

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADZYNMA 500 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADZYNMA 1 500 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

ADZYNMA 500 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med pulver inneholder nominelt 500 internasjonale enheter (IU) rADAMTS13*-aktivitet, målt i form av styrke.

Etter rekonstituering med den medfølgende væsken på 5 ml har oppløsningen en styrke på cirka 100 IU/ml.

ADZYNMA 1 500 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass med pulver inneholder nominelt 1 500 IU rADAMTS13* aktivitet, målt i form av styrke.

Etter rekonstituering med den medfølgende væsken på 5 ml har oppløsningen en styrke på cirka 300 IU/ml.

* ADZYNMA er en rensset bivalent humant rekombinant «A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13» (rADAMTS13) uttrykt i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) ved bruk av rekombinant DNA-teknologi (en blanding av ikke-modifisert rADAMTS13 Q23 og variant rADAMTS13 R23 med en kontrollert andel av de to variantene, omtalt som rADAMTS13).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvitt, frysetørket pulver.

Væsken er klar og fargeløs.

Den rekonstituerte oppløsningen har en pH på 6,7–7,3 og en osmolalitet på minst 240 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

ADZYNMA er en enzymerstatningsterapi (ERT) indisert for behandling av ADAMTS13-mangel hos barn og voksne pasienter med medfødt trombotisk trombocytopenisk purpura (cTTP).

ADZYNMA kan brukes hos alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med ADZYNMA skal innledes under tilsyn av en lege som har erfaring med håndtering av pasienter med hematologiske sykdommer.

Dosering

Profylaktisk enzymerstatningsterapi

- 40 IU/kg kroppsvekt én gang annenhver uke.
- Dosefrekvensen ved profylakse kan justeres til 40 IU/kg kroppsvekt én gang per uke basert på klinisk respons (se pkt. 5.1 og 5.2).

Behovsbasert enzymerstatningsterapi ved akutte TTP-episoder

Ved akutte episoder med trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) er den anbefalte dosen med ADZYNMA for å behandle akutte TTP-episoder som følger:

- 40 IU/kg kroppsvekt på dag 1.
- 20 IU/kg kroppsvekt på dag 2.
- 15 IU/kg kroppsvekt fra og med dag 3 én gang daglig til to dager etter at den akutte hendelsen er løst (se pkt. 5.1).

Spesielle populasjoner

Eldre

Det foreligger begrensede data om bruken av ADZYNMA hos pasienter over 65 år. Basert på resultatene fra den farmakokinetiske analysen i populasjonen kreves det ingen dosejustering for eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Siden rADAMTS13 er et rekombinant protein med høy molekylvekt, skilles det ikke ut renalt, og ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Siden rADAMTS13 er et rekombinant protein med høy molekylvekt, elimineres det via katabolisme (i stedet for hepatisk metabolisme), og ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det anbefalte kroppsvektbaserte doseringsregimet hos barn er det samme som hos voksne. Basert på resultatene fra farmakokinetisk populasjonsanalyse, kan det være mer sannsynlig at spedbarn med kroppsvekt < 10 kg krever justering av doseringsfrekvensen fra annenhver uke til dosering én gang i uken (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Kun til intravenøs bruk etter rekonstituering.

ADZYNMA 500 IU og ADZYNMA 1 500 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning administreres ved en rate på 2–4 ml per minutt.

Hjemmebehandling eller selvadministrering

Hjemme- eller selvadministrasjon under tilsyn av helsepersonell kan vurderes for pasienter som tolererer injeksjonene godt. Avgjørelsen om at en pasient skal gå over til hjemmeadministrasjon eller

selvadministrasjon, bør tas etter evaluering og anbefaling fra behandlende lege. Behandlende lege og/eller sykepleier bør gi pasient og/eller omsorgsgiver relevant opplæring før hjemme- eller selvadministrasjon innledes. Dosen og administrasjonsfrekvensen skal holdes konstant mens du er hjemme, og ikke endres uten å ha konsultert behandlende lege. Hvis pasienten opplever tidlige tegn på overfølsomhet under hjemmeadministrasjon, skal administrasjonsprosessen avsluttes umiddelbart, og egnet behandling bør innledes (se pkt. 4.4). Senere injeksjoner må gis i et klinisk miljø. Behandlingen bør følges tett opp av behandlende lege.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Livstruende overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhetsreaksjoner

Det kan forekomme overfølsomhet av allergisk type, herunder anafylaktiske reaksjoner. Pasientene bør informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert, men ikke begrenset til takykardi, tilsnøring i brystet, hvesing og/eller akutt lungesvikt, hypotensjon, generalisert urtikaria, kløe, rhinokonjunktivitt, angioødem, letargi, kvalme, oppkast, parestesi, rastløshet, og om at slike reaksjoner kan progrediere til anafylaktisk sjokk. Hvis det forekommer tegn og symptomer på alvorlige allergiske reaksjoner, skal administrasjon av dette legemidlet avsluttes umiddelbart, og egnet støttebehandling skal tilbys.

Immunogenitet

Som med alle terapeutiske proteiner er det en risiko for immunogenitet. Pasienter kan utvikle antistoffer mot rADAMTS13 etter behandling med ADZYNMA, som potensielt kan føre til redusert respons på rADAMTS13 (se pkt. 5.1). Hvis det mistenkes slike antistoffer og det er mangel på effekt, skal andre terapeutiske strategier vurderes.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrensede data på bruk av ADZYNMA hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Bruken av ADZYNMA under graviditet kan vurderes først etter at behandlende lege har foretatt en grundig individuell analyse av risiko og nytte før og under behandling.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av rADAMTS13 i morsmelk hos mennesker eller i melk hos dyr, men det er usannsynlig at det skilles ut i morsmelk hos mennesker på grunn av den høye molekylvekten. Tatt i betraktning fordelene av dette legemidlet for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med ADZYNMA skal avsluttes.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data fra mennesker om effektene av rADAMTS13 på fertilitet hos menn og kvinner. Data fra dyr indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på fertilitet hos menn eller kvinner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Apadamtase alfa kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet og søvnløshet kan oppstå etter administrering av ADZYNMA (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene som ble meldt i kliniske studier, var hodepine (31,5 %), diaré (17,8 %), svimmelhet (16,4 %), øvre luftveisinfeksjon (15,1 %), kvalme (13,7 %) og migrene (11 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene er angitt i tabell 1.

Bivirkninger er oppført nedenfor etter MedDRA-organklasser og etter frekvens. Frekvenser er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innen hvert organklasser (SOC) presenteres bivirkningene etter synkende frekvens. Innenfor hver frekvensgruppe presenteres bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger hos pasienter behandlet med ADZYNMA

MedDRA-organklasser (SOC)	Bivirkning etter foretrukket term (PT)	Frekvenskategori etter studiedeltakere
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon	Svært vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytose	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
	Svimmelhet	Svært vanlige
	Migrene	Svært vanlige
	Somnolens	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige
	Kvalme	Svært vanlige
	Forstoppelse	Vanlige
	Abdominal distensjon	Vanlige
	Asteni	Vanlige

MedDRA-organklasser (SOC)	Bivirkning etter foretrukket term (PT)	Frekvenskategori etter studiedeltakere
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Varmefølelse	Vanlige
Undersøkelser	Unormal ADAMTS13-aktivitet	Vanlige

Pediatrisk populasjon

Det foreligger begrenset informasjon fra kontrollerte studier med ADZYNMA hos barn. Sikkerhetsvurderingen hos barn er basert på sikkerhetsdataene fra én klinisk studie i fase 3 som sammenligner ADZYNMA med plasmabaserte behandlinger (ferskfrosset plasma [FFP], gruppert væske/detergent [S/D]-behandlet plasma eller faktor VIII: von Willebrands faktor [FVIII-VWF]-konsentrater, tilordnet av utprøveren) og én studie i fase 3b. Studiene omfattet henholdsvis 20 og 1 barn i alderen 2–17 år i de profylaktiske og behovsbaserte kohortene. Sikkerhetsprofilen hos disse pediatriske pasientene var samlet sett tilsvarende den som ble observert i den voksne populasjonen.

En 36 timer gammel nyfødt ble behandlet med ADZYNMA i et program for bruk med særlig utleveringstillatelse og hadde ingen rapporterte sikkerhets- eller immunogenitetsproblemer etter 2 år med profylaktisk behandling.

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventes å være de samme som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier ble det brukt engangsdoser opp til 160 IU/kg, og sikkerhetsprofilen var generelt i samsvar med resultatene fra den kliniske studien med cTTP-pasienter.

Basert på den farmakologiske effekten av rADAMTS13 er det mulig økt blødningsrisiko ved overdosering (se pkt. 5.1).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, enzymer, ATC-kode: B01A D13

Virkningsmekanisme

rADAMTS13 er en rekombinant form av det endogene ADAMTS13. ADAMTS13 er en sinkholdig metalloprotease i plasma som regulerer aktiviteten til von Willebrand-faktor (VWF) ved spalting av store og ultrastore VWF-multimerer til mindre enheter og dermed redusere de blodplatebindende egenskapene ved VWF og dens tilbøyelighet til å danne mikrotromber. rADAMTS13 forventes å redusere eller eliminere den spontane dannelsen av mikrotromber som følge av VWF-blodplater som fører til blodplateforbruk og trombocytopeni hos pasienter med cTTP.

Farmakodynamiske effekter

Immunogenitet

Antistoffer mot legemidler (ADA) ble svært ofte påvist. Det ble ikke observert tegn på påvirkning av ADA på farmakokinetikk, effekt eller sikkerhet, men det foreligger fortsatt begrenset med data (se pkt. 4.4).

Klinisk effekt og sikkerhet

Den kliniske effekten og sikkerheten ble vurdert i to pågående studier (studie 281102 og studie 3002).

Studie 281102

ADZYNMA ble studert i en global, prospektiv, randomisert, kontrollert, åpen, multisenter, to-perioders overkrysningsstudie i fase 3 etterfulgt av en enarmet fortsettelsesperiode (studie 281102) som evaluerte effekten og sikkerheten av profylaktisk og behovsbasert ERT med ADZYNMA sammenlignet med plasmabaserte behandlinger hos pasienter med alvorlig cTTP (ADAMTS13-aktivitet < 10 %).

Profylaktisk enzymerstatningsterapi hos pasienter med cTTP

Effekten av ADZYNMA ved profylaktisk behandling av pasienter med cTTP ble evaluert hos 46 pasienter i profylaksekohorten som ble randomisert til å motta 6 måneders profylaktisk behandling med enten 40 IU/kg ($\pm$ 4 IU/kg) ADZYNMA eller plasmabaserte behandlinger (periode 1) én gang per uke (for pasienter som tidligere hadde fått plasmabaserte behandlinger én gang per uke før de ble med i studien) eller annenhver uke før de gikk over til den andre behandlingen i 6 måneder (periode 2). Etter periode 1 og 2 innledet alle pasienter en 6-måneders enarmet behandlingsperiode med ADZYNMA (periode 3). Den innledende profylaktiske behandlingen med ADZYNMA ble gitt annenhver uke til 35 (76,1 %) pasienter og én gang i uken til 9 (19,6 %) pasienter.

Den gjennomsnittlige (SD) alderen var 30,5 (16,0) år (område: 3–58 år). Av de 46 pasientene var 4 (8,7 %) < 6 år, 4 (8,7 %) var $\geq$ 6 til < 12 år, 4 (8,7 %) var $\geq$ 12 til < 18 år, og 34 (73,9 %) var $\geq$ 18 år. Den gjennomsnittlige (SD) vekten var 65,9 kg (21,8) (område: 18,5–102,4 kg), og de fleste pasientene var hvite (65,2 %) og kvinnelige (58,7 %), hvorav 74,1 % var i fertil alder.

Før de ble med i studien, fikk de fleste (69,6 %) pasientene FFP-behandling, 21,7 % fikk væske/detergent (S/D)-plasma, og 6,5 % fikk FVIII-VWF-konsentrat.

Effekt av profylaktisk behandling med ADZYNMA hos pasienter med cTTP ble evaluert basert på forekomst av akutte TTP-hendelser (som definert ved et fall i blodplatetallet [$\geq$ 50 % av baseline eller et blodplatetall < 100×10^9 /liter] og en forhøyning av laktatdehydrogenase [LDH] [$> 2 \times$ baseline eller $> 2 \times$ normal øvre grense (ULN)]), subakutte TTP-hendelser (som definert ved en hendelse med trombocytopeni eller en hendelse med mikroangiopatisk hemolytisk anemi, og organspesifikke tegn og symptomer, inkludert, men ikke begrenset til hendelser med nedsatt nyrefunksjon, hendelser med nevrologiske symptomer, feber, tretthet/letargi og/eller smerter i magen), og TTP-manifestasjoner (som trombocytopeni, mikroangiopatisk hemolytisk anemi, nevrologiske symptomer, nedsatt nyrefunksjon og smerter i magen) samt forekomst av tilleggsdoser på grunn av subakutte TTP-hendelser (se tabell 2).

Tabell 2: Profylaktiske kohorteffektresultater hos cTTP-pasienter (periode 1 og 2)

	ADZYNMA N = 45	Plasmabaserte behandlinger N = 46
Akutte TTP-hendelser		
Antall studiedeltakere med hendelse (antall hendelser)	0 (0)	1 (1)
Subakutte TTP-hendelser		
Antall studiedeltakere med hendelse (antall hendelser)	1 (1)	6 (7)
Antall studiedeltakere som får en tilleggsdose på grunn av en subakutt hendelse	0	4
Antall tilleggsdoser på grunn av en subakutt hendelse	0	9
TTP-manifestasjoner		
Hendelser med trombocytopeni ^a		
Antall studiedeltakere med hendelse (antall hendelser)	13 (49)	23 (91)
Modellbasert annualisert hendelsesrate, ^b LSM (SE)	0,92 (0,262)	1,72 (0,457)
Hendelser med mikroangiopatisk hemolytisk anemi ^c		
Antall studiedeltakere med hendelse (antall hendelser)	8 (23)	12 (32)
Modellbasert annualisert hendelsesrate, ^b LSM (SE)	0,37 (0,136)	0,59 (0,194)
Hendelser med nevrologiske symptomer ^d		
Antall studiedeltakere med hendelse (antall hendelser)	4 (18)	7 (29)
Modellbasert annualisert hendelsesrate, ^b LSM (SE)	0,13 (0,068)	0,23 (0,109)
Hendelser med nedsatt nyrefunksjon ^e		
Antall studiedeltakere med hendelse (antall hendelser)	5 (11)	2 (5)
Modellbasert annualisert hendelsesrate, ^b LSM (SE)	0,17 (0,090)	0,08 (0,052)
Hendelser med smerter i magen		
Antall studiedeltakere med hendelse (antall hendelser)	2 (4)	6 (8)
Modellbasert annualisert hendelsesrate, ^b LSM (SE)	0,09 (0,055)	0,17 (0,086)

LSM = minste kvadraters metode; SE = standardfeil; TTP = trombotisk trombocytopenisk purpura.

^a Fall i antall blodplater ≥ 25 % av baseline eller et blodplatetall $< 150 \times 10^9$ /liter.

^b Fra en negativ binominal modell.

^c Forhøyning av LDH $> 1,5 \times$ baseline eller $> 1,5 \times$ ULN.

^d Nevrologiske sykdommer (f.eks. hodepine, forvirring, hukommelsesproblemer, irritabilitet, parestesi, dysartri, dysfoni, synsforstyrrelser, fokale eller generelle motoriske symptomer, herunder anfall).

^e Økning i serumkreatinin $> 1,5 \times$ baseline.

De samlede effektresultatene med ADZYNMA var konsekvente under hele studien, herunder periode 3, og på tvers av alle aldersgrupper.

Behovsbasert enzymerstatningsterapi ved akutte TTP-episoder

Effekten av behovsbasert enzymerstatningsterapi ved akutte TTP-episoder ble evaluert basert på andelen akutte TTP-hendelser som responderte på ADZYNMA i både den profylaktiske og den behovsbaserte kohorten så lenge studien varte.

En akutt TTP-hendelse som responderer på ADZYNMA, var definert som en løst TTP-hendelse når blodplatetallet var $\geq 150 \times 10^9/\text{liter}$ eller blodplatetallet var innenfor 25 % av baseline, avhengig av hva som inntreffer først, og LDH $\leq 1,5 \times$ baseline eller $\leq 1,5 \times$ ULN, uten behov for å bruke et nytt ADAMTS13-holdig middel.

Den behovsbaserte kohorten omfattet 5 voksne pasienter (≥ 18 år) og 1 pediatrik pasient (< 6 år). Pasienter som var registrert i denne kohorten, hadde i alt 7 akutte TTP-hendelser. Av disse 6 pasientene ble 2 pasientene randomisert til å motta behovsbasert behandling med ADZYNMA, og 4 pasienter ble randomisert til å motta plasmabaserte behandlinger. Alle 7 akutte TTP-hendelser ble løst etter behandling med enten ADZYNMA eller plasmabaserte behandlinger innen 5 dager.

De fleste pasienter (66,7 %) var menn, av europeisk opprinnelse (50 %) med en median (min., maks.) alder på 20 (5, 36) år, en gjennomsnittlig (SD) vekt på 56,4 (18,6) kg og en median (min., maks.) vekt på 64,3 (23,0, 74,0) kg.

Studie 3002 (fortsettelsesstudie)

Pasienter som fullførte fase 3-studien (studie 281102), kunne delta i en langsiktig fortsettelsesstudie (studie 3002). Profylaksekohorten omfattet 65 pasienter der 40 fortsatte fra studie 281102, og 25 var nye pasienter. Av de 40 pasientene fra den andre studien var 7 (17,5 %) ≥ 12 til < 18 år, og 33 (82,5 %) var ≥ 18 år. Av de 25 nye pasientene var 3 (12 %) < 6 år, 3 (12 %) var ≥ 6 til < 12 år, 3 (12 %) var ≥ 12 til < 18 år, og 16 (64 %) var ≥ 18 år. Den behovsbaserte kohorten omfattet 1 pasient i alderen ≥ 6 til < 12 år. Alle pasienter ble behandlet med ADZYNMA. Gjennomsnittlig og maksimal varighet av profylaktisk behandling var henholdsvis 0,98 år og 2,17 år. Insidens av akutte og subakutte TPP-hendelser og TPP-manifestasjoner var i samsvar med resultatene fra studie 281102.

Pediatrik populasjon

Samlet sett var effekten hos pediatrike pasienter lik den som ble observert i den voksne populasjonen.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ADZYNMA i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av medfødt trombotisk trombocytopenisk purpura (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Særskilt grunnlag

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den farmakokinetiske (PK) profilen til ADZYNMA ble bestemt basert på analyser av ADAMTS13-aktivitetsdata fra kliniske studier.

Etter intravenøs administrasjon av en enkeltdose med ADZYNMA ved 5 IU/kg, 20 IU/kg og 40 IU/kg til voksne og ungdom ble det observert doserelaterte økninger i individuell ADAMTS13-aktivitet, og de nådde et maksimum cirka 1 time etter administrasjon eller tidligere. Ved klinisk dose på 40 IU/kg

var gjennomsnittlig (SD) halveringstid og gjennomsnittlig oppholdstid (MRT) hos voksne og ungdom henholdsvis 47,8 (13,7) timer og 63,8 (16,0) timer.

PK-parameterne for ADAMTS13-aktivitet i populasjonen etter intravenøs administrasjon av ADZYNMA ved 40 IU/kg hos voksne, ungdom og yngre barn er beskrevet i tabell 3.

Tabell 3: Farmakokinetiske parametere for ADAMTS13-aktivitet etter intravenøs administrasjon av ADZYNMA hos cTTP-pasienter

Parameter (enhet)	Gjennomsnitt (SD) Min., maks. (N = 83)
$C_{\max}$ (IU/ml)	1,13 (0,29) 0,72, 2,29
AUC (IU*t/ml)	72,8 (37,4) 38,7, 274
Varighet ADAMTS13-aktivitet over 10 % (dager)	8,85 (2,45) 4,51, 14,0

AUC = område under tidskurven for ADAMTS13-aktivitet, $C_{\max}$ = maksimal ADAMTS13-aktivitet.

Merk: 1 IU/ml ADAMTS13-aktivitet tilsvarer 100 % gjennomsnittlig normal aktivitet.

Administrasjon av ADZYNMA intravenøst ved 40 IU/kg førte til eksponering for omtrent mer enn 5 ganger høyere ADAMTS13-aktivitet ($C_{\max}$, AUC og varighet over 10 % ADAMTS13-aktivitet) og lavere variabilitet sammenlignet med plasmabaserte behandlinger.

Spesielle populasjoner

Alder, kjønn, rase og andre iboende faktorer

Foruten et kroppsvektbasert doseringsregime ble ingen iboende faktorer som alder, kjønn, rase, glomerulær filtreringshastighet (eGFR) estimert ved baseline og baselinebilirubin identifisert som kovariater som påvirker PK for ADAMTS13.

PK-kjennetegnene (MRT, distribusjonsvolum ved steady state [V_{ss}] og clearance [CL]) ved ADAMTS13-aktivitet var tilsvarende i alle aldersgrupper hos pasienter med cTTP. Kroppsvektbasert dose med ADZYNMA gir lignende PK-parametere for ADAMTS13-aktivitet ($C_{\max}$ og gjennomsnittlig ADAMTS13-aktivitet [C_{ave}]) i de forskjellige aldersgruppene, herunder pediatriske pasienter < 12 år.

Hos spedbarn med kroppsvekt < 10 kg ble gjennomsnittlig varighet over 10 % ADAMTS13-aktivitet beregnet til å være kortere (ca. 5-6 dager) enn hos voksne (ca. 10 dager).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, engangsdosetoksisitet, reproduksjons- og utviklingstoksisitet, lokal toleranse og immunogenitet. Det er ikke utført studier for å evaluere mutagenitet og karsinogenitet av rADAMTS13.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Pulver

natriumklorid
kalsiumkloriddihydrat
L-histidin
mannitol
sukrose
polysorbat 80 (E 433)

Væske

vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år

Etter rekonstituering

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 6 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk ståsted bør legemidlet brukes umiddelbart, med mindre måten produktet åpnes/rekonstitueres/fortynnes på utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Dersom legemidlet ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsforhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Pulver

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

ADZYNMA kan oppbevares ved romtemperatur opp til 30 °C i opptil 6 måneder i frysetørket form, men ikke utover utløpsdatoen.

Ikke sett ADZYNMA i kjøleskapet igjen etter oppbevaring ved romtemperatur.

Skriv på esken den datoen ADZYNMA tas ut av kjøleskapet.

Etter rekonstituering

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

ADZYNMA 500 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hver eske inneholder:

- pulver i et hetteglass (type I-glass), med butylgummipropp
- 5 ml væske i et hetteglass (type I-glass), med butylgummipropp
- én rekonstitueringsenhet (BAXJECT II Hi-Flow)
- én engangssprøyte 10 ml
- ett infusjonssett (25 gauge)
- to alkoholservietter

ADZYNMA 1 500 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hver eske inneholder:

- pulver i et hetteglass (type I-glass), med butylgummipropp
- 5 ml væske i et hetteglass (type I-glass), med butylgummipropp
- én rekonstitueringsenhet (BAXJECT II Hi-Flow)
- én engangssprøyte 20 ml
- ett infusjonssett (25 gauge)
- to alkoholservietter

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

ADZYNMA skal administreres intravenøst etter rekonstituering av pulveret med det medfølgende vannet til injeksjonsvæsker.

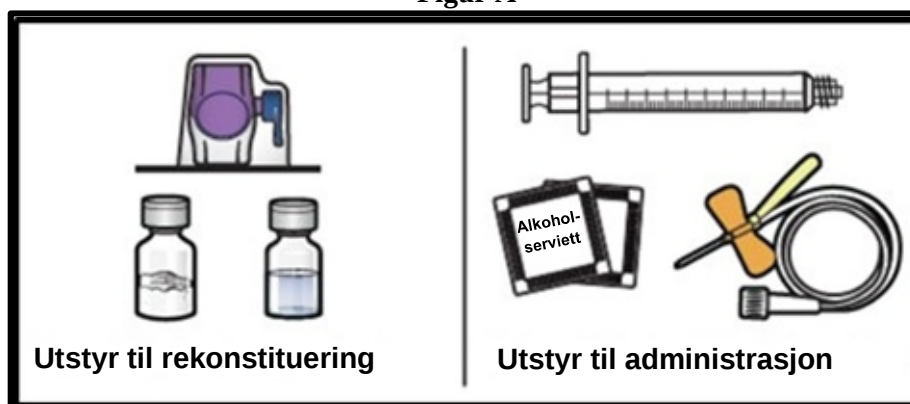
Generelle instruksjoner

- Beregn administrasjonsdose og volum basert på pasientens kroppsvekt.
- Bruk aseptisk teknikk under hele prosedyren.
- Kontroller legemidlets utløpsdato før bruk.
- Bruk ikke ADZYNMA hvis utløpsdatoen er passert.
- Hvis pasienten trenger mer enn ett hetteglass med ADZYNMA per injeksjon, skal hvert hetteglass rekonstitueres i samsvar med instruksjonene angitt under «Rekonstituering». Merk at BAXJECT II Hi-Flow-enheten er ment å brukes kun med et enkelt hetteglass med ADZYNMA og vann til injeksjonsvæsker. Hvis mer enn ett hetteglass skal rekonstitueres og trekkes opp i sprøyten, kreves det derfor en BAXJECT II Hi-Flow-enhet for hvert hetteglass.
- Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt for partikler og misfarging før de administreres, når oppløsningen og beholderen tillater dette. Den rekonstituerte ADZYNMA-oppløsningen skal se klar og fargeløs ut.
- Skal ikke brukes dersom partikler eller misfarging blir observert.
- Administrer ADZYNMA innen 3 timer etter rekonstituering ved oppbevaring ved romtemperatur.
- Ikke administrer ADZYNMA i samme slange eller beholder samtidig med andre legemidler til infusjon.

Rekonstituering

1. Klargjør et rent, flatt underlag, og samle alt utstyret du vil trenge til rekonstitueringen og administrasjonen (**figur A**).

Figur A



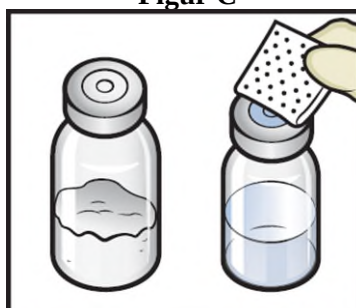
2. La hetteglassene med ADZYNMA og fortynningsmiddel nå romtemperatur før bruk.
3. Vask og tørk hendene grundig.
4. Ta plastlokkene av hetteglassene med ADZYNMA og fortynningsmiddel, og plasser hetteglassene på et flatt underlag (**figur B**).

Figur B



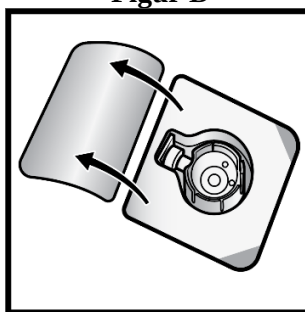
5. Tørk av gummiproppene med en alkoholserviett, og la dem tørke før bruk (**figur C**).

Figur C



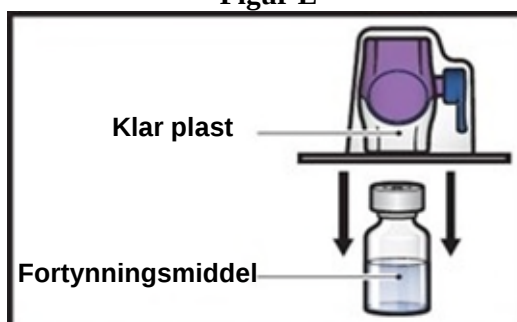
6. Åpne pakningen med BAXJECT II Hi-Flow-enheten ved å rive av lokket, uten å berøre innsiden (**figur D**).
 - **Ikke** ta BAXJECT II Hi-Flow-enheten ut av pakningen.
 - **Ikke** rør den klare plastspissen.

Figur D



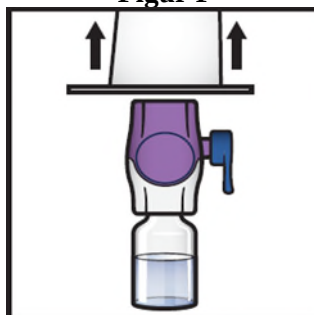
7. Vend pakningen med BAXJECT II Hi-Flow-enheten opp ned, og plasser den over hetteglasset med fortynningsmiddel. Press rett ned til den **klare plastspissen** perforerer proppen på **hetteglasset med fortynningsmiddel** (figur E).

Figur E



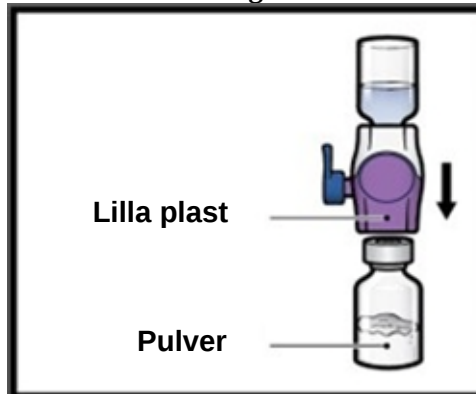
8. Grip pakningen med BAXJECT II Hi-Flow-enheten i kanten, og trekk pakningen av enheten (figur F).
- **Ikke** ta den **blå hetten** av BAXJECT II Hi-Flow-enheten.
 - **Ikke** rør den eksponerte **lilla plastspissen**.

Figur F



9. **Vend systemet** slik at **hetteglasset med fortynningsmiddel** nå er øverst. Press BAXJECT II Hi-Flow-enheten rett ned til den **lilla plastspissen** perforerer proppen på **hetteglasset med ADZYNMA-pulver** (figur G). Vakuemet vil trekke fortynningsmiddelet opp i **hetteglasset med ADZYNMA-pulver**.
- Det kan hende du merker litt bobler eller skum – dette er normalt og bør snart forsvinne.

Figur G



10. Roter de sammenkoblede hetteglassene **forsiktig** og kontinuerlig til pulveret er fullstendig løst opp (**figur H**).
- Hetteglasset skal **ikke** ristes.

Figur H

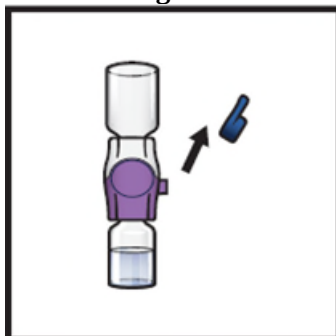


11. Inspiser den rekonstituerte oppløsningen visuelt for partikler før den administreres.
- Skal **ikke** brukes ved observasjon av partikler eller misfarging.
12. Hvis dosen krever mer enn ett hetteglass med ADZYNMA, skal hvert hetteglass rekonstitueres ved hjelp av trinnene ovenfor.
- **Bruk en ny BAXJECT II Hi-Flow-enhet til å rekonstituere hvert hetteglass med ADZYNMA og fortynningsmiddel.**

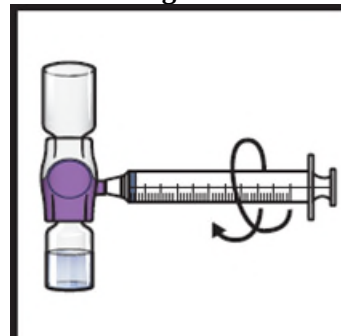
Instruksjoner for administrasjon

13. Ta den **blå hetten** av BAXJECT II Hi-Flow-enheten (**figur I**). Fest en sprøyte med Luer-lock (**figur J**).
- **Ikke** injiser luft i systemet.

Figur I

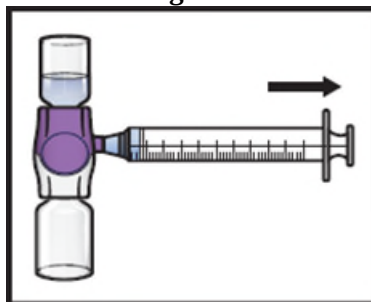


Figur J



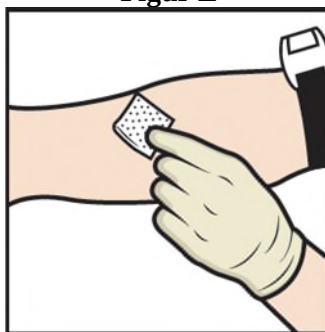
14. **Vend systemet opp ned** (hetteglasset med ADZYNMA er nå øverst). Trekk den **rekonstituerte oppløsningen** opp i sprøyten ved å trekke stempelet sakte tilbake (**figur K**).

Figur K



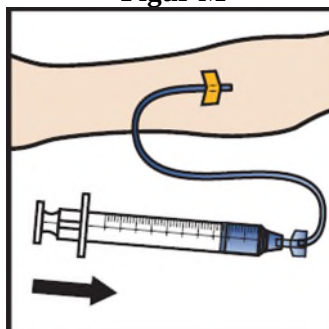
15. Hvis en pasient skal få mer enn ett hetteglass med ADZYNMA, kan innholdet i flere hetteglass trekkes opp i den samme sprøyten. Gjenta denne prosessen for alle rekonstituerte hetteglass med ADZYNMA til samlet volum som skal administreres, er nådd.
16. Koble fra sprøyten, og fest en egnet kanyle eller infusjonssett.
17. Vend nålen opp, og fjern luftbobler ved å banke forsiktig på sprøyten med fingeren og sakte og forsiktig skyve luft ut av sprøyten og nålen.
18. Bruk en turniké, og rengjør injeksjonsstedet med en alkoholserviett (**figur L**).

Figur L



19. Sett nålen i blodåren, og fjern turnikeen.
20. Tilfør rekonstituert ADZYNMA **sakte** ved en hastighet på **2–4 ml per minutt** (**figur M**).
- En sprøytepumpe kan brukes til å regulere hvor raskt administrasjonen skjer.

Figur M



21. Ta nålen ut av venen, og legg press på injeksjonsstedet i flere minutter.
- **Ikke** sett hetten tilbake på nålen.
22. Plasser nålen, sprøyte og tomme hetteglass i en perforeringssikker beholder for spisse gjenstander.
- **Ikke** kast sprøyter og nåler i husholdningsavfallet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGS-
TILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien, Østerrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før bruk av ADZYNMA til hjemme-/selvadministrering må innehaveren av markedsføringstillatelsen avtale innhold og format av opplæringsmateriellet til bruk av ADZYNMA til hjemme-/selvadministrering, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og andre aspekter ved programmet, med den nasjonale tilsynsmyndigheten.

Opplæringsmateriellet til bruk skal gi veiledning om hvordan man skal håndtere risiko for overfølsomhet ved hjemme-/selvadministrering.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal, i hver medlemsstat der ADZYNMA markedsføres, sørge for at alt helsepersonell som forventes å foreskrive ADZYNMA, og pasienter/omsorgspersoner som forventes å bruke ADZYNMA, har tilgang til / får utlevert følgende opplæringspakke:

- Opplæringsmateriell for leger
- Informasjonspakke for pasienter

Opplæringsmateriell for leger:

- Preparatomtalen
- Veiledning for helsepersonell om overfølsomhet ved hjemme-/selvadministrering av ADZYNMA
- Kort med advarsel til pasient/omsorgsperson om overfølsomhet ved hjemme-/selvadministrering av ADZYNMA
- **Veiledning for helsepersonell:**
 - o Helsepersonellet vil motta informasjon om risikoen for overfølsomhet forbundet med ADZYNMA
 - o Sannsynligheten for overfølsomhet skal inngå i vurderingen av hvorvidt pasienten er kvalifisert for hjemme-/selvadministrering
 - o Helsepersonellet skal informere om tegn og symptomer på overfølsomhet og hvilke tiltak pasienten bør iverksette dersom overfølsomhet oppstår
 - o Helsepersonellet vil få informasjon om de viktigste punktene i veiledningen av pasienter om risiko, og bruk av kortet med advarsel til pasient/omsorgsgiver
- **Kort med advarsel til pasient/omsorgsperson:**
 - o Overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme under behandling med ADZYNMA
 - o Informasjon om tegn og symptomer knyttet til overfølsomhetsreaksjoner og når man bør oppsøke helsepersonell
 - o Forstå hva som må gjøres (f.eks. oppsøke lege umiddelbart) dersom tegn og symptomer oppstår
 - o Kontaktinformasjon til forskriveren av ADZYNMA

Informasjonspakken for pasienter:

- Pakningsvedlegg

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For ytterligere å kunne evaluere langtidseffekten og -sikkerheten av rADAMTS13 hos pasienter med medfødt trombotisk trombocytopenisk purpura (cTTP), skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene av studie 281102, en fase 3-, prospektiv, randomisert, kontrollert, åpen, multisenterstudie.	Desember 2024
For ytterligere å kunne evaluere langtidseffekten og -sikkerheten av rADAMTS13 hos pasienter med cTTP, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige resultatene fra studie TAK-755-3002, en fase 3b-, prospektiv, åpen, multisenter, enkel behandlingsarm.	September 2027

Beskrivelse	Forfallsdato
For ytterligere å kunne evaluere sikkerhetsproblemene ved rADAMTS13 hos pasienter med cTTP, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn resultatene av en sikkerhetsstudie etter markedsføring (PASS) hos pasienter som får rADAMTS13 i henhold til en avtalt protokoll.	Endelig studierapport: desember2030
For å sikre tilstrekkelig overvåking av sikkerhet og effekt av rADAMTS13 ved behandling av pasienter med cTTP, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen fremlegge årlige oppdateringer om all ny informasjon om sikkerhet og effekt av rADAMTS13.	Årlig, i forbindelse med den årlige oppdateringen

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (500 IU)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADZYNMA 500 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
rADAMTS13

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass inneholder 500 IU rADAMTS13, ca. 100 IU/ml etter rekonstituering med 5 ml væske.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, L-histidin, mannitol, sukrose, polysorbat 80 (E 433) og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med pulver, 1 hetteglass med væske (5 ml), 1 BAXJECT II HI-Flow-enhet, 1 10 ml sprøyte til engangsbruk, 1 infusjonssett (25 gauge), 2 alkoholservietter

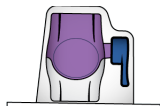
Utstyr til rekonstituering



(1) hetteglass med ADZYNMA 500 IU, enkeltdose



(1) hetteglass med 5 ml væske til ADZYNMA

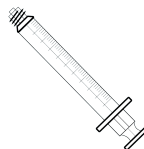


(1) BAXJECT II Hi-Flow-enhet

Utstyr til administrasjon



(2) alkoholservietter



(1) sprøyte 10 ml



(1) infusjonssett (25 gauge)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i en periode på opptil 6 måneder, med mindre utløpsdatoen overskrides.

Dato for uttak fra kjøleskap: _____

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/24/1837/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADZYNMA 500 IU

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL HETTEGLASS MED PULVER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADZYNMA 500 IU pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
rADAMTS13
i.v. bruk etter rekonstitueringsveiledning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (1 500 IU)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADZYNMA 1 500 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
rADAMTS13

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass inneholder 1 500 IU rADAMTS13, ca. 300 IU/ml etter rekonstituering med 5 ml væske.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, L-histidin, mannitol, sukrose, polysorbat 80 (E 433) og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Innhold: 1 hetteglass med pulver, 1 hetteglass med væske (5 ml), 1 BAXJECT II HI-Flow-enhet, 1 20 ml sprøyte til engangsbruk, 1 infusjonssett (25 gauge), 2 alkoholservietter

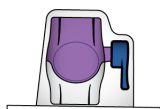
Utstyr til rekonstituering



(1) hetteglass med ADZYNMA 1 500 IU enkeltdose



(1) hetteglass med 5 ml væske til ADZYNMA



(1) BAXJECT II Hi-Flow-enhet

Utstyr til administrasjon



(2) alkoholservietter



(1) sprøyte 20 ml



(1) infusjonssett (25 gauge)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i en periode på opptil 6 måneder, med mindre utløpsdatoen overskrides.

Dato for uttak fra kjøleskap: _____

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/24/1837/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

ADZYNMA 1500 IU

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL HETTEGLASS MED PULVER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADZYNMA 1 500 IU pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
rADAMTS13
i.v. bruk etter rekonstituering

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL HETTEGLASS MED OPPLØSNINGSVÆSKE (5 ml)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Væske til ADZYNMA

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ADZYNMA 500 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning ADZYNMA 1 500 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning rADAMTS13

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ADZYNMA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ADZYNMA
3. Hvordan du bruker ADZYNMA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ADZYNMA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva ADZYNMA er og hva det brukes mot

ADZYNMA inneholder virkestoffet rADAMTS13, som er en kunstig fremstilt kopi av det naturlige enzymet (proteinet) ADAMTS13. Dette enzymet mangler hos personer med medfødt trombotisk trombocytopenisk purpura (cTTP).

Medfødt TTP er en svært sjelden arvelig blodsykdom hvor det dannes blodpropper i små blodkar i hele kroppen. Disse blodproppene kan blokkere blod- og oksygentilførselen til kroppens organer, noe som fører til et lavere antall blodplater (komponenter som hjelper blodet med å koagulere) i blodet enn normalt.

Medfødt TTP skyldes mangel på enzymet ADAMTS13 i blodet. ADAMTS13 bidrar til å forebygge blodpropper ved å bryte ned store molekyler som kalles von Willebrand-faktor (VWF). Når VWF-molekylene er for store, kan de forårsake farlige blodpropper. ADZYNMA brukes til å fornye manglende nivåer av ADAMTS13. Dette bidrar til å bryte ned disse større molekylene til mindre molekyler, noe som reduserer sannsynligheten for at det dannes blodpropp og forhindrer potensielt lave blodplatenivåer hos pasienter med cTTP.

2. Hva du må vite før du bruker ADZYNMA

Bruk ikke ADZYNMA

- dersom du har opplevd alvorlige eller potensielt livstruende allergiske reaksjoner overfor rADAMTS13 eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker ADZYNMA.

Allergiske reaksjoner

Det er en risiko for at du kan oppleve en allergisk overfølsomhetsreaksjon overfor ADZYNMA. Legen skal informere deg om tidlige tegn på alvorlige allergiske reaksjoner som

- rask hjerterefrekvens
- sammensnøring i brystet
- hvesende åndedrett og/eller plutselige pustevansker
- lavt blodtrykk
- elveblest, utslett og kløende hud
- rennende nese eller nesetetthet
- røde øyne
- nysing
- hurtig hevelse under huden i områder som ansikt, hals, armer og ben
- tretthet
- kvalme
- oppkast
- fornemmelser som nummenhet, prikking og stikking
- rastløshet
- anafylaksi (alvorlig allergisk reaksjon som kan forårsake problem med svelging og/eller åndedrett, rødt eller hovent ansikt og/eller røde eller hovne hender).

Hvis noen av disse symptomene forekommer, vil legen avgjøre om behandlingen med ADZYNMA skal avsluttes, og du vil få egnede legemidler til behandling av den allergiske reaksjonen. Alvorlige symptomer, herunder pustevansker og svimmelhet, krever umiddelbar akutt behandling.

Hemmere

Det kan utvikles nøytraliserende antistoffer (såkalte hemmere) hos noen pasienter som får ADZYNMA. Disse hemmerne kan potensielt gjøre at behandlingen slutter å virke som den skal. Snakk med lege hvis du synes legemidlet ikke virker for deg.

Andre legemidler og ADZYNMA

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke få ADZYNMA under graviditet med mindre legen spesielt anbefaler det. Du og legen bør avgjøre om du kan bruke ADZYNMA hvis du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet og søvnighet kan oppstå etter bruk av ADZYNMA.

Protokollføring

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til legemidlet protokollføres.

ADZYNMA inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

ADZYNMA inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 2,7 mg polysorbat 80 i hvert 500 IU eller 1 500 IU hetteglass. Dette tilsvarer opptil 0,216 mg/kg. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen dersom du har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker ADZYNMA

Du vil få behandling med ADZYNMA under tilsyn av en lege som har erfaring med pleie av pasienter med blodsykdommer.

ADZYNMA gis ved intravenøs injeksjon (i en vene). Det leveres til legen som et pulver som vil bli løst opp (rekonstituert) ved hjelp av den medfølgende væsken (en væske som er i stand til å løse opp pulveret) før det gis.

Dosen beregnes basert på hvor mye du veier.

Ta legemidlet hjemme

Legen kan vurdere at du kan bruke ADZYNMA hjemme hvis du tolererer injeksjonene godt. Når du er i stand til å injisere ADZYNMA selv (eller det blir gitt til deg av en omsorgsperson) etter at behandlende lege og/eller sykepleier har gitt relevant opplæring, vil legen fortsette å overvåke hvordan du reagerer på behandlingen. Hvis du får bivirkninger når du tar legemidlet hjemme, må du umiddelbart avslutte injeksjonen og oppsøke helsepersonell.

Anbefalt dose

Forebyggende enzymerstatningsterapi

Den vanlige dosen er 40 IU per kg kroppsvekt, gitt annenhver uke.

Legen kan endre hyppigheten til én gang per uke hvis ADZYNMA annenhver uke ikke virker for deg.

Behovsbasert enzymerstatningsterapi ved plutselige episoder med TTP

Hvis du utvikler en uventet episode med trombotisk trombocytopeni purpura (TTP), er den anbefalte dosen av ADZYNMA som følger:

- 40 IU/kg kroppsvekt på dag 1.
- 20 IU/kg kroppsvekt på dag 2.
- 15 IU/kg kroppsvekt fra og med dag 3, én gang daglig til to dager etter at den uventede TTP-episoden er løst.

Dersom du tar for mye av ADZYNMA

Dersom du tar for mye av dette legemidlet, kan det føre til blødning.

Dersom du har glemt å ta ADZYNMA

Si fra til legen så snart som mulig dersom du har glemt en injeksjon med ADZYNMA. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med ADZYNMA

Snakk med lege hvis du vil avslutte behandlingen med ADZYNMA. Symptomene på sykdommen kan bli verre hvis du avslutter behandlingen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger er meldt med ADZYNMA:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- infeksjon i nese og hals
- hodepine
- svimmelhet
- migrene
- diaré
- kvalme

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- høyt antall blodplater (trombocytose)
- søvnighet
- forstoppelse
- oppblåst mage (abdominal distensjon)
- kraftløshet (asteni)
- varmekfølelse
- unormal ADAMTS13-aktivitet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ADZYNMA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Uåpnede hetteglass

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

De uåpnede hetteglassene med ADZYNMA-pulver kan oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i opptil 6 måneder, men ikke utover utløpsdatoen. Ikke sett ADZYNMA i kjøleskapet igjen etter oppbevaring ved romtemperatur. Skriv på esken den datoen ADZYNMA tas ut av kjøleskapet.

Etter rekonstituering

Kast ubrukt rekonstituert legemiddel etter 3 timer.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at det ikke er klart og fargeløst.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ADZYNMA

- Virkestoffet, rADAMTS13, er en rensset rekombinant human «A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13» (rADAMTS13). Hvert hetteglass med pulver inneholder 500 eller 1 500 IU nominell rADAMTS13-aktivitet.
- Hetteglasset med væsken inneholder 5 ml vann til injeksjonsvæske.
- Andre hjelpestoffer er natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, L-histidin, mannitol, sukrose og polysorbat 80 (E 433). Se avsnitt 2 «ADZYNMA inneholder natrium» og «ADZYNMA inneholder polysorbat 80».

Hvordan ADZYNMA ser ut og innholdet i pakningen

ADZYNMA tilbys som pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning. Pulveret er et hvitt, frysetørket pulver. Væsken er klar og fargeløs.

Hver pakning inneholder ett hetteglass med pulver, ett hetteglass med væske, en enhet for rekonstituering (BAXJECT II Hi-Flow), en engangssprøyte, ett infusjonssett og to alkoholservietter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østerrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og om dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

7. Bruksanvisning

Denne bruksanvisningen inneholder informasjon om rekonstituering og tilførsel av ADZYNMA.

Denne bruksanvisningen er beregnet på helsepersonell og på pasienter/omsorgsgivere som vil administrere ADZYNMA hjemme etter at helsepersonell har gitt relevant opplæring.

Behandling med ADZYNMA skal foreskrives og følges opp av helsepersonell som har erfaring med pleie av pasienter med blodsykdommer.

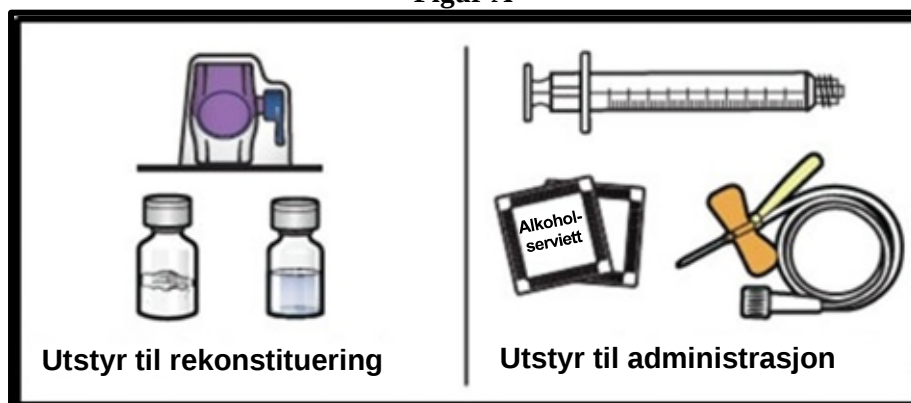
Viktig:

- **Kun til intravenøs injeksjon etter rekonstituering.**
- Bruk aseptisk teknikk under hele prosedyren.
- Kontroller legemidlets utløpsdato før bruk.
- Bruk **ikke** ADZYNMA hvis utløpsdatoen er passert.
- Hvis pasienten trenger mer enn ett hetteglass med ADZYNMA per injeksjon, skal hvert hetteglass rekonstitueres i samsvar med instruksjonene angitt under «Rekonstituering».
- Inspiser den rekonstituerte ADZYNMA-oppløsningen for partikler og misfarging før den administreres. Oppløsningen skal se klar og fargeløs ut.
- Skal **ikke** brukes ved observasjon av partikler eller misfarging.
- Bruk ADZYNMA **innen 3 timer** etter rekonstituering ved oppbevaring ved romtemperatur.
- **Ikke** administrer ADZYNMA i samme slange eller beholder samtidig med andre legemidler til infusjon.

Rekonstituering

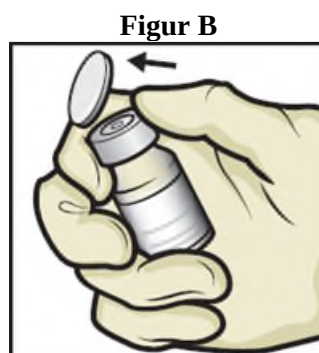
1. Klargjør et rent, flatt underlag, og samle alt utstyret du vil trenge til rekonstitueringen og administrasjonen (**figur A**).

Figur A

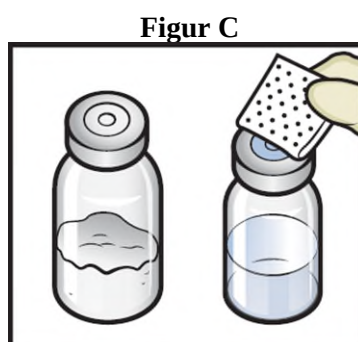


2. La hetteglassene med ADZYNMA og fortynningsmiddel nå romtemperatur før bruk.
3. Vask og tørk hendene grundig.

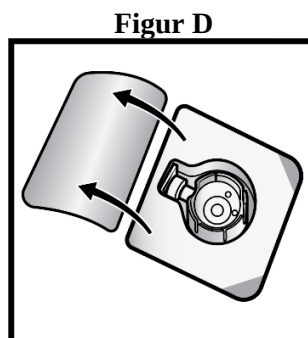
4. Ta plastlokkene av hetteglassene med ADZYNMA og fortynningsmiddel, og plasser hetteglassene på et flatt underlag (**figur B**).



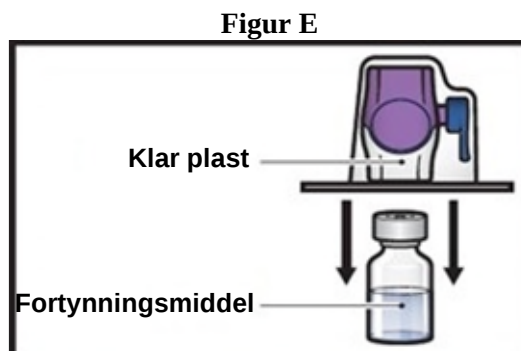
5. Tørk av gummiproppene med en alkoholserviett, og la dem tørke før bruk. (**Figur C**).



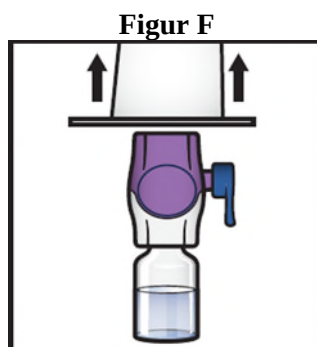
6. Åpne pakningen med BAXJECT II Hi-Flow-enheten ved å rive av lokket, uten å berøre innsiden (**figur D**).
- **Ikke** ta BAXJECT II Hi-Flow-enheten ut av pakningen.
 - **Ikke** rør den **klare** **plastspissen**.



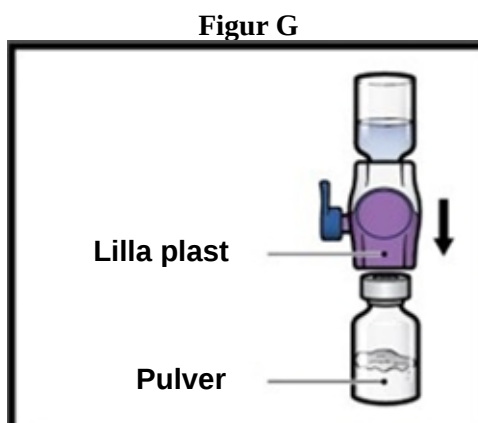
7. Vend pakningen med BAXJECT II Hi-Flow-enheten opp ned, og plasser den over hetteglasset med fortynningsmiddel. Press rett ned til den **klare plastspissen** perforerer proppen på **hetteglasset med fortynningsmiddel** (figur E).



8. Grip pakningen med BAXJECT II Hi-Flow-enheten i kanten, og trekk pakningen av enheten (figur F).
- **Ikke** ta den **blå hetten** av BAXJECT II Hi-Flow-enheten.
 - **Ikke** rør den eksponerte **lilla plastspissen**.



9. Vend systemet slik at **hetteglasset med fortynningsmiddel** nå er øverst. Press BAXJECT II Hi-Flow-enheten rett ned til den **lilla plastspissen** perforerer proppen på **hetteglasset med ADZYNMA-pulver** (figur G). Vakuemet vil trekke fortynningsmiddelet opp i **hetteglasset med ADZYNMA-pulver**.
- Det kan hende du merker litt bobler eller skum – dette er normalt og bør snart forsvinne.



10. Roter de sammenkoblede hetteglassene **forsiktig** og kontinuerlig til pulveret er fullstendig løst opp (**figur H**).
- Hetteglasset skal **ikke** ristes.

Figur H

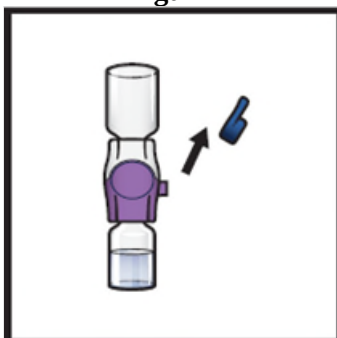


11. Inspiser den rekonstituerte oppløsningen visuelt for partikler før den administreres.
- Skal **ikke** brukes ved observasjon av partikler eller misfarging.
12. Hvis dosen krever mer enn ett hetteglass med ADZYNMA, skal hvert hetteglass rekonstitueres ved hjelp av trinnene ovenfor.
- **Bruk en ny BAXJECT II Hi-Flow-enhet til å rekonstituere hvert hetteglass med ADZYNMA og fortynningsmiddel.**

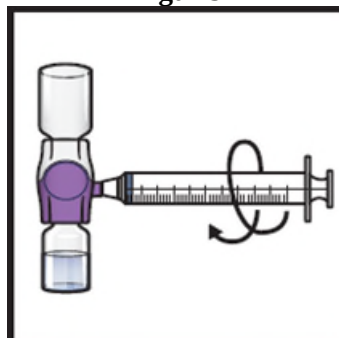
Administrasjon av ADZYNMA

13. Ta den **blå hetten** av BAXJECT II Hi-Flow-enheten (**figur I**). Fest en sprøyte med Luer-lock (**figur J**).
- **Ikke** injiser luft i systemet.

Figur I

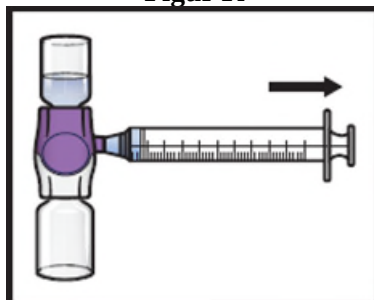


Figur J



14. **Vend systemet opp ned** (hetteglasset med ADZYNMA er nå øverst). Trekk den **rekonstituerte oppløsningen** opp i sprøyten ved å trekke stempelet sakte tilbake (**figur K**).

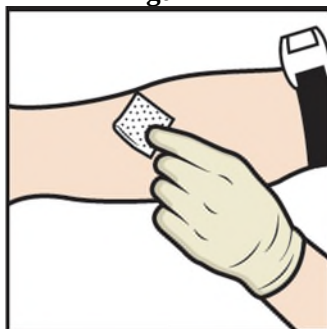
Figur K



15. Hvis en pasient skal få mer enn ett hetteglass med ADZYNMA, kan innholdet i flere hetteglass trekkes opp i den samme sprøyten. Gjenta denne prosessen for alle rekonstituerte hetteglass med ADZYNMA til samlet volum som skal administreres, er nådd.

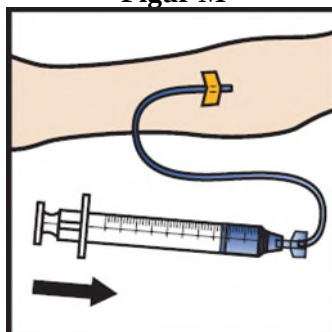
16. Koble fra sprøyten, og fest en egnet kanyle eller infusjonssett.
17. Vend nålen opp, og fjern luftbobler ved å banke forsiktig på sprøyten med fingeren og sakte og forsiktig skyve luft ut av sprøyten og nålen.
18. Bruk en turniké, og rengjør injeksjonsstedet med en alkoholserviett (**figur L**).

Figur L



19. Sett nålen i blodåren, og fjern turnikeen.
20. Tilfør rekonstituert ADZYNMA **sakte** ved en hastighet på **2–4 ml per minutt** (**figur M**).
 - En sprøytepumpe kan brukes til å regulere hvor raskt administrasjonen skjer.

Figur M



21. Ta nålen ut av venen, og legg press på injeksjonsstedet i flere minutter.
 - **Ikke** sett hetten tilbake på nålen.

Oppbevaring av ADZYNMA

- Oppbevar ADZYNMA i kjøleskap (2 °C – 8 °C) eller ved romtemperatur (opp til 30 °C) i opptil 6 måneder.
- **Ikke** sett ADZYNMA i kjøleskapet igjen etter oppbevaring ved romtemperatur.
- **Skriv** på esken den datoen ADZYNMA tas ut av kjøleskapet.
- **Skal ikke** fryses.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Skal **ikke** brukes etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP.
- Bruk ADZYNMA **innen 3 timer** etter rekonstituering. Kast ubrukt rekonstituert legemiddel hvis det ikke er brukt innen 3 timer etter rekonstituering.

Sluttbehandling av ADZYNMA

- Hetteglass er kun til **engangsbruk**.
- Kast anvendt nål, sprøyte og tomme hetteglass i en perforeringssikker beholder for spisse gjenstander.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

VEDLEGG IV

KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE UNDER EKSEPSJONELLE FORHOLD FREMLAGT AV DET EUROPEISKE LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).