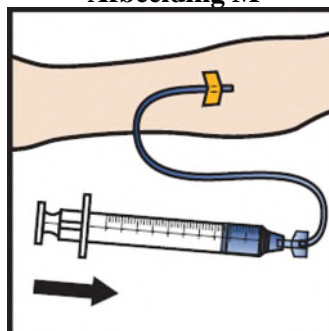
15. Als een patiënt meer dan één injectieflacon ADZYNMA nodig heeft, kan de inhoud van meerdere injectieflacons worden opgetrokken in dezelfde spuit. Herhaal dit proces voor alle gereconstitueerde injectieflacons ADZYNMA totdat het totale volume dat moet worden toegediend, is bereikt.
16. Koppel de spuit los en bevestig een geschikte injectienaald of een infusieset.
17. Richt de spuit met de punt omhoog en verwijder luchtballen door zachtjes met uw vinger tegen de spuit te tikken en langzaam en voorzichtig de lucht uit de spuit en naald te duwen.
18. Breng een tourniquet aan en reinig de gekozen injectieplaats met een alcoholdoekje (**afbeelding L**).

Afbeelding L



19. Breng de naald in de ader in en verwijder de tourniquet.
20. Infuseer de gereconstitueerde ADZYNMA **langzaam**, met een snelheid van **2 tot 4 ml per minuut (afbeelding M)**.
 - Voor het regelen van de toedieningssnelheid mag een injectiepomp worden gebruikt.

Afbeelding M



21. Haal de naald uit de ader en pas enkele minuten druk toe op de injectieplaats.
 - Doe de dop **niet** terug op de naald.
22. Doe de naald, spuit en lege injectieflacons in een prikbestendige naaldencontainer.
 - Gooi spuiten en naalden **niet** weg bij het huishoudelijk afval.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1837/001

EU/1/24/1837/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA
TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER
UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET
WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wenen, Oostenrijk

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan het gebruik van ADZYNMA bij thuistoediening/zelftoediening moet de vergunninghouder de inhoud en de vorm van de voorlichtingsmaterialen voor het gebruik van ADZYNMA bij thuistoediening/zelftoediening, inclusief communicatiemedia, verspreidingsvormen en alle andere aspecten van het programma overeenkomen met de nationale bevoegde instantie.

De voorlichtingsmaterialen voor het gebruik zijn gericht op het geven van een leidraad voor het omgaan met risico's van overgevoeligheid bij thuistoediening/zelftoediening.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in alle lidstaten waar ADZYNMA op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting ADZYNMA zullen voorschrijven en alle patiënten/verzorgers die naar verwachting ADZYNMA zullen gebruiken toegang hebben tot/worden voorzien van het volgende voorlichtingsmateriaal:

- Voorlichtingsmateriaal voor de arts
- Informatiepakket voor de patiënt

Voorlichtingsmateriaal voor de arts:

- De Samenvatting van de productkenmerken
- De richtlijn voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg betreffende overgevoeligheid bij thuistoediening/zelftoediening voor ADZYNMA
- Waarschuwingskaart voor de patiënt/verzorger betreffende overgevoeligheid bij thuistoediening/zelftoediening voor ADZYNMA
- **Richtlijn voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**
 - De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg krijgt informatie over het risico op overgevoeligheid dat gepaard gaat met ADZYNMA
 - De waarschijnlijkheid van overgevoeligheid moet worden meegenomen in de beoordeling van geschiktheid voor thuistoediening/zelftoediening
 - De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet met de patiënt communiceren over de tekenen en symptomen van overgevoeligheid en adviseren welke acties de patiënt moet ondernemen als overgevoeligheid optreedt
 - De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg krijgt de belangrijkste punten voor het gesprek met de patiënten over risico's en over het gebruik van de Waarschuwingskaart voor de patiënt/verzorgers
- **Waarschuwingskaart voor de patiënt/verzorger:**
 - Tijdens het gebruik van ADZYNMA kunnen overgevoeligheidsreacties optreden
 - Informatie over tekenen en symptomen van overgevoeligheidsreacties en wanneer hulp moet worden ingeroepen van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg
 - Inzicht in acties (bijv. onmiddellijk medische hulp inroepen) die moeten worden ondernomen bij tekenen en symptomen
 - Contactgegevens van de voorschrijver van ADZYNMA

Het informatiepakket voor de patiënt:

- Bijsluiter

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van rADAMTS13 op de lange termijn verder te beoordelen bij patiënten met congenitale trombotische trombocytopenische purpura (cTTP), zal de vergunninghouder de resultaten indienen van studie 281102, een prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, multicenter fase 3-onderzoek.	december 2024
Om de werkzaamheid en veiligheid van rADAMTS13 op de lange termijn verder te beoordelen bij patiënten met cTTP, zal de vergunninghouder de eindresultaten indienen van studie TAK-755-3002, een prospectief, open-label, multicenter fase 3b-onderzoek met één behandelgroep.	september 2027
Om de veiligheidsrisico's van rADAMTS13 bij patiënten met cTTP verder te beoordelen, zal de vergunninghouder: <ul style="list-style-type: none"> • een studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (<i>post-authorisation safety study</i>, PASS) bij patiënten die rADAMTS13 krijgen volgens een overeengekomen protocol uitvoeren; en <ul style="list-style-type: none"> • de eindresultaten van het onderzoek indienen 	Eindrapport onderzoek: december 2030
Om toereikende monitoring van de veiligheid en werkzaamheid van rADAMTS13 bij de behandeling van patiënten met cTTP te garanderen, zal de vergunninghouder jaarlijkse updates geven over alle nieuwe informatie betreffende de veiligheid en werkzaamheid van rADAMTS13.	Jaarlijks met de jaarlijkse herbeoordeling

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (500 IE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADZYNMA 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
rADAMTS13

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke injectieflacon bevat 500 IE rADAMTS13, ongeveer 100 IE/ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, calciumchloridedihydraat, L-histidine, mannitol, sucrose, polysorbaat 80 (E433) en water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 1 injectieflacon met oplosmiddel (5 ml), 1 BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel, 1 wegwerpspuit van 10 ml, 1 infusieset (25 gauge), 2 alcoholdoekjes

Materialen voor reconstitutie



(1) injectieflacon met ADZYNMA 500 IE voor eenmalig gebruik



(1) injectieflacon met 5 ml oplosmiddel voor ADZYNMA

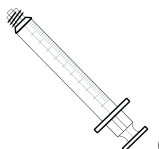


(1) BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel

Materialen voor toediening



(2) alcoholdoekjes



(1) spuit 10 ml



(1) infusieset 25 gauge

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Intraveneus gebruik na reconstitutie.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan bij kamertemperatuur (tot 30 °C) worden bewaard voor een periode tot 6 maanden, maar niet na de vervaldatum.

Datum uit de koelkast gehaald: _____

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wenen
Oostenrijk

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1837/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADZYNMA 500 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

ADZYNMA 500 IE poeder voor oplossing voor injectie
rADAMTS13
IV-gebruik na reconstitutie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (1.500 IE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADZYNMA 1.500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
rADAMTS13

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke injectieflacon bevat 1.500 IE rADAMTS13, ongeveer 300 IE/ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, calciumchloridedihydraat, L-histidine, mannitol, sucrose, polysorbaat 80 (E433) en water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Inhoud: 1 injectieflacon met poeder, 1 injectieflacon met oplosmiddel (5 ml), 1 BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel, 1 wegwerpspuit van 20 ml, 1 infusieset (25 gauge), 2 alcoholdoekjes

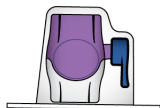
Materialen voor reconstitutie



(1) injectieflacon met ADZYNMA 1.500 IE voor eenmalig gebruik



(1) injectieflacon met 5 ml oplosmiddel voor ADZYNMA

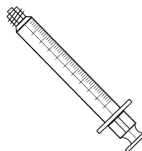


(1) BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel

Materialen voor toediening



(2) alcoholdoekjes



(1) spuit 20 ml



(1) infusieset 25 gauge

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Intraveneus gebruik na reconstitutie.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Kan bij kamertemperatuur (tot 30 °C) worden bewaard voor een periode tot 6 maanden, maar niet na de vervaldatum.

Datum uit de koelkast gehaald: _____

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wenen
Oostenrijk

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1837/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ADZYNMA 1.500 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

ADZYNMA 1.500 IE poeder voor oplossing voor injectie
rADAMTS13
IV-gebruik na reconstitutie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON OPLOSMIDDEL (5 ml)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Oplosmiddel voor ADZYNMA

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ADZYNMA 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie ADZYNMA 1.500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie rADAMTS13

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ADZYNMA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Gebruiksaanwijzing

1. Wat is ADZYNMA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ADZYNMA bevat de werkzame stof rADAMTS13, wat een door de mens gemaakte kopie van het natuurlijke enzym (eiwit) ADAMTS13 is. Dit enzym ontbreekt bij mensen met congenitale trombotische trombocytopenische purpura (cTTP).

Congenitale (aangeboren) TTP is een zeer zeldzame erfelijke bloedziekte waarbij bloedstolsels worden gevormd in kleine bloedvaten in het hele lichaam. Deze stolsels kunnen de aanvoer van bloed en zuurstof naar de organen van het lichaam blokkeren. Hierdoor zijn er minder bloedplaatjes in het bloed dan normaal. Bloedplaatjes zijn de cellen in uw bloed die ervoor zorgen dat uw bloed gaat stollen als u bloedt.

Congenitale (aangeboren) TTP wordt veroorzaakt door een gebrek aan het ADAMTS13-enzym in het bloed. ADAMTS13 helpt om bloedstolsels te voorkomen door grote moleculen af te breken die von Willebrandfactor (vWF) worden genoemd. Wanneer vWF-moleculen te groot zijn, kunnen ze gevaarlijke bloedstolsels veroorzaken. ADZYNMA wordt gebruikt om het gehalte van het ontbrekende ADAMTS13 aan te vullen. Dit helpt om deze grotere moleculen op te breken in kleinere, waardoor de kans kleiner wordt dat zich bloedstolsels vormen. Het voorkomt mogelijk ook dat patiënten met cTTP minder bloedplaatjes hebben.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U heeft een ernstige of mogelijk levensbedreigende allergische reactie gehad op een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Allergische reacties

Er is een risico dat u een allergie-achtige overgevoeligheidsreactie krijgt op ADZYNMA. Uw arts moet u vertellen over de vroege tekenen van een ernstige allergische reactie, zoals:

- een snelle hartslag
- een beklemmend gevoel op de borst
- piepende ademhaling en/of plotseling moeilijk kunnen ademen
- lage bloeddruk
- galbulten, huiduitslag en jeukende huid
- loopneus of verstopte neus
- rode ogen
- niezen
- snelle zwelling onder de huid in gebieden als uw gezicht, keel, armen en benen
- vermoeidheid
- misselijkheid
- braken
- sensaties als doof gevoel, tintelen, gevoel van speldenprikken of dat uw arm of been slaapt
- onrust
- anafylaxie (ernstige allergische reactie die kan leiden tot moeite met slikken en/of ademen, rood of gezwollen gezicht en/of handen).

Als een van deze symptomen optreedt, zal uw arts beslissen of uw behandeling met ADZYNMA moet worden stopgezet en uw arts zal u passende geneesmiddelen geven om de allergische reactie te behandelen. Als u ernstige symptomen heeft, zoals moeite met ademen en duizeligheid, moet u onmiddellijk spoedeisende hulp inroepen.

Remmers

Neutraliserende antistoffen (remmers genoemd) kunnen zich ontwikkelen bij sommige patiënten die dit geneesmiddel krijgen. Deze remmers kunnen er mogelijk voor zorgen dat de behandeling niet meer goed werkt. Vertel het uw arts als u denkt dat uw geneesmiddel niet werkt voor u.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ADZYNMA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit middel mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij uw arts dit specifiek aanraadt. U en uw arts moeten besluiten of u ADZYNMA kunt gebruiken als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan een kleine invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als u dit middel gebruikt, kunt u duizelig en slaperig worden.

Register bijhouden

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het geneesmiddel goed geregistreerd worden.

ADZYNMA bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

ADZYNMA bevat polysorbaat 80

Dit middel bevat 2,7 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon met ADZYNMA 500 IE of 1.500 IE. Dit komt overeen met maximaal 0,216 mg/kg. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

U krijgt behandeling met ADZYNMA onder toezicht van een arts die ervaren is in de zorg voor patiënten met een bloedziekte.

Dit middel wordt gegeven via een intraveneuze injectie (in een ader). Het wordt aan uw arts geleverd als een poeder dat wordt opgelost (gereconstitueerd) met het meegeleverde oplosmiddel (een vloeistof dat het poeder kan oplossen) voordat het wordt toegediend.

De dosis wordt berekend op basis van uw lichaamsgewicht.

Het geneesmiddel thuis toedienen

Als u uw injecties goed verdraagt, kan uw arts beslissen dat u ADZYNMA bij u thuis mag gebruiken. Als u ADZYNMA zelf kunt injecteren (of als een verzorger het aan u geeft) nadat u of uw verzorger daarvoor een passende training heeft ontvangen van de behandelend arts en/of verpleegkundige, zal uw arts blijven controleren hoe u op de behandeling reageert. Als u last krijgt van bijwerkingen wanneer u het geneesmiddel thuis gebruikt, moet u direct stoppen met de injectie en hulp inroepen van een zorgverlener.

Aanbevolen dosering

Preventieve enzymvervangings therapie

De gebruikelijke dosis is 40 IE per kg lichaamsgewicht, éénmaal per twee weken gegeven. Uw arts kan de frequentie veranderen naar éénmaal per week als ADZYNMA éénmaal per twee weken niet werkt voor u.

Acute enzymvervangings therapie voor plotselinge aanvallen van TTP

Als u een aanval van trombotische trombocytopenische purpura (TTP) krijgt, is de aanbevolen dosis ADZYNMA als volgt:

- 40 IE/kg lichaamsgewicht op dag 1.
- 20 IE/kg lichaamsgewicht op dag 2.
- 15 IE/kg lichaamsgewicht vanaf dag 3, éénmaal per dag tot twee dagen nadat de plotselinge TTP-aanval is verdwenen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel van dit geneesmiddel gebruikt, kan dat leiden tot een bloeding.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een injectie met ADZYNMA heeft overgeslagen, vertel dat dan zo snel mogelijk aan uw arts. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Neem contact op met uw arts als u wilt stoppen met de behandeling met ADZYNMA. De symptomen van uw ziekte kunnen erger worden als u stopt met de behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met het gebruik van ADZYNMA:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Infectie van neus en keel
- hoofdpijn
- duizelig voelen
- een aanval van hoofdpijn (migraine)
- diarree
- misselijkheid

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoog aantal bloedplaatjes in het bloed (trombocytose)
- slaperig voelen
- verstopping (obstipatie)
- opgeblazen gevoel
- zwakte
- het heet hebben
- abnormale ADAMTS13-activiteit

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacons

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De ongeopende flacons met ADZYNMA-poeder kunnen op kamertemperatuur worden bewaard (beneden 30 °C) gedurende maximaal 6 maanden, maar niet langer dan de uiterste houdbaarheidsdatum. Zet ADZYNMA niet terug in de koelkast nadat het is bewaard op kamertemperatuur. Noteer de datum waarop ADZYNMA uit de koelkast is gehaald op de verpakking.

Na reconstitutie

Voer al het ongebruikte gereconstitueerde (opgeloste) product af na 3 uur.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het niet helder en kleurloos is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel, rADAMTS13, is een gezuiverde humane recombinant “A disintegrine en metalloproteïnase met trombospontine motieven, lid 13”.
- Elke injectieflacon met poeder bevat 500 of 1.500 IE rADAMTS13 nominale activiteit.
- De injectieflacon met oplosmiddel bevat 5 ml water voor injecties.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, calciumchloridedihydraat, L-histidine, mannitol, sucrose en polysorbaat 80 (E433). Zie rubriek 2 ‘ADZYNMA bevat natrium’ en ‘ADZYNMA bevat polysorbaat 80’.

Hoe ziet ADZYNMA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ADZYNMA wordt geleverd als een poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie. Het poeder is een wit, gevriesdroogd poeder. Het oplosmiddel is helder en kleurloos.

Elke verpakking bevat één injectieflacon met poeder, één injectieflacon met oplosmiddel, één hulpmiddel voor reconstitutie (BAXJECT II Hi-Flow), één wegwerpspuit, één infusieset en twee alcoholdoekjes.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wenen
Oostenrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

7. Gebruiksaanwijzing

Deze gebruiksaanwijzing bevat informatie over het reconstitueren (oplossen) en infuseren van ADZYNMA.

Deze gebruiksaanwijzing is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en voor patiënten/verzorgers die ADZYNMA thuis zullen toedienen nadat ze daarvoor goed getraind zijn door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Behandeling met ADZYNMA moet worden voorgeschreven door en plaatsvinden onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaren is in de zorg voor patiënten met een bloedziekte.

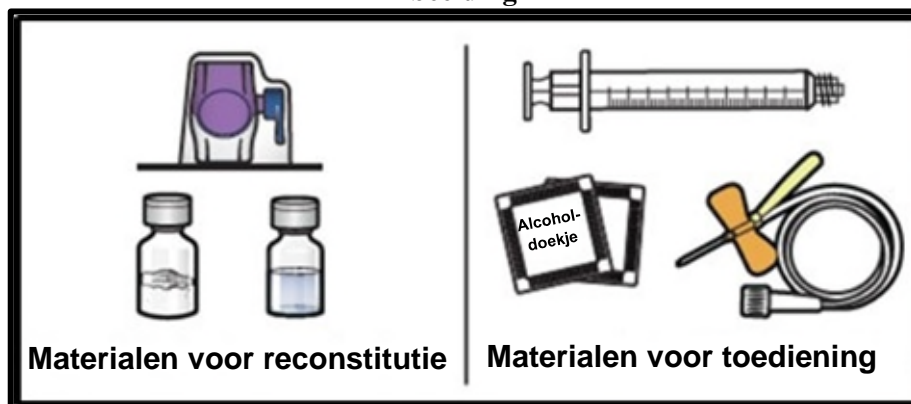
Belangrijk:

- **Uitsluitend voor intraveneus gebruik na reconstitutie.**
- Gebruik tijdens de hele procedure aseptische technieken.
- Controleer voorafgaand aan gebruik de uiterste houdbaarheidsdatum van het product.
- Gebruik ADZYNMA **niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken.
- Als de patiënt meer dan één injectieflacon ADZYNMA per injectie nodig heeft, reconstitueer elke injectieflacon dan volgens de instructie die vermeld wordt onder 'Reconstitutie'.
- Controleer de gereconstitueerde ADZYNMA-oplossing op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring vóór toediening. De oplossing moet er helder en kleurloos uitzien.
- Het product **niet** toedienen als deeltjes of verkleuring worden gezien.
- ADZYNMA **binnen 3 uur** na reconstitutie toedienen wanneer de oplossing wordt bewaard bij kamertemperatuur.
- ADZYNMA **niet** toedienen via dezelfde slang of verpakking op hetzelfde moment als andere geneesmiddelen voor infusie.

Reconstitutie

1. Zorg voor een schoon, vlak oppervlak en verzamel alle materialen die u nodig heeft voor de reconstitutie en toediening (**afbeelding A**).

Afbeelding A



2. Laat de injectieflacons met ADZYNMA en oplosmiddel vóór gebruik op kamertemperatuur komen.
3. Was en droog uw handen grondig.
4. Verwijder de plastic doppen van de injectieflacons met ADZYNMA en oplosmiddel en zet de injectieflacons op een vlak oppervlak (**afbeelding B**).

Afbeelding B



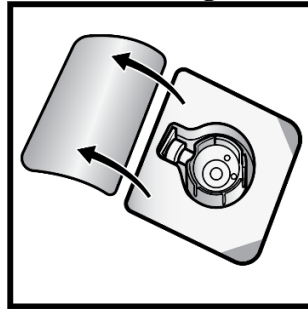
5. Veeg de rubberen stoppen af met een alcoholdoekje en laat deze vóór gebruik drogen (**afbeelding C**).

Afbeelding C



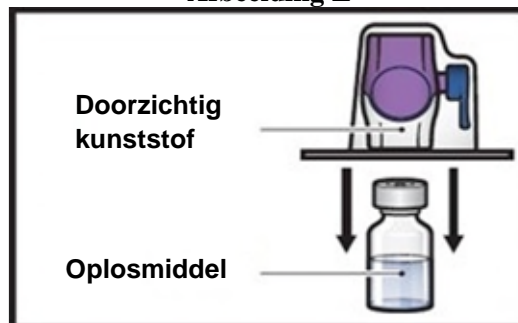
6. Open de verpakking van het BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel door de beschermfolie los te trekken zonder de binnenkant aan te raken (**afbeelding D**).
- Haal het BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel **niet** uit de verpakking.
 - Raak de **doorzichtige kunststof punt** niet aan.

Afbeelding D



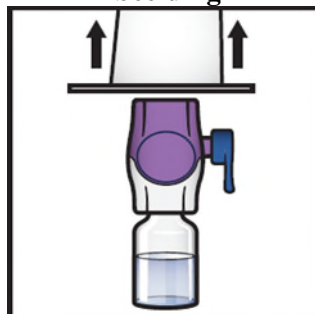
7. Draai de verpakking met het BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel ondersteboven en plaats deze over de bovenkant van de injectieflacon met oplosmiddel. Druk recht naar beneden totdat de **doorzichtige, kunststof punt** door de stop van de **injectieflacon met oplosmiddel** heen prikt (**afbeelding E**).

Afbeelding E



8. Pak de verpakking van het BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel bij de rand vast en trek de verpakking van het hulpmiddel af (**afbeelding F**).
- Verwijder de **blauwe dop niet** van het BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel.
 - Raak de blootliggende **paarse kunststof punt** niet aan.

Afbeelding F

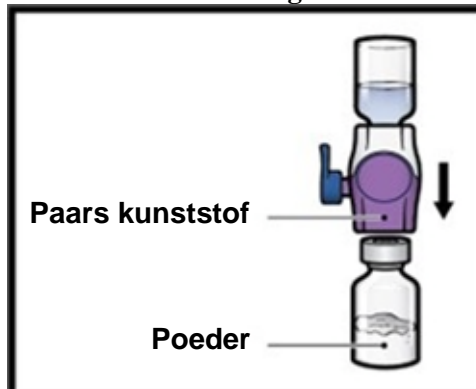


9. **Draai het systeem om** zodat de **injectieflacon met oplosmiddel** zich nu bovenop bevindt. Druk het BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel recht naar beneden totdat de **paarse kunststof punt**

door de stop van de **injectieflacon met ADZYNMA-poeder** heen prikt (**afbeelding G**). Door het vacuüm wordt het oplosmiddel in de **injectieflacon met ADZYNMA-poeder** gezogen.

- U kunt enkele luchtbelletjes of schuim zien – dit is normaal en zal snel verdwijnen.

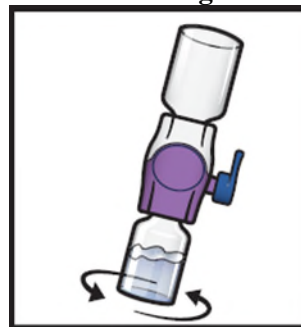
Afbeelding G



10. Zwenk de verbonden injectieflacons **voorzichtig** en in een doorgaande beweging rond totdat het poeder volledig is opgelost (**afbeelding H**).

- De injectieflacon **niet schudden**.

Afbeelding H

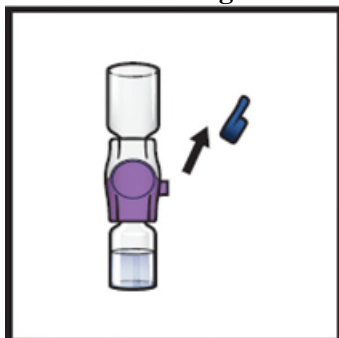


11. Controleer vóór toediening de gereconstitueerde oplossing visueel op de aanwezigheid van deeltjes.
- Gebruik het product **niet** als deeltjes of verkleuring worden gezien.
12. Als voor de dosis meer dan één injectieflacon ADZYNMA nodig is, moet elke injectieflacon worden gereconstitueerd volgens bovenstaande stappen.
- **Gebruik voor de reconstitutie van elke injectieflacon ADZYNMA en oplosmiddel een ander BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel.**

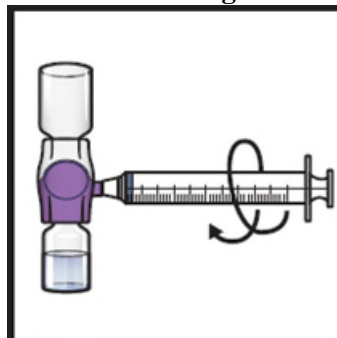
Toediening van ADZYNMA

13. Haal de **blauwe dop** van het BAXJECT II Hi-Flow-hulpmiddel af (**afbeelding I**). Bevestig een luerlocksuit (**afbeelding J**).
- Injecteer **geen** lucht in het systeem.

Afbeelding I

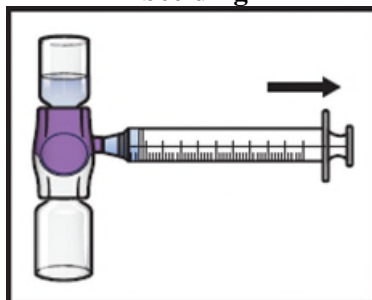


Afbeelding J



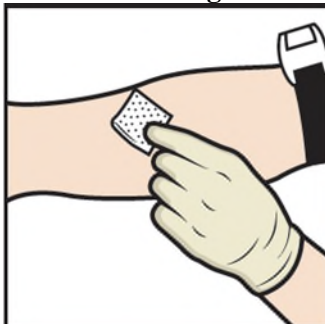
14. **Draai het systeem ondersteboven** (de injectieflacon met ADZYNMA bevindt zich nu bovenop). Trek de **gereconstitueerde oplossing** op in de spuit door de plunjer langzaam naar buiten te trekken (**afbeelding K**).

Afbeelding K



15. Als er meer dan één injectieflacon ADZYNMA nodig is, kan de inhoud van meerdere injectieflacons worden opgetrokken in dezelfde spuit. Herhaal dit proces voor alle gereconstitueerde injectieflacons ADZYNMA totdat het totale volume dat moet worden toegediend, is bereikt.
16. Koppel de spuit los en bevestig een geschikte injectienaald of een infusieset.
17. Richt de spuit met de punt omhoog en verwijder luchtbelllen door zachtjes met uw vinger tegen de spuit te tikken en langzaam en voorzichtig de lucht uit de spuit en naald te duwen.
18. Breng een tourniquet aan en reinig de gekozen injectieplaats met een alcoholdoekje (**afbeelding L**).

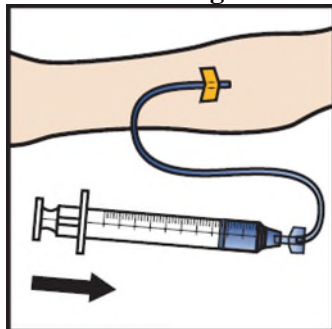
Afbeelding L



19. Breng de naald in de ader in en verwijder de tourniquet.

20. Infuseer de gereconstitueerde ADZYNMA **langzaam**, met een snelheid van **2 tot 4 ml per minuut (afbeelding M)**.
- Voor het regelen van de toedieningssnelheid mag een injectiepomp worden gebruikt.

Afbeelding M



21. Haal de naald uit de ader en pas enkele minuten druk toe op de injectieplaats.
- Doe de dop **niet** terug op de naald.

ADZYNMA bewaren

- Bewaar ADZYNMA in de koelkast (2 °C - 8 °C) of bij kamertemperatuur (beneden 30 °C) gedurende een periode van maximaal 6 maanden.
- Zet ADZYNMA **niet** terug in de koelkast nadat het is bewaard op kamertemperatuur.
- **Noteer** de datum waarop ADZYNMA uit de koelkast is gehaald op de verpakking.
- **Niet** in de vriezer bewaren.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- **Niet** gebruiken na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP.
- Gebruik ADZYNMA **binnen 3 uur** na reconstitutie. Voer al het ongebruikte opgeloste (gereconstitueerde) product af als het niet binnen 3 uur na reconstitutie is gebruikt.

ADZYNMA afvoeren

- Injectieflacons zijn uitsluitend voor **eenmalig gebruik**.
- Gooi gebruikte naalden, spuit en lege injectieflacons weg in een prikbestendige naaldencontainer.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT HET VERLENEN VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN**

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.