

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADZYNMA 500 UI poudre et solvant pour solution injectable  
ADZYNMA 1 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

### ADZYNMA 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon de poudre contient nominalement 500 unités internationales (UI) d'activité d'ADAMTS13r\*, mesuré en termes de puissance.

Après reconstitution avec les 5 mL de solvant fournis, la solution a une activité d'environ 100 UI/mL.

### ADZYNMA 1 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon de poudre contient nominalement 1 500 UI d'activité d'ADAMTS13r\*, mesuré en termes de puissance.

Après reconstitution avec les 5 mL de solvant fournis, la solution a une activité d'environ 300 UI/mL.

\*ADZYNMA est une protéine recombinante humaine bivariant purifiée « Une désintégrine et une métalloprotéinase avec des motifs de thrombospondine 13 » (ADAMTS13r) exprimée dans des cellules d'Ovaire de Hamster Chinois (CHO) à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant (un mélange de ADAMTS13r Q23 natif et de variant ADAMTS13r R23 avec une gamme contrôlée de rapport à deux variantes), appelée ADAMTS13r.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre lyophilisée blanche.

Le solvant est une solution limpide et incolore.

La solution reconstituée a un pH de 6,7 - 7,3 et une osmolalité qui est d'au moins 240 mOsmol/kg.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

ADZYNMA est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) chez les patients adultes et enfants atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc) dû à un déficit en ADAMTS13.

ADZYNMA peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par ADZYNMA doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques.

### Posologie

#### *Traitement enzymatique substitutif prophylactique*

- 40 UI/kg de poids corporel une fois toutes les deux semaines.
- La fréquence d'administration de la prophylaxie peut être ajustée à 40 UI/kg de poids corporel une fois par semaine en fonction de la réponse clinique (voir rubriques 5.1 et 5.2).

#### *Traitement enzymatique substitutif à la demande en cas d'épisode aigu de PTT*

En cas d'épisode aigu de purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), la posologie recommandée d'ADZYNMA pour traiter les épisodes aigus de PTT est la suivante :

- 40 UI/kg de poids corporel le jour 1.
- 20 UI/kg de poids corporel le jour 2.
- 15 UI/kg de poids corporel à partir du jour 3, une fois par jour, jusqu'à deux jours après la résolution de l'épisode aigu (voir rubrique 5.1).

#### *Populations particulières*

##### Personnes âgées

Les données sur l'utilisation d'ADZYNMA chez les patients de plus de 65 ans sont limitées. Sur la base des résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

##### Insuffisance rénale

L'ADAMTS13r étant une protéine recombinante à haut poids moléculaire, elle n'est pas excrétée par voie rénale et aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

##### Insuffisance hépatique

L'ADAMTS13r étant une protéine recombinante de haut poids moléculaire, elle est éliminée par catabolisme (plutôt que par métabolisme hépatique) et aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

#### *Population pédiatrique*

Le schéma posologique recommandé en fonction du poids corporel chez les patients pédiatriques est le même que chez les adultes.

Sur la base des résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, il pourrait être plus probable que les enfants pesant moins de 10 kg nécessitent un ajustement de la fréquence d'administration d'une semaine sur deux à une dose hebdomadaire (voir rubrique 5.2).

### Mode d'administration

À utiliser par voie intraveineuse après reconstitution uniquement.

ADZYNMA 500 UI et ADZYNMA 1 500 UI poudre et solvant pour solution injectable sont administrés à une vitesse de 2 à 4 mL par minute.

## *Administration à domicile ou auto-administration*

L'administration à domicile ou l'auto-administration sous la supervision d'un professionnel de santé peut être envisagée pour les patients qui tolèrent bien leurs injections. La décision de faire passer un patient à l'administration à domicile ou à l'auto-administration doit être prise après évaluation et recommandation du médecin prescripteur. Le médecin prescripteur et/ou l'infirmier/ère doivent dispenser une formation appropriée au patient et/ou à l'aidant avant de commencer l'administration à domicile ou l'auto-administration. La dose et le débit d'administration doivent rester constants à domicile et ne pas être modifiés sans avis du médecin prescripteur. Si le patient présente des signes précoces d'hypersensibilité pendant l'administration à domicile, le processus d'administration doit être arrêté immédiatement et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.4). Les injections suivantes doivent être effectuées dans un établissement clinique. Le traitement doit être étroitement surveillé par le médecin prescripteur.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### Réactions d'hypersensibilité

Une hypersensibilité de type allergique, incluant des réactions anaphylactiques, peut survenir. Les patients doivent être informés des signes précoces de réactions d'hypersensibilité, notamment tachycardie, oppression thoracique, respiration sifflante et/ou détresse respiratoire aiguë, hypotension, urticaire généralisée, prurit, rhino-conjonctivite, œdème de Quincke, léthargie, nausées, vomissements, paresthésie, agitation, qui peuvent évoluer vers un choc anaphylactique. En cas de signes et symptômes de réactions allergiques graves, l'administration de ce médicament doit être immédiatement interrompue et des soins de support appropriés doivent être prodigués au patient.

#### Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. Les patients peuvent développer des anticorps dirigés contre l'ADAMTS13r après un traitement par ADZYNMA, ce qui pourrait entraîner une diminution de la réponse à l'ADAMTS13r (voir rubrique 5.1). Si la présence de tels anticorps est soupçonnée et qu'un manque d'efficacité est constaté, il convient d'envisager d'autres stratégies thérapeutiques.

#### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation d'ADZYNMA chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). L'utilisation d'ADZYNMA pendant la grossesse ne peut être envisagée qu'après une analyse individuelle approfondie des risques et des bénéfices par le médecin prescripteur avant et pendant le traitement.

### Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'ADAMTS13r dans le lait maternel ou animal, mais au vu de son poids moléculaire élevé, il est peu probable qu'elle soit excrétée dans le lait maternel. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter ADZYNMA doit s'appuyer sur l'importance du médicament pour la mère.

### Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée humaine sur les effets de l'ADAMTS13r sur la fertilité masculine et féminine. Les données animales n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité des mâles et des femelles (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'ADAMTS13r peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une sensation vertigineuse et une somnolence peuvent survenir suite à l'administration d'ADZYNMA (voir rubrique 4.8).

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans les études cliniques étaient les céphalées (31,5 %), la diarrhée (17,8 %), la sensation vertigineuse (16,4 %), l'infection des voies aériennes supérieures (15,1 %), la nausée (13,7 %) et la migraine (11 %).

### Tableau résumant les effets indésirables

Les effets indésirables (EI) sont énumérés dans le tableau 1.

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les EI sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez les patients traités par ADZYNMA**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable par terme préférentiel	Catégorie de fréquence par patient
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures	Très fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytose	Fréquent

<b>Classe de systèmes d'organes MedDRA</b>	<b>Effet indésirable par terme préférentiel</b>	<b>Catégorie de fréquence par patient</b>
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalée	Très fréquent
	Sensation vertigineuse	Très fréquent
	Migraine	Très fréquent
	Somnolence	Fréquent
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Diarrhée	Très fréquent
	Nausée	Très fréquent
	Constipation	Fréquent
	Distension abdominale	Fréquent
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Asthénie	Fréquent
	Sensation de chaud	Fréquent
<b>Investigations</b>	Activité ADAMTS13 anormale	Fréquent

### Population pédiatrique

Il existe peu d'informations issues d'études contrôlées sur ADZYNMA chez les patients pédiatriques. L'évaluation de la sécurité chez les patients pédiatriques repose sur les données de sécurité d'une étude clinique de phase 3 comparant ADZYNMA à des plasmathérapies (plasma frais congelé [PFC], plasma traité par solvant/détergent [S/D] ou concentrés de facteur VIII:facteur de von Willebrand [FVIII:FVW], selon l'assignation de l'investigateur) et d'une étude de phase 3b. Ces études ont porté sur 21 patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans répartis dans 2 cohortes (20 recevant le traitement prophylactique et 1 le traitement à la demande). Dans l'ensemble, le profil de sécurité chez ces patients pédiatriques était similaire à celui observé dans la population adulte.

Un nouveau-né âgé de 36 heures a été traité par ADZYNMA dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel et n'a pas eu de problèmes de sécurité ou d'immunogénicité signalés après 2 ans de traitement prophylactique.

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants devraient être les mêmes que chez les adultes.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Dans les études cliniques, des doses uniques allant jusqu'à 160 UI/kg ont été utilisées, et leur profil de sécurité était généralement cohérent avec les résultats des études cliniques chez les patients atteints de PTTc.

En cas de surdosage, compte tenu de l'action pharmacologique de l'ADAMTS13r, il existe un risque potentiel accru de saignement (voir rubrique 5.1).

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antithrombotiques, enzymes, Code ATC : B01AD13

#### Mécanisme d'action

L'ADAMTS13r est une forme recombinante de l'ADAMTS13 endogène. L'ADAMTS13 est une métalloprotéase à zinc plasmatique qui régule l'activité du facteur de von Willebrand (FVW) en clivant les multimères FVW de haut et de très haut poids moléculaire en unités plus petites et en réduisant ainsi les propriétés de liaison plaquettaire du FVW et sa capacité à former des microthrombi. ADAMTS13r devrait réduire ou éliminer la formation spontanée de microthrombi de plaquettes-FVW qui conduit à la consommation de plaquettes et à la thrombocytopénie chez les patients atteints de PTTc.

#### Effets pharmacodynamiques

##### *Immunogénicité*

Des anticorps anti-médicaments ont été très couramment détectés. Aucune preuve de l'impact des anticorps anti-médicaments sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité n'a été observée, mais les données restent limitées (voir rubrique 4.4).

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité cliniques ont été évaluées dans deux études en cours (étude 281102 et étude 3002).

##### *Étude 281102*

ADZYNMA a fait l'objet d'une étude internationale de phase 3, prospective, randomisée, contrôlée, ouverte, multicentrique, croisée sur deux périodes (cross-over), suivie d'une période de continuation mono-bras (étude 281102) évaluant l'efficacité et la sécurité d'un TES prophylactique et à la demande avec ADZYNMA par rapport aux plasmathérapies chez les patients atteints de PTTc sévère (activité ADAMTS13 < 10 %).

##### Traitement prophylactique enzymatique substitutif chez les patients atteints de PTTc

L'efficacité d'ADZYNMA dans le traitement prophylactique des patients atteints de PTTc a été évaluée chez 46 patients de la cohorte prophylactique qui ont été randomisés pour recevoir 6 mois de traitement prophylactique avec soit 40 UI/kg ( $\pm 4$  UI/kg) d'ADZYNMA, soit des plasmathérapies (période 1) une fois par semaine (pour les patients qui étaient traités avec des plasmathérapies une fois par semaine avant de rejoindre l'étude) ou toutes les deux semaines, puis sont passés à l'autre traitement pendant 6 mois (période 2). Après les périodes 1 et 2, tous les patients sont entrés dans une période de traitement de 6 mois à bras unique avec ADZYNMA (période 3). La fréquence initiale d'administration du traitement prophylactique avec ADZYNMA était la suivante : une semaine sur deux pour 35 (76,1 %) patients et une fois par semaine pour 9 (19,6 %) patients.

L'âge moyen (écart-type) était de 30,5 (16,0) ans (intervalle : 3 à 58 ans). Sur les 46 patients, 4 (8,7 %) étaient âgés de moins de 6 ans, 4 (8,7 %) étaient âgés de  $\geq 6$  à < 12 ans, 4 (8,7 %) étaient âgés de  $\geq 12$  à < 18 ans, et 34 (73,9 %) étaient âgés de  $\geq 18$  ans. Le poids moyen (écart-type) était de 65,9 kg (21,8) (intervalle : 18,5 à 102,4 kg), et la majorité des patients étaient blancs (65,2 %) et étaient des femmes (58,7 %), dont 74,1 % étaient en âge de procréer.

Avant de rejoindre l'étude, la majorité (69,6 %) des patients ont reçu un traitement par PFC, 21,7 % ont reçu du plasma au solvant-détergent (S/D) et 6,5 % ont reçu du concentré de FVIII-FVW.

L'efficacité du traitement prophylactique avec ADZYNMA chez les patients atteints de PTTc a été évaluée sur la base de l'incidence des épisodes aigus de PTT (définis par une baisse de la numération plaquettaire [ $\geq 50\%$  par rapport à la valeur initiale ou une numération plaquettaire  $< 100 \times 10^9/L$ ] et une élévation de la lactate déshydrogénase [LDH] [ $> 2$  fois la valeur initiale ou  $> 2$  fois la limite supérieure de la normale (LSN)]), des épisodes subaigus de PTT (définis par un événement de thrombocytopénie ou d'anémie hémolytique microangiopathique, des signes et symptômes spécifiques aux organes, notamment des événements de dysfonctionnement rénal, de symptômes neurologiques, de fièvre, de fatigue/léthargie et/ou de douleurs abdominales) et des manifestations de PTT (comme une thrombocytopénie, une anémie hémolytique microangiopathique, des symptômes neurologiques, un dysfonctionnement rénal et des douleurs abdominales) ; ainsi que l'incidence de doses supplémentaires administrées en raison d'épisodes subaigus de PTT (voir tableau 2).

**Tableau 2 : Résultats de l'efficacité de la cohorte prophylactique chez les patients atteints de PTTc (périodes 1 et 2)**

	<b>ADZYNMA</b> N = 45	<b>Plasmathérapies</b> N = 46
<b>Épisodes aigus de PTT</b>		
Nombre de patients avec épisode (nombre d'épisodes)	0 (0)	1 (1)
<b>Épisodes subaigus de PTT</b>		
Nombre de patients avec épisode (nombre d'épisodes)	1 (1)	6 (7)
Nombre de patients ayant reçu une dose supplémentaire en raison d'un épisode subaigu	0	4
Nombre de doses supplémentaires administrées en raison d'un épisode subaigu	0	9
<b>Manifestations de PTT</b>		
<b>Événements de thrombocytopénie<sup>a</sup></b>		
Nombre de patients avec événement (nombre d'événements)	13 (49)	23 (91)
Taux d'événements annualisé basé sur un modèle <sup>b</sup> , MMC (ES)	0,92 (0,262)	1,72 (0,457)
<b>Événements d'anémie hémolytique microangiopathique<sup>c</sup></b>		
Nombre de patients avec événement (nombre d'événements)	8 (23)	12 (32)
Taux d'événements annualisé basé sur un modèle <sup>b</sup> , MMC (ES)	0,37 (0,136)	0,59 (0,194)
<b>Événements de symptômes neurologiques<sup>d</sup></b>		
Nombre de patients avec événement (nombre d'événements)	4 (18)	7 (29)
Taux d'événements annualisé basé sur un modèle <sup>b</sup> , MMC (ES)	0,13 (0,068)	0,23 (0,109)
<b>Événements de dysfonctionnement rénal<sup>e</sup></b>		
Nombre de patients avec événement (nombre d'événements)	5 (11)	2 (5)

	<b>ADZYNMA</b> N = 45	<b>Plasmathérapies</b> N = 46
Taux d'événements annualisé basé sur un modèle <sup>b</sup> , MMC (ES)	0,17 (0,090)	0,08 (0,052)
Événements de douleurs abdominales		
Nombre de patients avec évènement (nombre d'événements)	2 (4)	6 (8)
Taux d'événements annualisé basé sur un modèle <sup>b</sup> , MMC (ES)	0,09 (0,055)	0,17 (0,086)

MMC = moyenne des moindres carrés ; ES = erreur standard ; PTT = purpura thrombotique thrombocytopénique.

<sup>a</sup> Baisse de la numération plaquettaire  $\geq 25$  % par rapport à la valeur initiale ou une numération plaquettaire  $< 150 \times 10^9/L$ .

<sup>b</sup> D'après un modèle binominal négatif à effets mixtes.

<sup>c</sup> Élévation du taux de LDH  $> 1,5$  fois la valeur initiale ou  $> 1,5$  fois la LSN.

<sup>d</sup> Affections du système nerveux liés au PTT (p. ex. céphalée, confusion mentale, troubles de la mémoire, irritabilité, paresthésie, dysarthrie, dysphonie, troubles visuels, symptômes moteurs focaux ou généraux dont convulsions).

<sup>e</sup> Augmentation de la créatinine sérique  $> 1,5$  fois la valeur initiale.

Les résultats globaux de l'efficacité d'ADZYNMA ont été cohérents tout au long de l'étude, y compris pendant la période 3 et dans toutes les tranches d'âge.

#### Traitement enzymatique substitutif à la demande en cas d'épisode aigu de PTT

L'efficacité du traitement enzymatique substitutif à la demande en cas d'épisode aigu de PTT a été évaluée sur la base de la proportion d'épisodes aigus de PTT répondant à ADZYNMA dans les cohortes prophylactiques et à la demande pendant toute la durée de l'étude.

Un épisode aigu de PTT répondant à ADZYNMA a été défini comme un épisode de PTT résolu lorsque la numération plaquettaire était  $\geq 150 \times 10^9/L$  ou que la numération plaquettaire était inférieure à 25 % par rapport à la valeur initiale, selon la première éventualité, et que le taux de LDH était  $\leq 1,5$  fois la valeur initiale ou  $\leq 1,5$  fois la LSN, sans nécessiter l'utilisation d'un autre agent contenant de l'ADAMTS13.

La cohorte à la demande comprenait 5 patients adultes ( $\geq 18$  ans) et 1 patient pédiatrique ( $< 6$  ans). Les patients qui faisaient partie de cette cohorte ont présenté un total de 7 épisodes aigus de PTT. Sur ces 6 patients, 2 ont été randomisés pour recevoir un traitement à la demande avec ADZYNMA et 4 ont été randomisés pour recevoir des plasmathérapies. Les 7 épisodes aigus de PTT ont disparu après un traitement par ADZYNMA ou par des plasmathérapies dans les 5 jours.

La plupart des patients (66,7 %) étaient des hommes, blancs (50 %), avec un âge médian (min, max) de 20 (5, 36) ans, un poids moyen (ET) de 56,4 (18,6) kg et un poids médian (min, max) de 64,3 (23,0, 74,0) kg.

#### *Étude 3002 (étude de continuation)*

Les patients qui ont terminé l'étude de phase 3 (étude 281102) étaient éligibles pour participer à une étude de continuation à long terme (étude 3002). La cohorte prophylactique contenait 65 patients, dont 40 provenaient de l'étude 281102 et 25 étaient des patients naïfs de tout traitement. Parmi les 40 patients provenant de l'étude, 7 (17,5 %) étaient âgés de  $\geq 12$  à  $< 18$  ans, et 33 (82,5 %) étaient âgés de  $\geq 18$  ans. Sur les 25 patients naïfs de tout traitement, 3 (12 %) étaient âgés de moins de 6 ans, 3 (12 %) étaient âgés de  $\geq 6$  à  $< 12$  ans, 3 (12 %) étaient âgés de  $\geq 12$  à  $< 18$  ans, et 16 (64 %) étaient âgés de  $\geq 18$  ans. La cohorte à la demande contenait 1 patient âgé de  $\geq 6$  à  $< 12$  ans. Tous les patients ont été traités avec ADZYNMA. La durée moyenne et la durée maximale du traitement prophylactique

ont été respectivement de 0,98 an et de 2,17 ans. Les taux d'incidence des épisodes aigus et subaigus de PPT et des manifestations de PPT étaient cohérents avec les résultats de l'étude 281102.

### Population pédiatrique

Dans l'ensemble, l'efficacité chez les patients pédiatriques était similaire à celle observée dans la population adulte.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ADZYNMA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

### Circonstances exceptionnelles

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Le profil pharmacocinétique d'ADZYNMA a été déterminé sur la base de l'activité ADAMTS13 analysée lors des études cliniques.

Après l'administration intraveineuse d'une dose unique d'ADZYNMA à raison de 5 UI/kg, 20 UI/kg et 40 UI/kg à des adultes et des adolescents, des augmentations liées à la dose de l'activité ADAMTS13 individuelle ont été observées et ont atteint un maximum environ 1 heure après l'administration ou plus tôt. À la dose clinique de 40 UI/kg, la demi-vie moyenne (ET) et le temps de résidence moyen (TRM) chez les adultes et les adolescents étaient respectivement de 47,8 (13,7) heures et 63,8 (16,0) heures.

Les paramètres pharmacocinétiques de population de l'activité ADAMTS13, après l'administration IV d'ADZYNMA à raison de 40 UI/kg chez les adultes, les adolescents et les jeunes enfants sont décrits dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques de l'activité ADAMTS13 après l'administration IV d'ADZYNMA chez les patients atteints de PTTc**

<b>Paramètre (unité)</b>	<b>Moyenne (ET) Min ; Max (N = 83)</b>
$C_{max}$ (UI/mL)	1,13 (0,29) 0,72 ; 2,29
AUC (UI*h/mL)	72,8 (37,4) 38,7 ; 274
Durée d'activité d'ADAMTS13 supérieure à 10 % (jours)	8,85 (2,45) 4,51 ; 14,0

AUC = aire sous la courbe activité d'ADAMTS13-temps ;  $C_{max}$  = activité maximale ADAMTS13.

Remarque : 1 UI/mL d'activité d'ADAMTS13 correspond à une activité normale moyenne de 100 %.

L'administration intraveineuse d'ADZYNMA à raison de 40 UI/kg a entraîné une augmentation approximative de plus de 5 fois des expositions à l'activité ADAMTS13 ( $C_{max}$ , AUC et durée supérieure à 10 % d'activité d'ADAMTS13) et une variabilité plus faible par rapport aux plasmathérapies.

### Populations particulières

*Âge, sexe, origine ethnique et autres facteurs intrinsèques*

Outre le schéma posologique basé sur le poids corporel, aucun facteur intrinsèque tel que l'âge, le sexe, la race, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) à l'inclusion et la bilirubine initiale n'a été identifié comme covariable ayant une incidence sur la pharmacocinétique de l'ADAMTS13.

L'activité ADAMTS13 et les caractéristiques pharmacocinétiques (TRM, volume de distribution à l'état d'équilibre [ $V_{ss}$ ] et clairance [CL]) étaient similaires dans tous les groupes d'âge chez les patients atteints de PTTc. La posologie d'ADZYNMA basée sur le poids corporel fournit des paramètres pharmacocinétiques d'activité ADAMTS13 similaires ( $C_{max}$  et activité d'ADAMTS13 moyenne [ $C_{moy}$ ]) dans les différents groupes d'âge, y compris les patients pédiatriques âgés de < 12 ans.

Chez les enfants de < 10 kg de poids corporel, la durée médiane au-dessus de 10 % de l'activité ADAMTS13 a été estimée plus courte (environ 5 à 6 jours) que chez les adultes (environ 10 jours).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique, toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement, tolérance locale et immunogénicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Aucune étude n'a été menée avec l'ADAMTS13r pour évaluer son potentiel mutagène ou cancérigène.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Poudre

Chlorure de sodium  
Chlorure de calcium dihydraté  
L-histidine  
Mannitol  
Sucrose  
Polysorbate 80 (E433)

#### Solvant

Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Flacon non ouvert

3 ans

#### Après reconstitution

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 6 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode d'ouverture/de reconstitution/de dilution prévient tout risque de contamination microbienne. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

#### Poudre

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

ADZYNMA peut être conservé à température ambiante jusqu'à 30 °C pendant une période allant jusqu'à 6 mois sous forme lyophilisée, mais sans dépasser la date de péremption.

Ne pas remettre ADZYNMA au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante.

Noter sur l'emballage la date à laquelle ADZYNMA a été sorti du réfrigérateur.

#### Après reconstitution

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

#### ADZYNMA 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

Chaque boîte contient :

- poudre dans un flacon (verre de type I), muni d'un bouchon en caoutchouc butyle
- 5 mL de solvant dans un flacon (verre de type I), muni d'un bouchon en caoutchouc butyle
- un dispositif de reconstitution (BAXJECT II Hi-Flow)
- une seringue à usage unique de 10 mL
- un set de perfusion 25G
- deux tampons d'alcool

#### ADZYNMA 1 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

Chaque boîte contient :

- poudre dans un flacon (verre de type I), muni d'un bouchon en caoutchouc butyle
- 5 mL de solvant dans un flacon (verre de type I), muni d'un bouchon en caoutchouc butyle
- un dispositif de reconstitution (BAXJECT II Hi-Flow)
- une seringue à usage unique de 20 mL
- un set de perfusion 25G
- deux tampons d'alcool

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

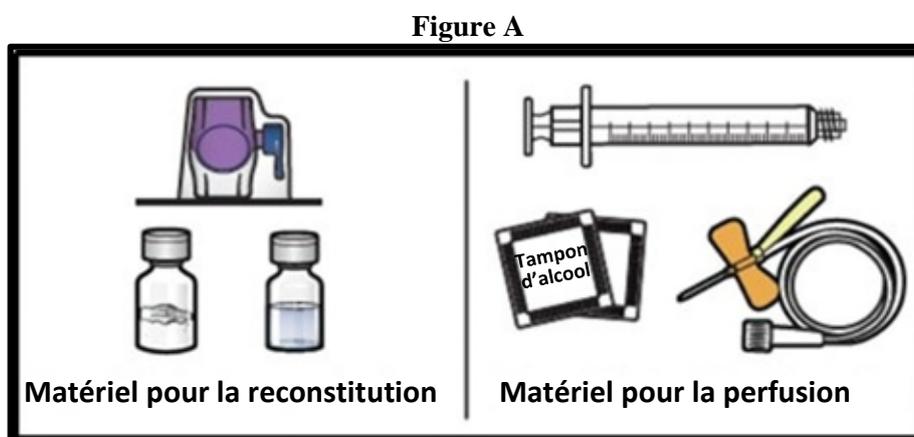
ADZYNMA doit être administré par voie intraveineuse après reconstitution de la poudre avec l'eau pour préparations injectables fournie.

## Instructions générales

- Calculer la dose et le volume d'administration en fonction du poids corporel du patient.
- Utiliser une technique aseptique tout au long de la procédure.
- Vérifier la date de péremption du produit avant de l'utiliser.
- Ne pas utiliser ADZYNMA si la date de péremption est dépassée.
- Si le patient a besoin de plus d'un flacon d'ADZYNMA par injection, reconstituer chaque flacon conformément aux instructions mentionnées dans la rubrique « Reconstitution ». Veuillez noter que le dispositif BAXJECT II Hi-Flow est destiné à être utilisé avec un seul flacon d'ADZYNMA et d'eau pour préparations injectables uniquement, par conséquent, la reconstitution et le prélèvement d'un deuxième flacon dans la seringue nécessitent un deuxième dispositif BAXJECT II Hi-Flow.
- Les médicaments injectables par voie parentérale doivent être inspectés visuellement pour détecter la présence de particules et de décoloration avant l'administration, chaque fois que la solution et le contenant le permettent. La solution d'ADZYNMA reconstituée doit être limpide et incolore.
- Ne pas administrer si des particules ou une décoloration sont observées.
- Administrer ADZYNMA dans les 3 heures suivant la reconstitution lorsqu'il est conservé à température ambiante.
- Ne pas administrer ADZYNMA dans une tubulure déjà utilisée, dilué dans une poche de perfusion ou avec d'autres médicaments administrés en même temps.

## Reconstitution

1. Préparer une surface plane et propre et rassembler tout le matériel dont vous aurez besoin pour la reconstitution et l'administration (**Figure A**).



2. Laisser les flacons d'ADZYNMA et le solvant revenir à température ambiante avant utilisation.
3. Se laver les mains et les sécher soigneusement.

4. Retirer les bouchons en plastique des flacons d'ADZYNMA et de solvant et poser les flacons sur une surface plane (**Figure B**).

**Figure B**



5. Essuyer les bouchons en caoutchouc à l'aide d'un tampon d'alcool et les laisser sécher avant utilisation (**Figure C**).

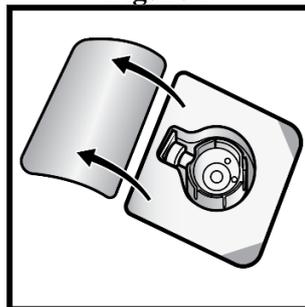
**Figure C**



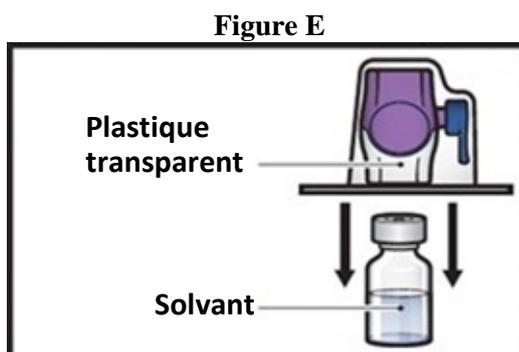
6. Ouvrir l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en retirant l'opercule, sans toucher l'intérieur (**Figure D**).

- **Ne pas** retirer le dispositif BAXJECT II Hi-Flow de l'emballage.
- **Ne pas** toucher la **pointe en plastique transparent**.

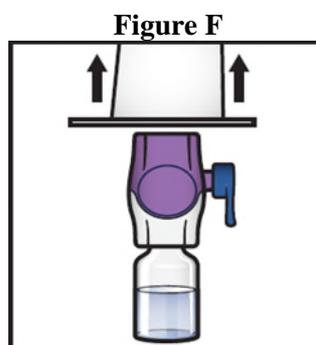
**Figure D**



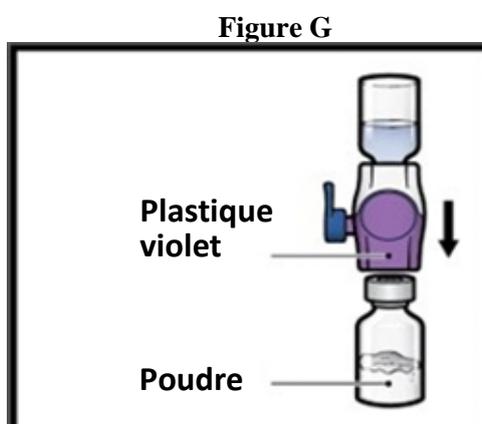
7. Retourner l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow et le placer au-dessus du flacon de solvant. Enfoncer bien droit jusqu'à ce que la **pointe en plastique transparent** perce le bouchon du **flacon de solvant** (Figure E).



8. Saisir l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow par ses rebords et retirer l'emballage du dispositif (Figure F).
- **Ne pas** retirer le **capuchon bleu** du dispositif BAXJECT II Hi-Flow.
  - **Ne pas** toucher la **pointe en plastique violet** exposée.

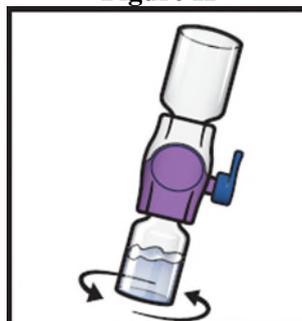


9. **Retourner le système** de façon à ce que le **flacon de solvant** soit sur le dessus. Appuyer sur le dispositif BAXJECT II Hi-Flow jusqu'à ce que la **pointe en plastique violet** perce le bouchon du **flacon de poudre d'ADZYNMA** (Figure G). Le vide aspirera le solvant dans le **flacon de poudre d'ADZYNMA**.
- Vous remarquerez peut-être des bulles ou de la mousse ; ceci est normal et devrait disparaître rapidement.



10. Agiter **doucement** et continuellement les flacons reliés jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute (**Figure H**).
- **Ne pas** secouer le flacon.

**Figure H**

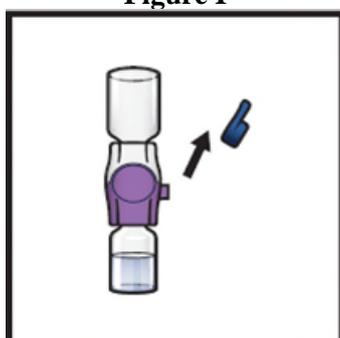


11. Inspecter visuellement la solution reconstituée pour détecter la présence de particules avant de l'administrer.
- **Ne pas** utiliser le produit si des particules ou une décoloration sont observées.
12. Si la dose nécessite plus d'un flacon d'ADZYNMA, reconstituer chaque flacon en suivant les étapes ci-dessus.
- **Utiliser un dispositif BAXJECT II Hi-Flow différent pour reconstituer chaque flacon d'ADZYNMA et de solvant.**

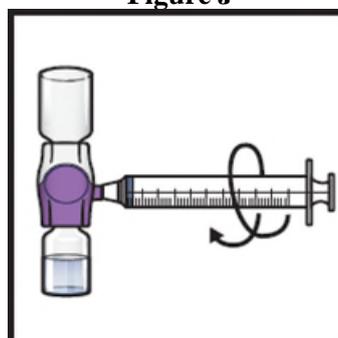
#### Instructions d'administration

13. Retirer le **capuchon bleu** du dispositif BAXJECT II Hi-Flow (**Figure I**). Fixer une seringue Luer-lock (**Figure J**).
- **Ne pas** injecter d'air dans le système.

**Figure I**

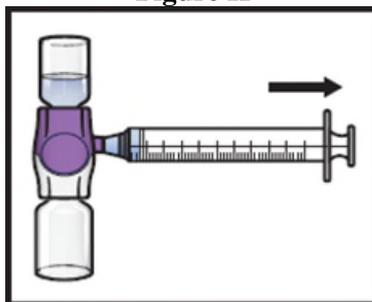


**Figure J**



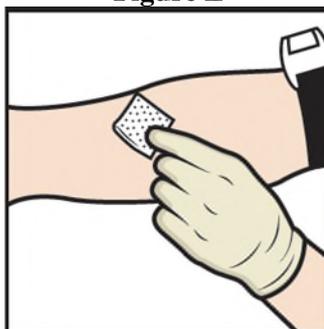
14. **Retourner le système** (le flacon d'ADZYNMA est maintenant au-dessus). Aspirer la **solution reconstituée** dans la seringue en tirant lentement sur le piston (**Figure K**).

**Figure K**



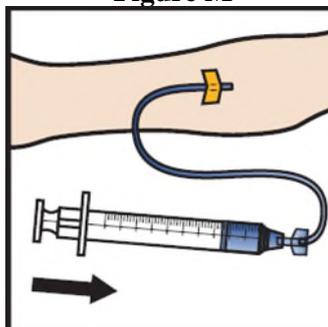
15. Si un patient doit recevoir plus d'un flacon d'ADZYNMA, le contenu de plusieurs flacons peut être prélevé dans la même seringue. Répéter ce processus pour tous les flacons reconstitués d'ADZYNMA jusqu'à ce que le volume total à administrer soit atteint.
16. Retirer la seringue et fixer une aiguille d'injection appropriée ou un set de perfusion.
17. Diriger l'aiguille vers le haut et éliminer les bulles d'air en tapotant doucement la seringue avec votre doigt et en poussant lentement et avec précaution l'air hors de la seringue et de l'aiguille.
18. Poser un garrot et nettoyer le site d'injection choisi à l'aide d'un tampon d'alcool (**Figure L**).

**Figure L**



19. Insérer l'aiguille dans la veine et retirer le garrot.
20. Administrer l'ADZYNMA reconstitué **lentement**, à raison de **2 à 4 mL par minute** (**Figure M**).
- Un pousse-seringue peut être utilisé pour contrôler la vitesse d'administration.

**Figure M**



21. Retirer l'aiguille de la veine et exercer une pression sur le site d'injection pendant plusieurs minutes.
- **Ne pas** remplacer le capuchon sur l'aiguille.
22. Placer l'aiguille, la seringue et les flacons vides dans un collecteur d'objets tranchants.
- **Ne pas** jeter les seringues et les aiguilles dans les ordures ménagères.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE  
ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET  
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE  
SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET  
EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES  
POST-AUTORISATION CONCERNANT  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS  
CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Vienne, Autriche

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant toute utilisation d'ADZYNMA à domicile/en auto-administration, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit s'accorder avec l'autorité nationale compétente sur le contenu et le format des matériels éducatifs pour l'utilisation d'ADZYNMA à domicile/en auto-administration, notamment les supports de communication, les modalités de diffusion et tout autre aspect du programme.

Les matériels éducatifs pour l'utilisation du médicament visent à fournir des conseils sur la manière de gérer les risques d'hypersensibilité lors de l'administration à domicile/en auto-administration.

Le titulaire de l'AMM veillera à ce que, dans chaque État membre où ADZYNMA est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire et les patients/aidants susceptibles d'utiliser ADZYNMA aient accès au matériel éducatif suivant ou se le voient remettre :

- le matériel éducatif destiné aux médecins ;
- le dossier d'information du patient.

**Matériel éducatif destiné aux médecins :**

- le Résumé des Caractéristiques du Produit ;
- le guide destiné aux professionnels de santé pour la gestion de l'hypersensibilité dans le cadre de l'utilisation d'ADZYNMA à domicile/en auto-administration ;
- la carte d'alerte du patient/de l'aidant pour la gestion de l'hypersensibilité dans le cadre de l'utilisation d'ADZYNMA à domicile/en auto-administration.
- **Guide destiné aux professionnels de santé :**
  - le professionnel de santé recevra des informations sur le risque d'hypersensibilité associé à ADZYNMA ;
  - le risque d'hypersensibilité doit être pris en compte dans l'évaluation de l'éligibilité du patient à l'administration à domicile/à l'auto-administration ;
  - le professionnel de santé doit communiquer les signes et symptômes d'hypersensibilité et les mesures à prendre par le patient en cas d'hypersensibilité ;
  - le professionnel de santé recevra les éléments essentiels pour conseiller les patients sur les risques et l'utilisation de la carte d'alerte du patient/de l'aidant.
- **Carte d'alerte du patient/de l'aidant :**
  - réactions d'hypersensibilité susceptibles de survenir pendant le traitement par ADZYNMA ;
  - informations sur les signes et symptômes liés aux réactions d'hypersensibilité et sur le moment où il convient de consulter des professionnels de santé ;
  - comprendre les mesures à prendre (c'est-à-dire consulter immédiatement un médecin) en cas d'apparition de signes et de symptômes ;
  - coordonnées du prescripteur d'ADZYNMA.

**Le dossier d'information du patient :**

- la notice du médicament.

**E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »**

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Afin de mieux évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de l'ADAMTS13r chez les patients atteints de purpura thrombocytopénique thrombotique congénital (PTTc), le titulaire de l'AMM soumettra les résultats de l'étude 281102, une étude de phase 3, prospective, randomisée, contrôlée, ouverte et multicentrique.	Décembre 2024

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Afin de mieux évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de l'ADAMTS13r chez les patients atteints de PTTc, le titulaire de l'AMM soumettra les résultats finaux de l'étude TAK-755-3002, une étude de phase 3b, prospective, ouverte, multicentrique, avec un seul bras de traitement.	Septembre 2027
Afin de mieux évaluer les problèmes de sécurité de l'ADAMTS13r chez les patients atteints de PTTc, le titulaire de l'AMM mènera et soumettra les résultats d'une étude de sécurité post-autorisation (PASS) chez des patients recevant de l'ADAMTS13r selon un protocole convenu.	Rapport d'étude final : décembre 2030
Afin de garantir une surveillance adéquate de la sécurité et de l'efficacité de l'ADAMTS13r dans le traitement des patients atteints de PTTc, le titulaire de l'AMM devra fournir des actualisations annuelles présentant les éventuelles nouvelles informations concernant la sécurité et l'efficacité de l'ADAMTS13r.	Annuellement dans le cadre de la réévaluation annuelle

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### CARTON EXTÉRIEUR (500 UI)

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADZYNMA 500 UI poudre et solvant pour solution injectable  
ADAMTS13r

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque flacon contient 500 UI d'ADAMTS13r, soit environ 100 UI/mL après reconstitution avec 5 mL de solvant.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, L-histidine, mannitol, saccharose, polysorbate 80 (E433) et eau pour préparations injectables. Voir la notice dans l'emballage pour plus d'informations.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

Contenu : 1 flacon de poudre, 1 flacon de solvant (5 mL), 1 dispositif BAXJECT II Hi-Flow, 1 seringue à usage unique de 10 mL, 1 set de perfusion (25G), 2 tampons d'alcool

Matériel pour la reconstitution



(1) flacon ADZYNMA 500 UI



(1) flacon avec 5 mL de solvant pour ADZYNMA



(1) dispositif BAXJECT II Hi-Flow

Matériel pour la perfusion



(2) tampons d'alcool



(1) seringue de 10 mL



(1) set de perfusion 25G

## **5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution.  
Lire la notice avant utilisation.  
Usage unique.

## **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

## **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

## **8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

## **9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une période allant jusqu'à 6 mois, sans toutefois dépasser la date de péremption.

Date de retrait du réfrigérateur : \_\_\_\_\_

## **10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Vienne  
Autriche

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/24/1837/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADZYNMA 500 UI

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE POUR LE FLACON DE POUDRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

ADZYNMA 500 UI poudre pour solution injectable

ADAMTS13r

Voie IV après reconstitution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**CARTON EXTÉRIEUR (1 500 UI)**

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADZYNMA 1 500 UI poudre et solvant pour solution injectable  
ADAMTS13r

### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque flacon contient 1 500 UI d'ADAMTS13r, soit environ 300 UI/mL après reconstitution avec 5 mL de solvant.

### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, L-histidine, mannitol, saccharose, polysorbate 80 (E433) et eau pour préparations injectables. Voir la notice dans l'emballage pour plus d'informations.

### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

**Poudre et solvant pour solution injectable**

Contenu : 1 flacon de poudre, 1 flacon de solvant (5 mL), 1 dispositif BAXJECT II Hi-Flow, 1 seringue à usage unique de 20 mL, 1 set de perfusion (25G), 2 tampons d'alcool

Matériel pour la reconstitution



(1) flacon ADZYNMA 1 500 UI



(1) flacon avec 5 mL de solvant pour ADZYNMA



(1) dispositif BAXJECT II Hi-Flow

Matériel pour la perfusion



(2) tampons d'alcool



(1) seringue de 20 mL



(1) set de perfusion de 25G

## **5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution.  
Lire la notice avant utilisation.  
Usage unique.

## **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

## **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

## **8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

## **9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une période allant jusqu'à 6 mois, sans toutefois dépasser la date de péremption.

Date de retrait du réfrigérateur : \_\_\_\_\_

## **10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Vienne  
Autriche

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/24/1837/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADZYNMA 1 500 UI

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE POUR LE FLACON DE POUDRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

ADZYNMA 1 500 UI poudre pour solution injectable  
ADAMTS13r  
Voie IV après reconstitution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Usage unique.  
Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE POUR LE FLACON DE SOLVANT (5 mL)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Solvant pour ADZYNMA

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

5 mL

**6. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### ADZYNMA 500 UI poudre et solvant pour solution injectable ADZYNMA 1 500 UI poudre et solvant pour solution injectable ADAMTS13r

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'ADZYNMA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ADZYNMA
3. Comment utiliser ADZYNMA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ADZYNMA
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Mode d'emploi

#### 1. Qu'est-ce qu'ADZYNMA et dans quels cas est-il utilisé

ADZYNMA contient la substance active ADAMTS13r, qui est une copie artificielle de l'enzyme (protéine) naturelle ADAMTS13. Cette enzyme est manquante chez les patients atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc).

Le PTT congénital est un trouble sanguin héréditaire très rare qui se traduit par la formation de caillots sanguins dans les petits vaisseaux sanguins de l'ensemble du corps. Ces caillots peuvent bloquer la circulation du sang et l'apport d'oxygène aux organes du corps, ce qui entraîne un nombre de plaquettes (composants qui aident le sang à coaguler) inférieur à la normale dans le sang.

Le PTT congénital est causé par un manque d'enzyme ADAMTS13 dans le sang. L'enzyme ADAMTS13 aide à prévenir la formation de caillots sanguins en décomposant de grosses molécules appelées facteur de von Willebrand (FvW). Lorsque les molécules de FvW sont trop grosses, elles peuvent provoquer des caillots sanguins dangereux. ADZYNMA est utilisé pour reconstituer les taux de l'enzyme ADAMTS13 manquante. Cela permet de décomposer ces grosses molécules en molécules plus petites, réduisant ainsi le risque de formation de caillots sanguins et prévenant potentiellement la réduction du taux de plaquettes sanguines chez les patients atteints de PTTc.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ADZYNMA**

### **N'utilisez jamais ADZYNMA**

- si vous avez présenté des réactions allergiques sévères ou potentiellement mortelles à l'ADAMTS13r ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser ADZYNMA.

#### *Réactions allergiques*

Il y a un risque que vous présentiez une réaction d'hypersensibilité de type allergique à ADZYNMA. Votre médecin doit vous informer des signes précoces de réactions allergiques graves tels que :

- une accélération de la fréquence cardiaque ;
- une oppression thoracique ;
- une respiration sifflante et/ou l'apparition soudaine de difficultés respiratoires ;
- une hypotension artérielle ;
- de l'urticaire, une éruption cutanée et des démangeaisons ;
- un écoulement nasal ou une congestion nasale ;
- des yeux rouges ;
- des éternuements ;
- un gonflement rapide sous la peau au niveau de zones telles que le visage, la gorge, les bras et les jambes ;
- une fatigue ;
- des nausées (envie de vomir) ;
- des vomissements ;
- des sensations telles que des engourdissements, des picotements, des fourmillements ;
- une agitation ;
- une anaphylaxie (réaction allergique grave pouvant entraîner des difficultés à avaler et/ou à respirer, une rougeur ou un gonflement du visage et/ou des mains).

Si l'un de ces symptômes survient, votre médecin décidera si votre traitement par ADZYNMA doit être interrompu et vous donnera des médicaments appropriés pour traiter la réaction allergique. Les symptômes graves, dont les difficultés respiratoires et les sensations de vertige, nécessitent un traitement d'urgence rapide.

#### *Inhibiteurs*

Des anticorps neutralisants (appelés inhibiteurs) peuvent se former chez certains patients recevant ADZYNMA. Ces inhibiteurs pourraient potentiellement empêcher le traitement de fonctionner correctement. Informez votre médecin si vous pensez que votre médicament ne fonctionne pas pour vous.

### **Autres médicaments et ADZYNMA**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas recevoir ADZYNMA pendant la grossesse, sauf si votre médecin vous le recommande expressément. Vous devez décider avec votre médecin si vous pouvez utiliser ADZYNMA si vous allaitez.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ce médicament peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations de vertige et une somnolence (envie de dormir) peuvent survenir après l'utilisation d'ADZYNMA.

### **Tenue d'un journal de suivi**

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du médicament doivent être clairement enregistrés.

### **ADZYNMA contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **ADZYNMA contient du polysorbate 80**

Ce médicament contient 2,7 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon d'ADZYNMA 500 UI ou 1 500 UI, ce qui équivaut à 0,216 mg/kg maximum. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues.

## **3. Comment utiliser ADZYNMA**

Le traitement par ADZYNMA vous sera administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de troubles sanguins.

ADZYNMA est administré par injection intraveineuse (dans une veine). Il est fourni à votre médecin sous forme de poudre qui sera dissoute (restituée) à l'aide du solvant (un liquide capable de dissoudre la poudre) fourni avant d'être administrée.

La dose est calculée en fonction de votre poids corporel.

### Prise du médicament à domicile

Votre médecin peut considérer que vous pouvez utiliser ADZYNMA à domicile si vous tolérez bien vos injections. Lorsque vous serez capable de vous auto-injecter ADZYNMA (ou lorsqu'il vous sera administré par un aidant) une fois que votre médecin traitant et/ou votre infirmier/ère vous aura montré comment faire, votre médecin continuera à surveiller votre réponse au traitement. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable en prenant le médicament à domicile, vous devez arrêter immédiatement l'injection et consulter un professionnel de la santé.

### Dose recommandée

#### *Traitement prophylactique enzymatique substitutif*

La dose habituelle est de 40 UI par kg de poids corporel, administrée toutes les deux semaines. Votre médecin peut modifier la fréquence à une fois par semaine si ADZYNMA toutes les deux semaines n'est pas efficace pour vous.

#### *Traitement enzymatique substitutif à la demande en cas d'épisode soudain de PTT*

Si vous présentez un épisode soudain de purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT), la dose recommandée d'ADZYNMA est la suivante :

- 40 UI/kg de poids corporel le jour 1.
- 20 UI/kg de poids corporel le jour 2.
- 15 UI/kg de poids corporel à partir du jour 3, une fois par jour jusqu'à deux jours après la résolution de l'épisode soudain de PTT.

### **Si vous avez pris plus d'ADZYNMA que vous n'auriez dû**

Prendre une quantité trop importante de ce médicament peut entraîner des saignements.

### **Si vous oubliez de prendre ADZYNMA**

Si vous avez oublié une injection d'ADZYNMA, prévenez votre médecin dès que possible. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez d'utiliser ADZYNMA**

Si vous souhaitez arrêter le traitement par ADZYNMA, parlez-en à votre médecin. Les symptômes de votre maladie peuvent s'aggraver si vous arrêtez le traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'utilisation d'ADZYNMA :

### **Très fréquent** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- infection du nez et de la gorge
- maux de tête
- sensations de vertige
- migraine
- diarrhée
- nausée

### **Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- nombre élevé de plaquettes dans le sang (thrombocytose)
- somnolence
- constipation
- ballonnements (distension abdominale)
- faiblesse (asthénie)
- sensation de chaud
- activité ADAMTS13 anormale

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver ADZYNMA**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

### Flacons non ouverts

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Les flacons de poudre non ouverts d'ADZYNMA peuvent être conservés à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une période allant jusqu'à 6 mois, mais sans dépasser la date de péremption. Ne pas remettre ADZYNMA au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante. Noter sur l'emballage la date à laquelle ADZYNMA a été sorti du réfrigérateur.

### Après reconstitution

Éliminer tout produit reconstitué non utilisé après 3 heures.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez qu'il n'est pas clair et incolore.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient ADZYNMA**

- La substance active, l'ADAMTS13r, est une « désintégrine A et métalloprotéinase recombinante humaine à motifs thrombospondine 13 » purifiée. Chaque flacon de poudre contient 500 ou 1 500 UI d'activité nominale d'ADAMTS13r.
- Le flacon de solvant contient 5 mL d'eau pour préparations injectables.
- Les autres excipients sont le chlorure de sodium, le chlorure de calcium dihydraté, la L-histidine, le mannitol, le saccharose et le polysorbate 80 (E433). Voir rubrique 2, « ADZYNMA contient du sodium » et « ADZYNMA contient du polysorbate 80 »

### **Comment se présente ADZYNMA et contenu de l'emballage extérieur**

ADZYNMA est fourni sous forme de poudre et de solvant pour solution injectable. La poudre est une poudre lyophilisée blanche. Le solvant est clair et incolore.

Chaque boîte contient un flacon de poudre, un flacon de solvant, un dispositif de reconstitution (BAXJECT II Hi-Flow), une seringue à usage unique, un set de perfusion et deux tampons d'alcool.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Vienne  
Autriche

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tél: +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.  
Tél: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Takeda Farmacéutica España, S.A.  
Tél: +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.  
Tél: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Irlande**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malte**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**  
Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**  
Takeda Pharma AB  
Tél: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

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

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

## **7. Mode d'emploi**

Ce mode d'emploi contient des informations sur la façon de reconstituer et d'administrer ADZYNMA. **Ce mode d'emploi est destiné aux professionnels de santé et aux patients/aidants qui administreront ADZYNMA à domicile après avoir été correctement formés par un professionnel de santé.**

Le traitement par ADZYNMA doit être prescrit et supervisé par un professionnel de santé expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de troubles sanguins.

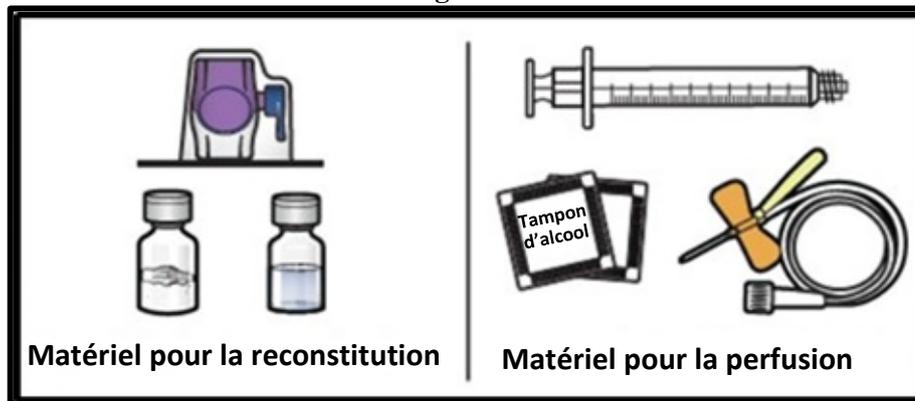
### **Important :**

- **À utiliser par voie intraveineuse après reconstitution uniquement.**
- Utiliser une technique aseptique tout au long de la procédure.
- Vérifier la date de péremption du produit avant de l'utiliser.
- **Ne pas** utiliser ADZYNMA si la date de péremption est dépassée.
- Si le patient a besoin de plus d'un flacon d'ADZYNMA par injection, reconstituer chaque flacon conformément aux instructions mentionnées dans la rubrique « Reconstitution ».
- Inspecter la solution reconstituée d'ADZYNMA pour détecter la présence de particules et de décoloration avant administration. La solution doit apparaître claire et incolore.
- **Ne pas** administrer si des particules ou une décoloration sont observées.
- Utiliser ADZYNMA **dans les 3 heures** suivant la reconstitution lorsqu'il est conservé à température ambiante.
- **Ne pas** administrer ADZYNMA dans une tubulure déjà utilisée, dilué dans une poche de perfusion ou avec d'autres médicaments administrés en même temps.

## Reconstitution

1. Préparez une surface plane et propre et rassemblez tout le matériel dont vous aurez besoin pour la reconstitution et l'administration (**Figure A**).

**Figure A**



2. Laissez les flacons d'ADZYNMA et le solvant revenir à température ambiante avant de les utiliser.
3. Lavez-vous et séchez-vous soigneusement les mains.
4. Retirez les bouchons en plastique des flacons d'ADZYNMA et de solvant et placez-les sur une surface plane (**Figure B**).

**Figure B**



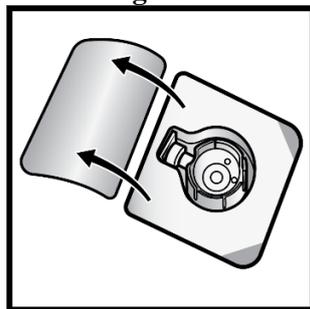
5. Essuyez les bouchons en caoutchouc à l'aide d'un tampon d'alcool et laissez-les sécher avant de les utiliser. (**Figure C**).

**Figure C**



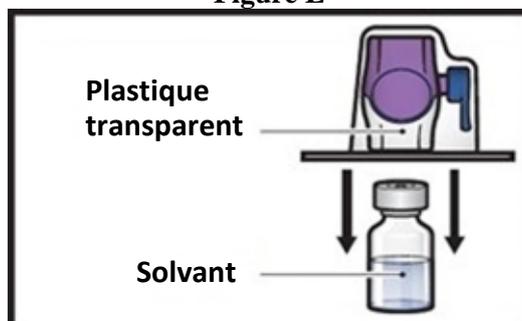
6. Ouvrez l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en retirant le couvercle, sans toucher l'intérieur (**Figure D**).
- **Ne retirez pas** le dispositif BAXJECT II Hi-Flow de l'emballage.
  - **Ne touchez pas** la **pointe en plastique transparent**.

**Figure D**



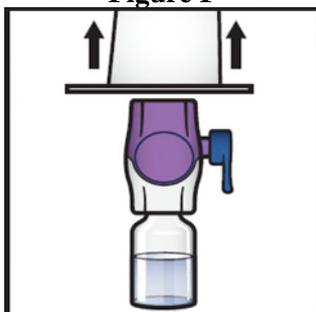
7. Retournez l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow et placez-le au-dessus du flacon de solvant. Enfoncez bien droit jusqu'à ce que la **pointe en plastique transparent** perce le bouchon du **flacon de solvant** (**Figure E**).

**Figure E**



8. Saisissez l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow par ses rebords et retirez-le du dispositif (**Figure F**).
- **Ne retirez pas** le **capuchon bleu** du dispositif BAXJECT II Hi-Flow.
  - **Ne touchez pas** la **pointe en plastique violet** exposée.

**Figure F**

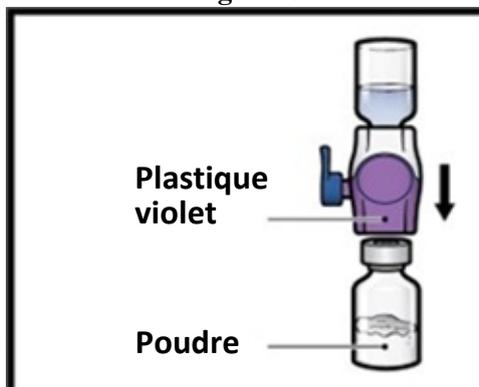


9. **Retournez le système** de façon à ce que le **flacon de solvant** soit sur le dessus. Appuyez sur le dispositif BAXJECT II Hi-Flow jusqu'à ce que la **pointe en plastique violet** perce le bouchon

du **flacon de poudre d'ADZYNMA (Figure G)**. Le vide aspirera le solvant dans le **flacon de poudre d'ADZYNMA**.

- Vous remarquerez peut-être des bulles ou de la mousse ; ceci est normal et devrait disparaître rapidement.

**Figure G**



10. Agitez **doucement** et continuellement les flacons reliés jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute (**Figure H**).

- **Ne secouez pas** le flacon.

**Figure H**



11. Inspectez visuellement la solution reconstituée pour détecter la présence de particules avant de l'administrer.

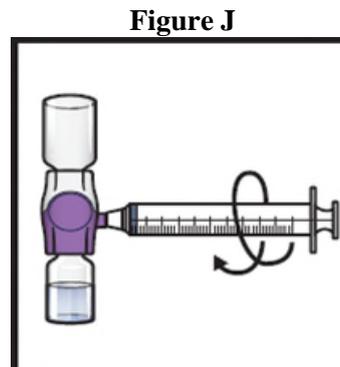
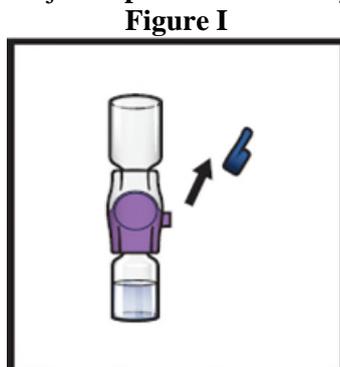
- **N'utilisez pas** le produit si des particules ou une décoloration sont observées.

12. Si la dose nécessite plus d'un flacon d'ADZYNMA, reconstituez chaque flacon en suivant les étapes ci-dessus.

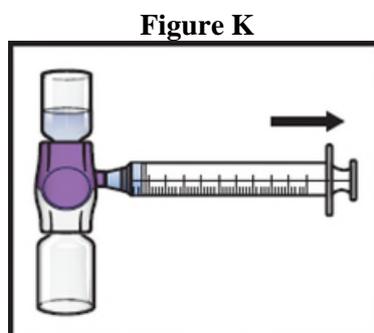
- **Utilisez un dispositif BAXJECT II Hi-Flow différent pour reconstituer chaque flacon d'ADZYNMA et de solvant.**

## Administration d'ADZYNMA

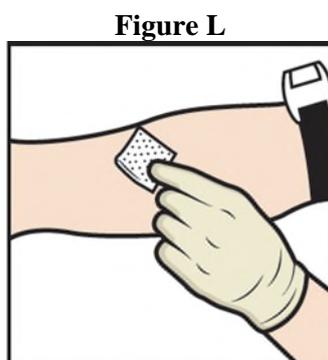
13. Retirez le **capuchon bleu** du dispositif BAXJECT II Hi-Flow (**Figure I**). Fixez une seringue Luer-lock (**Figure J**).
  - N'injectez **pas** d'air dans le système.



14. **Retournez le système** (le flacon d'ADZYNMA est maintenant au-dessus). Prélevez la **solution reconstituée** dans la seringue en tirant lentement sur le piston (**Figure K**).

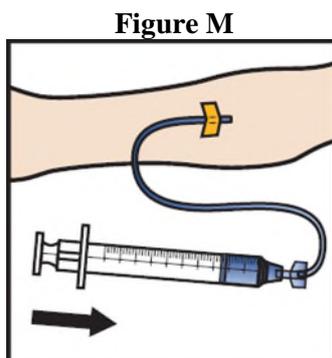


15. Si un patient doit recevoir plus d'un flacon d'ADZYNMA, le contenu de plusieurs flacons peut être aspiré dans la même seringue. Répétez ce processus pour tous les flacons reconstitués d'ADZYNMA jusqu'à ce que le volume total à administrer soit atteint.
16. Retirez la seringue et fixez une aiguille d'injection appropriée ou un set de perfusion.
17. Dirigez l'aiguille vers le haut et éliminez les bulles d'air en tapotant doucement la seringue avec votre doigt et en poussant lentement et avec précaution l'air hors de la seringue et de l'aiguille.
18. Posez un garrot et nettoyez le site d'injection choisi à l'aide d'un tampon d'alcool (**Figure L**).



19. Insérez l'aiguille dans la veine et retirez le garrot.

20. Administrez l'ADZYNMA reconstitué **lentement**, à une vitesse de **2 à 4 mL par minute** (**Figure M**).
- Un pousse-seringue peut être utilisé pour contrôler la vitesse d'administration.



21. Retirez l'aiguille de la veine et exercez une pression sur le site d'injection pendant plusieurs minutes.
- **Ne** remplacez **pas** le capuchon sur l'aiguille.

### Conservation d'ADZYNMA

- Conservez ADZYNMA au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant une période allant jusqu'à 6 mois.
- **Ne** remettez **pas** ADZYNMA au réfrigérateur après l'avoir conservé à température ambiante.
- **Notez** sur la boîte la date à laquelle ADZYNMA a été sorti du réfrigérateur.
- **Ne** congelez **pas**.
- À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.
- **N'**utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP.
- Utilisez ADZYNMA **dans les 3 heures** suivant la reconstitution. Éliminez tout produit reconstitué non utilisé s'il n'est pas utilisé dans les 3 heures suivant la reconstitution.

### Élimination d'ADZYNMA

- Les flacons sont à **usage unique**.
- Jetez l'aiguille, la seringue et les flacons vides usagés dans un collecteur d'objets tranchants résistant aux perforations.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR  
LE MARCHE DANS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES PRESENTEES PAR  
L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

**Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à:**

- **Autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.