

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 250 IE / 5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADYNOVI 500 IE / 5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADYNOVI 1.000 IE / 5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADYNOVI 2.000 IE / 5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADYNOVI 3.000 IE / 5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

ADYNOVI 250 IE / 5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 250 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA) ruriotocog alfa pegol, svarende til en koncentration på 50 IE/ml efter rekonstitution med 5 ml solvens.

ADYNOVI 500 IE / 5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 500 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA) ruriotocog alfa pegol, svarende til en koncentration på 100 IE/ml efter rekonstitution med 5 ml solvens.

ADYNOVI 1.000 IE / 5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 1.000 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA) ruriotocog alfa pegol, svarende til en koncentration på 200 IE/ml efter rekonstitution med 5 ml solvens.

ADYNOVI 2.000 IE / 5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 2.000 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA) ruriotocog alfa pegol, svarende til en koncentration på 400 IE/ml efter rekonstitution med 5 ml solvens.

ADYNOVI 3.000 IE / 5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 3.000 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA) ruriotocog alfa pegol, svarende til en koncentration på 600 IE/ml efter rekonstitution med 5 ml solvens.

Styrken (internationale enheder) bestemmes ved hjælp af kromogen analysen i henhold til den Europæiske Farmakopé. ADYNOVIs specifikke aktivitet er ca. 3.800-6.000 IE/mg protein.

Ruriotocog alfa pegol [PEGyleret human koagulationsfaktor VIII (rDNA)] er et protein, der har 2.332 aminosyrer med en molekylvægt på cirka 280 kDa, konjugeret med 20 kDa polyethylenglycol (PEG). Det er produceret ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi i en ovariecellelinje fra kinesiske hamstere (CHO).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas med pulver indeholder 0,45 mmol (10 mg) natrium og 0,5 mg polysorbat 80 (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektionsvæske, opløsning).

Pulver: Hvidt til offwhite løst pulver.

Solvens: Klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og derover med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør foregå under opsyn af en læge med erfaring i behandling af hæmofili.

Overvågning af behandling

Under behandlingsforløbet tilrådes relevant bestemmelse af plasma faktor VIII-niveauer som vejledning for den dosis, der skal administreres, og hyppigheden af gentagne infusioner. Responsen på faktor VIII kan variere fra patient til patient med forskellige halveringstider og forskellig bedring. Dosis baseret på legemsvægt kan kræve justering hos undervægtige eller overvægtige patienter. I tilfælde af større kirurgiske indgreb i særdeleshed er præcis overvågning af substitutionsbehandlingen med koagulationsanalyse (plasma faktor VIII-aktivitet) ufravigelig.

En feltundersøgelse har vist, at plasma faktor VIII-niveauet kan overvåges enten ved hjælp af kromogen substratanalyse eller en enkelttrins koagulationsanalyse, der rutinemæssigt anvendes i kliniske laboratorier.

Dosering

Dosis og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af faktor VIII-manglen, blødningens placering og omfang samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af faktor VIII-enheder, som administreres, udtrykkes i internationale enheder (IE), der er baseret på WHO's (Verdenssundhedsorganisationens) aktuelle koncentrationstandard for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktivitet i plasma udtrykkes enten som en procentdel (i forhold til normalt humant plasma) eller fortrinsvis i internationale enheder (i forhold til en international standard for faktor VIII i plasma).

En international enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til mængden af faktor VIII i én ml normalt humant plasma.

Behandling efter behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt øger plasma faktor VIII-aktiviteten med 2 IE/dl. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Nødvendige internationale enheder (IE) = legemsvægt (kg) x ønsket faktor VIII-stigning (%) x 0,5

Den mængde, der skal administreres, og administrationshyppigheden skal altid indrettes efter den kliniske effekt i det enkelte tilfælde.

I tilfælde af følgende blødningsepisoder må faktor VIII-aktiviteten ikke falde under det givne plasma aktivitetsniveau (i % af det normale eller IE/dl) i den tilsvarende periode.

Følgende Tabel 1 kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb.

Tabel 1: Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb

Blødningsgrad/type af kirurgisk procedure	Nødvendigt faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Dosisfrekvens (timer)/behandlingsens varighed (dage)
Blødning		
Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20 – 40	Injektion gentages hver 12. til 24. time. Mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden kendetegnet ved smerter er ophørt, eller heling er opnået.
Mere udbredt hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom.	30 – 60	Injektion gentages hver 12. til 24. time i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut funktionsindskrænkning er forsvundet.
Livstruende blødninger.	60 – 100	Injektion gentages hver 8.-24. time, indtil faren er ovre.
Kirurgi		
<i>Mindre</i> Inklusive tandudtrækning.	30 – 60	Hver 24. time mindst 1 dag, indtil opheling er opnået.
<i>Større</i>	80 – 100 (præ- og postoperative)	Injektion gentages hver 8. til 24. time, indtil tilstrækkelig sårheling er opnået. Fortsæt derefter behandling i mindst yderligere 7 dage for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30-60 % (IE/dl).

Profylakse

Til langtidsprofylakse er den anbefalede dosis 40 til 50 IE ADYNOVI pr. kg legemsvægt to gange ugentligt i intervaller på 3 til 4 dage. Dosisjusteringer og administrationsintervaller kan overvejes på basis af opnåede faktor VIII-niveauer og blødningstendensen hos den enkelte patient (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pædiatrisk population

Til behandling ved behov er doseringen til pædiatriske patienter (i alderen 12 til 18 år) den samme som doseringen til voksne patienter. Profylaktisk behandling til patienter fra 12 til < 18 år er den samme som behandlingen til voksne patienter. De foreliggende data hos patienter under 12 år er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. Dosisjusteringer og administrationsintervaller kan overvejes på basis af opnåede faktor VIII-niveauer og blødningstendensen hos den enkelte patient (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

ADYNOVI er til intravenøs anvendelse.

Indgivelseshastigheden bør bestemmes, så den sikrer patientens velbefindende, dog maksimalt op til 10 ml/min.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for modermolekylet octocog alfa eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kendt allergisk reaktion over for muse- eller hamsterprotein.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner, deriblandt anafylaksi, er rapporteret med ADYNOVI. Lægemidlet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner. Hvis der opstår symptomer på overfølsomhed, skal patienterne rådes til straks at ophøre med brugen af lægemidlet og kontakte lægen. Patienterne bør informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner inklusive nældefeber, generaliseret urticaria, thoraxkonstriktion, hvæsende åndedræt, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af shock skal gældende medicinsk standard for shockbehandling iværksættes.

Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 50 eksponeringsdage (ED'er), men fortsætter gennem hele livet, selvom risikoen ikke er almindelig.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter, der er i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter, overvåges nøje for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor er behandling med faktor VIII måske ikke tilstrækkeligt effektiv, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandlingen af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kardiovaskulære hændelser

Hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer kan substitutionsbehandling med faktor VIII øge den kardiovaskulære risiko.

Kateterrelaterede komplikationer under behandling

Når det er nødvendigt at anvende et centralt venekateter (CVK), bør risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteriæmi og trombose på kateterstedet, tages i betragtning.

Overvejelser vedrørende hjælpestoffer

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,5 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. Afhængigt af legemsvægten og doseringen kan patienten få mere end ét hætteglas. Dette skal tages i betragtning hos patienter, der følger en natriumrestriktiv diæt.

Polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 pr. hætteglas, svarende til 0,1 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

For at sikre et link mellem patienten og lægemiddelbatchen anbefales det på det kraftigste, at navnet og batchnummeret på produktet bliver registreret, hver gang ADYNOVI bliver administreret til en patient.

Pædiatrisk population

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret om interaktioner mellem human koagulationsfaktor VIII (rDNA)-produkter og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke udført reproduktionsstudier med faktor VIII hos dyr. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med hensyn til anvendelse af faktor VIII under graviditet og amning. Faktor VIII bør derfor kun bruges under graviditet og amning på tvingende indikation.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

ADYNOVI påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Overfølsomhed eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brænden og svien på injektionsstedet, kuldegysninger, rødmen, generaliseret urticaria, hovedpine, nældefeber, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, thoraxkonstriktion, prikkende fornemmelse i huden, opkastning, hvæsende åndedræt) er observeret i sjældne tilfælde og kan i nogle tilfælde udvikle sig til alvorlig anafylaksi (herunder shock).

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med ADYNOVI. Hvis sådanne inhibitorer forekommer, vil tilstanden vise sig ved utilstrækkelig klinisk respons. I sådanne tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter. (se pkt. 5.1)

Tabel over bivirkninger

ADYNOVIs sikkerhed er evalueret hos 478 unikke patienter med svær hæmofili A (factor VIII mindre end 1 % af normalen), af hvilke 360 var tidligere behandlede patienter (previously treated patients –

PTP'er), og 118 var tidligere ubehandlede patienter (previously untreated patients – PUP'er), som fik mindst en dosis ADYNOVI i 7 afsluttede, åbne, prospektive, kliniske multicenterstudier.

Tabellen nedenfor er klassificeret efter MedDRA-systemorganklasser (systemorganklasse- og foretrukken term-niveau).

Hyppighed er vurderet i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De mest alvorlige er anført først.

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret for ADYNOVI

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-standard	Bivirkninger	Hyppighed
Blod og lymfesystem	Faktor VIII-hæmning	Ikke almindelig (PTP'er) ¹ Meget almindelig (PUP'er) ¹
Immunsystemet	Overfølsomhed	Ikke almindelig
	Anafylaksi ²	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Almindelig
Øjne	Okulær hyperæmi	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Rødmen	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Almindelig
	Opkastning	Almindelig
	Kvalme	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Meget almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt	Almindelig
	Kløende udslæt	Ikke almindelig
	Urticaria	Almindelig
	Øjenlågsudslæt	Ikke almindelig
Undersøgelser	Forhøjet eosinofiltal	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterede reaktioner	Ikke almindelig
¹ Hyppigheden er baseret på studier med alle faktor VIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTP'er = tidligere behandlede patienter, PUP'er = tidligere ubehandlede patienter. De anførte hyppigheder blev beregnet under anvendelse af alle bivirkninger, relaterede såvel som urelaterede.		
² Bivirkning observeret efter markedsføringen.		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed

Der blev observeret to tilfælde af overfølsomhed. Ét tilfælde var et let, forbigående, ikke alvorligt udslæt, der opstod hos en 2-årig patient, som tidligere havde haft udslæt under behandlingen med ADYNOVI. Det andet tilfælde var en moderat, forbigående, ikke-alvorlig hændelse med erytem, takykardi og hoste, som forekom hos en 9,6 måneder gammel patient.

Immunogenicitet

Ingen af de forsøgspersoner, der deltog i et eller flere af de 6 afsluttede kliniske forsøg hos PTP'er, udviklede persisterende neutraliserende (inhibitoriske) antistoffer mod faktor VIII på $\geq 0,6$ BE/ml (baseret på Nijmegen-modifikationen af Bethesda-analysen). Én patient udviklede en forbigående faktor VIII-inhibitor ved den laveste grænse for positivitet (0,6 BE) under personaliseret profylakse målrettet mod et faktor VIII-niveau på 8-12 %.

Pædiatrisk population

Anvendelse af ADYNOVI hos børn under 12 år er ikke indiceret (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Hyppighed, type og sværhedsgrad af bivirkninger hos børn forventes at være på samme niveau som hos voksne. ADYNOVIs sikkerhed blev evalueret hos 38 forsøgspersoner < 6 år og 34 PTP'er i alderen 6 til < 12 år, som havde akkumuleret i alt henholdsvis 2.880 EDs og 2.975 EDs. Gennemsnitsalderen (SD) var henholdsvis 3,3 (1,55) og 8,1 (1,92) år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen rapporter om symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: hæmostatika: blodkoagulationsfaktorer; koagulationsfaktor VIII, ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrand-faktor komplekset består af to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med forskellige fysiologiske funktioner. Ved infusion til en hæmofilipatient binder faktor VIII sig til von Willebrand-faktor i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktiveret faktor IX, hvilket accelererer omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og der kan dannes et koagel. Hæmofili A er en kønsbundet arvelig forstyrrelse af blodkoagulationen, der skyldes et nedsat niveau af faktor VIII:C, og som resulterer i kraftig blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af utilsigtet eller kirurgisk traume. Ved substitutionsterapi forøges plasmaniveauerne af faktor VIII, hvorved der opnås en midlertidig afhjælpning af faktormanglen og afhjælpning af blødningstendenserne.

Rurioctocog alfa pegol er en pegyleret rekombinant human faktor VIII med forlænget halveringstid. Rurioctocog alfa pegol er et kovalent konjugat af octocog alfa bestående af 2.332 aminosyrer med polyethylenglycol (PEG)-reagens (MW 20 kDa). Rurioctocog alfa pegols terapeutiske aktivitet stammer fra octocog alfa, som er produceret ved rekombinant dna-teknologi fra en ovariecellelinje fra kinesisk hamster. Octocog alfa konjugeres derefter kovalent med PEG-reagenset. PEG-molekyledelen konjugeres til octocog alfa for at øge plasma-halveringstiden.

Klinisk effekt og sikkerhed

ADYNOVI's sikkerhed, effekt og farmakokinetik blev evalueret i et pivotalt, åbent, prospektivt klinisk multicenterstudie. Studiet sammenlignede effekten af et profylaktisk behandlingsregime to gange ugentligt med behandling efter behov og fastlagde hæmostatisk effekt ved behandling af blødningsepisoder. I alt 137 mandlige tidligere behandlede patienter (i alderen 12 til 65 år) med svær hæmofili A fik mindst én infusion med ADYNOVI. 25 af de 137 forsøgspersoner var unge (12 til < 18 år).

Profylaktisk behandling hos voksne og unge

I det pivotale studie fik forsøgspersoner enten profylaktisk behandling (n = 120) med ADYNOVI i en dosis på 40-50 IE pr. kg to gange ugentligt eller behandling efter behov (n = 17) med ADYNOVI i en dosis på 10-60 IE pr. kg i en periode på 6 måneder. Median-doseringsintervallet var 3,6 dage, og middeldosen (SD) var 48,7 (4,4) IE/kg. 118 af 120 (98 %) forsøgspersoner, der fik profylaktisk behandling, forblev på det anbefalede startregime uden dosisjustering, og 2 forsøgspersoner øgede dosen til 60 IE/kg under profylaksen på grund af blødning i målløbet.

I per protokol-populationen, dvs. forsøgspersoner, der fik dosering i henhold til de protokolspecifikke doseringskrav, fik i alt 101 forsøgspersoner et regime med behandling to gange ugentligt i profylaksearmen, og 17 forsøgspersoner blev behandlet pr. blødningsepisode i behovsarmen. Medianen for den annualiserede blødningsrate (ABR) i armene, der fik behovsbehandling, var 41,5 sammenlignet med 1,9 med et profylakseregime to gange ugentligt. Median ABR for leddet (Q1; Q3) i behovsarmen var 38,1 (24,5; 44,6) sammenlignet med 0,0 (0,0; 2,0) under profylakse, og medianen for spontan ABR var 21,6 (11,2; 33,2) i behovsarmen sammenlignet med 0,0 (0,0; 2,2) under profylakse. Resultaterne for den fulde analysepopulation var de samme som for per protokol-populationen. Bemærk, at ABR ikke er sammenlignelig mellem forskellige faktorkoncentrater og mellem forskellige kliniske studier.

40 af 101 forsøgspersoner (40 %) oplevede ingen blødningsepisoder, 58 af 101 forsøgspersoner (57 %) oplevede ingen blødningsepisoder i led, og 58 af 101 forsøgspersoner (57 %) oplevede ingen spontane blødningsepisoder i profylaksearmen. Alle forsøgspersoner i behovsarmen oplevede en blødningsepisode, herunder i et led eller spontan blødningsepisode.

Behandling af blødningsepisoder hos voksne og unge

I det pivotale studie blev i alt 518 blødningsepisoder behandlet med ADYNOVI i per protokol-populationen. Heraf skete 361 blødningsepisoder (n = 17 forsøgspersoner) i behovsarmen, og 157 (n = 61 forsøgspersoner) skete i profylaksearmen. Mediandosen pr. infusion til behandling af alle blødningsepisoder i per protokol-populationen var 32,0 (Interkvartilområde (IQR): 21,5) IE pr. kg. I alt blev 95,9 % af blødningsepisoderne kontrolleret med 1-2 infusioner, og 85,5 % blev kontrolleret med kun 1 infusion. Af de 518 blødningsepisoder blev 96,1 % bedømt som særdeles gode (fuld smertelindring og ophør af objektive tegn på blødning efter en enkelt infusion) eller gode (tydelig smertelindring og/eller forbedring af tegn på blødning efter en enkelt infusion) i deres respons på behandling med ADYNOVI.

Perioperativ behandling (kirurgisk profylakse) hos voksne og unge

I det kirurgiske studie blev i alt 21 større kirurgiske procedurer og 5 yderligere mindre kirurgiske indgreb foretaget og bedømt hos 21 unikke forsøgspersoner. Ved større kirurgiske indgreb lå den præoperative støddosis i området fra 36 IE/kg til 109 IE/kg (median: 63 IE/kg), og den postoperative totale dosis lå i området fra 186 IE/kg til 1.320 IE/kg (median: 490 IE/kg). Medianen for den totale dosis ved større kirurgiske indgreb var 553 IE/kg (248-1.394 IE/kg), og medianen for den totale dosis ved mindre kirurgiske indgreb var 106 IE/kg (76-132 IE/kg).

Den perioperative hæmostatiske effekt blev bedømt som særdeles god (blodtab mindre end eller lig med det forventede for samme type indgreb foretaget hos en ikke-hæmofilpatient, og de nødvendige blodkomponenter til transfusioner var mindre end eller de samme som forventet hos en ikke-hæmofilpopulation) for alle 26 (21 større, 5 mindre) indgreb. Medianen (IQR) for observeret

intraoperativt blodtab (n=14) var 10,0 (20,0) ml sammenlignet med det forventede, gennemsnitlige blodtab (n=14) på 150,0 (140,0) ml for større kirurgiske ortopædiske indgreb.

Langvarig profylaktisk behandling af voksne, unge og pædiatriske patienter

I det langsigtede sikkerheds- og effektstudie med ADYNOVI blev profylakse og behandling af blødningsepisoder evalueret hos 216 pædiatriske og voksne PTP'er med svær hæmofili A, som tidligere enten havde deltaget i andre ADYNOVI-studier eller var naive over for ADYNOVI. I den behandlede population fik forsøgspersonerne et fastdosisregime to gange ugentligt på 40 til 50 IE/kg, hvis de var ≥ 12 år, eller på 40 til 60 IE/kg, hvis de var < 12 år. Dosis blev justeret op til 80 IE/kg to gange ugentligt, hvis dette var påkrævet for at opretholde faktor VIII-dalniveauer på > 1 %. De forsøgspersoner, som valgte et personaliseret (farmakokinetisk tilpasset) profylaktisk regime, fik doser på op til 80 IE/kg pr. infusion, der sigtede på at opnå faktor VIII-dalniveauer på ≥ 3 % mindst to gange ugentligt. Den annualiserede blødningsrate (ABR) pr. profylaktisk regime, blødningssted og ætiologi præsenteres i tabel 3.

Tabel 3: Annualiseret blødningsrate (ABR) efter profylaktisk regime (ITT-population)

Blødningsstedets ætiologi	To gange ugentligt (N = 186)	Hver 5. dag (N = 56)	Hver 7. dag (N = 15)	FK-tilpasset ^a (N = 25)
	Middel (punktestimat - 95 % konfidensinterval)			
Generelt	2,2 (1,85; 2,69)	2,1 (1,54; 2,86)	2,7 (1,44; 5,20)	2,6 (1,70; 4,08)
Led	1,2 (0,96; 1,58)	1,1 (0,81; 1,55)	2,0 (0,90; 4,62)	1,4 (0,91; 2,17)
Spontan	1,2 (0,92; 1,56)	1,3 (0,87; 2,01)	1,8 (0,78; 4,06)	1,0 (0,54; 1,71)
Punktestimater og 95 % konfidensintervaller opnået fra en generaliseret lineær model, der passer til en negativ binomial fordeling med logaritmisk linkfunktion. Forsøgspersoner, der fik doser i flere regimer er medtaget i oversigten for flere regimer. Omfatter alle forsøgspersoner i studiet (voksne og pædiatriske forsøgspersoner (< 18 år) som er inkluderet til de to gange ugentlige og PK-justerede doser. Ingen forsøgspersoner < 12 år var inkluderet til dosering hver 5. og 7. dag). ITT = intent to treat, N = Antallet af forsøgspersoner, der indgår i analysen ^a Tilsigtet dalniveau for faktor VIII-aktivitet på ≥ 3 % af normalen				

Bemærk, at ABR ikke kan sammenlignes mellem forskellige faktorkoncentrater og forskellige kliniske studier.

Den langsigtede hæmostatiske effekt blev evalueret i 910 blødningsepisoder, der blev behandlet med ADYNOVI, og blev fundet at være fremragende eller god i 88,5 % af blødningsepisoderne. På tværs af alle alderskategorier og for både fastdosisregimet og det FK-tilpassede dosisregime blev > 85 % af blødningsbehandlingerne betegnet som fremragende eller gode. Størstedelen af blødningsepisoderne blev behandlet med en (74,0 %) eller to (15,4 %) infusioner.

Personaliseret profylakse PROPEL klinisk studie hos voksne og unge

ADYNOVIs sikkerhed og effekt blev evalueret i et prospektivt, randomiseret, åbent multicenterstudie hos 121 (115 randomiserede) unge (12-18 år gamle) og voksne PTP'er med svær hæmofili A i en 12-måneders behandlingsperiode. Studiet sammenlignede 2 FK-guidede profylaktiske doseringsregimer med ADYNOVI, som sigtede efter faktor VIII dalniveauer på 1-3 % ved dosering to gange ugentligt (N = 57) eller 8-12 % ved dosering hver anden dag (N = 58), ved at vurdere andelen af forsøgspersoner, der opnåede en samlet ABR på 0 i den anden 6-måneders studieperiode.

De gennemsnitlige profylaktiske doser, der blev administreret i armene med dalniveauer på henholdsvis 1-3 % og 8-12 %, var 3.866,1 IE/kg pr. år [middel (SD) infusioner/uge = 2,3 (0,58)] og 7.532,8 IE/kg pr. år [(middel (SD) infusioner/uge = 3,6 (1,18)]. Efter dosisjustering i løbet af den første 6-måneders periode med profylakse, lå de mediane dalniveauer i den anden 6-måneders periode

(baseret på enkelttrins koagulationsanalysen og beregnet til slutningen af det planlagte infusionsinterval) i området fra 2,10 IE/dl til 3,00 IE/dl i armen med dalniveauer på 1-3 % og fra 10,70 IE/dl til 11,70 IE/dl i armen med dalniveauer på 8-12 %, hvilket påviste, at doseringen i de 2 profylakseregimer generelt var tilstrækkelig til at opnå og opretholde de ønskede faktor VIII-dalniveauer.

Studiets primære endepunkt, andelen af forsøgspersoner, der havde en total ABR på 0 i løbet af den anden 6-måneders periode, blev ikke opnået i ITT-patientpopulationen ($p = 0,0545$), men blev opnået i per protokol-populationen ($p = 0,0154$). Andelen af randomiserede forsøgspersoner med total ABR, spontan ABR og spontan annualiseret ledblødningsrate (AJBR) på 0 i løbet af den anden 6-måneders studieperiode i per protokol-populationen præsenteres i tabel 4.

Tabel 4: Annualiseret blødningsrate (ABR) på 0, anden 6-måneders studieperiode

	Andel af forsøgspersoner uden blødningsepisoder i 6 måneder (punktestimat - 95 % konfidensinterval)	
	ITT-population	
	1-3 % dalniveau (N = 57)	8-12 % dalniveau (N = 58)
Samlet ABR på 0	0,421 (0,292; 0,549)	0,621 (0,491; 0,750)
Spontan ABR på 0	0,596 (0,469; 0,724)	0,760 (0,645; 0,875)
Spontan AJBR på 0	0,649 (0,525; 0,773)	0,850 (0,753; 0,947)
ABR = Annualiseret blødningsrate, AJBR = Annualiseret ledblødningsrate Annualiseret blødningsrate bestemt ved at dividere antallet af blødningsepisoder med observationsperioden i år.		
	Andel af forsøgspersoner uden blødningsepisoder i 6 måneder (punktestimat - 95 % konfidensinterval)	
	Per protokol-population	
	1-3 % dalniveau (N = 52)	8-12 % dalniveau (N = 43)
Samlet ABR på 0	0,404 (0,270; 0,549)	0,674 (0,515; 0,809)
Spontan ABR på 0	0,596 (0,451; 0,730)	0,814 (0,666; 0,916)
Spontan AJBR på 0	0,654 (0,509; 0,780)	0,907 (0,779; 0,974)
ABR = Annualiseret blødningsrate, AJBR = Annualiseret ledblødningsrate Per protokol-population = alle forsøgspersoner, som gennemførte den anden 6-måneders periode med profylaktisk behandling, og som ikke havde nogen større afvigelser fra protokollen, der påvirkede studiets resultater. Annualiseret blødningsrate bestemt ved at dividere antallet af blødningsepisoder med observationsperioden i år.		

Bemærk, at ABR ikke kan sammenlignes mellem forskellige faktorkoncentrater og forskellige kliniske studier.

Samlet ABR, spontan ABR og spontan AJBR i løbet af den anden 6-måneders studieperiode præsenteres i tabel 5.

Tabel 5: Annualiseret blødningsrate (ABR) anden 6-måneders studieperiode

	(ITT-population)			
	1-3 % dalniveau (N = 57)		8-12 % dalniveau (N = 53)	
	Median	Middel (SD)	Median	Middel (SD)
Samlet ABR	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
Spontan ABR	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
Spontan AJBR	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
ABR = Annualiseret blødningsrate, AJBR = Annualiseret ledblødningsrate Annualiseret blødningsrate bestemt ved at dividere antallet af blødningsepisoder med observationsperioden i år.				
	Per protokol-population			
	1-3 % dalniveau (N = 52)		8-12 % dalniveau (N = 43)	
	Median	Middel (SD)	Median	Middel (SD)
Samlet ABR	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4, 2)
Spontan ABR	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
Spontan AJBR	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
ABR = Annualiseret blødningsrate, AJBR = Annualiseret ledblødningsrate Per protokol-population = alle forsøgspersoner, som gennemførte den anden 6-måneders periode med profylaktisk behandling, og som ikke havde nogen større afvigelser fra protokollen, der påvirkede studiets resultater. Annualiseret blødningsrate bestemt ved at dividere antallet af blødningsepisoder med observationsperioden i år.				

I alt 242 blødningsepisoder hos 66 forsøgspersoner blev behandlet med ADYNOVI: 155 blødningsepisoder hos 40 forsøgspersoner i armen med dalniveauer på 1-3 % og 87 blødningsepisoder hos 26 forsøgspersoner i armen med dalniveauer på 8-12 %. Størstedelen af blødningsepisoderne (86,0 %, 208/242) blev behandlet med 1 eller 2 infusioner, og blødningsbehandlingen ved resolution af blødningsepisoden blev fundet at være fremragende eller god i 84,7 % (205/242) af tilfældene.

Pædiatrisk population

Pædiatrisk studie hos tidligere behandlede patienter (PTP'er) < 12 år

I alt 66 tidligere behandlede patienter med svær hæmofili A blev behandlet (32 forsøgspersoner i alderen < 6 år og 34 forsøgspersoner i alderen 6 til < 12 år) i det pædiatriske studie. Det profylaktiske regime var 40 til 60 IE/kg ADYNOVI to gange ugentligt. Middeldosen (SD) var 54,3 (6,3) IE/kg, og medianhyppigheden for infusioner pr. uge var 1,87. Den overordnede ABR-medianværdi var 2,0 (IQR: 3,9) for de 65 forsøgspersoner i per protokol-populationen, og ABR-medianværdien for spontane og ledblødningsepisoder var begge 0 (IQR: 1,9). 24 ud af 65 forsøgspersoner (37 %) oplevede ingen blødningsepisoder, 47 ud af 65 forsøgspersoner (72 %) oplevede ingen blødningsepisoder i led, og 43 ud af 65 forsøgspersoner (66 %) oplevede ingen spontane blødningsepisoder ved profylakse.

Af de 70 blødningsepisoder, der blev observeret under det pædiatriske studie, blev 82,9 % kontrolleret med 1 infusion, og 91,4 % blev kontrolleret med 1 eller 2 infusioner. Kontrol med blødningen blev bedømt som særdeles god (fuld smertelindring og ophør af objektive tegn på blødning efter en enkelt infusion) eller god (tydelig smertelindring og/eller forbedring af tegn på blødning efter en enkelt infusion) i 63 ud af 70 (90,0 %) blødningsepisoder.

Pædiatrisk studie hos tidligere ubehandlede patienter (PUP'er) < 6 år

Anvendelse af ADYNOVI hos børn under 12 år er ikke indiceret (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

ADYNOVIs sikkerhed og effekt blev evalueret hos i alt 120 doserede pædiatriske PUP'er med svær hæmofili A. Det profylaktiske regime var 20 til 50 IE/kg ADYNOVI mindst én gang ugentligt, eller efter behov $\geq$ to gange ugentligt, med en middeldosis (SD) på 45,5 (7,83) IE/kg pr. infusion.

Middelpunktestimatet (95 % CI) baseret på en negativ binomial GLM-model for total ABR var 1,70 (1,20; 2,42); 0,96 (0,70; 1,31) og 2,32 (1,67; 3,22) for henholdsvis profylakse én gang ugentligt, profylakse $\geq$ to gange ugentligt og behovsbehandling.

Bemærk, at ABR ikke kan sammenlignes mellem forskellige faktorkoncentrater og forskellige kliniske studier.

I alt 775 blødningsepisoder blev behandlet under det pædiatriske PUP-forsøg. 614 (79,2 %) blev kontrolleret med 1 infusion, og 87 (11,2 %) blev kontrolleret med 2 infusioner. Kontrol med blødningen blev bedømt som særdeles god eller god i 492 ud af 517 (95,1 %) blødningsepisoder vurderet for effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for ADYNOVI blev evalueret i et overkrydsningsstudie med octocog alfa hos 26 forsøgspersoner (18 voksne og 8 unge) og hos 22 forsøgspersoner (16 voksne og 6 unge) efter 6 måneders behandling med ADYNOVI. Plasma faktor VIII-aktivitet blev målt med et-trins koagulationsanalysen og kromogen analyse.

ADYNOVI har 1,4-1,5 gange forlænget halveringstid sammenlignet med human rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa) hos den unge og voksne population, bestemt ved henholdsvis en et-trins koagulationsanalyse og kromogen analyse. En stigning i AUC og et fald i clearance sammenlignet med modermolekylet, octocog alfa, blev også observeret. Trinvis bedring var sammenlignelig for begge produkter. Ændringen i farmakokinetiske parametre var den samme i både den voksne og unge population og imellem et-trins koagulationsanalysen og den kromogene substratanalyse.

Pædiatrisk farmakokinetik

Farmakokinetiske parametre beregnet fra 39 forsøgspersoner under 18 år (intent-to-treat-analyse) foreligger for 14 børn (2 til <6 år), 17 ældre børn (6 til < 12 år) og 8 unge forsøgspersoner (12 til < 18 år). Forlængelsen i halveringstid i den pædiatriske population var 1,3-1,5 gange med både et-trins koagulationsanalyse og kromogen analyse. Den gennemsnitlige clearance (baseret på legemsvægt) for ADYNOVI var højere, og den gennemsnitlige halveringstid var lavere hos børn under 12 år end hos voksne. Det kan være nødvendigt at give en højere dosis til børn under 12 år, se pkt. 4.2.

Tabel 6: Farmakokinetiske parametre med kromogen analyse (Beregnet middel $\pm$ SD)

FK-parametre	ADYNOVI Voksne (18 år og derover) N = 18 Dosis: 45 $\pm$ 5 IE/kg	ADYNOVI Unge (12 - < 18 år) N = 8 Dosis: 45 $\pm$ 5 IE/kg	ADYNOVI Pædiatriske patienter (6 - < 12 år) N = 17 Dosis: 50 $\pm$ 10 IE/kg	ADYNOVI Pædiatriske patienter (< 6 år) N = 14 Dosis: 50 $\pm$ 10 IE/kg
Design	Individuel FK med fuld prøvetagning ^a		Population FK med sparsom prøvetagning ^b	
Terminal halveringstid (t)	15,01 $\pm$ 3,89	13,80 $\pm$ 4,01	11,93 $\pm$ 2,58	12,99 $\pm$ 8,75
MRT (t)	19,70 $\pm$ 5,05	17,73 $\pm$ 5,44	17,24 $\pm$ 3,73	18,74 $\pm$ 12,60
CL [ml/(kg·t)] ^d	2,16 $\pm$ 0,75	2,58 $\pm$ 0,84	2,80 $\pm$ 0,67	3,49 $\pm$ 1,21
Trinvis bedring [(IE/dl)/(IE/kg)]	2,87 $\pm$ 0,61	2,34 $\pm$ 0,62	na ^c (2,19 $\pm$ 0,40)	na ^c (1,90 $\pm$ 0,27)
AUC _{0-Inf} (IE·t/dl)	2.589 $\pm$ 848	1.900 $\pm$ 841	2.259 $\pm$ 514	2.190 $\pm$ 1.593
V _{ss} (dl/kg)	0,40 $\pm$ 0,09	0,54 $\pm$ 0,22	0,46 $\pm$ 0,04	0,54 $\pm$ 0,03
C _{max} (IE/dl)	145 $\pm$ 29	117 $\pm$ 28	na ^c (130 $\pm$ 24)	na ^c (117 $\pm$ 16)

Forkortelser: C_{max} = maksimal observeret aktivitet, AUC = arealet under kurven,

MRT = gennemsnitlig opholdstid, CL = clearance, V_{ss} = distributionsvolumen justeret efter legemsvægt ved steady state

^a Individuel FK med 12 prøver efter infusion.

^b Populations-FK-model med 3 prøver efter infusionen baseret på randomiseret prøvetagningsplan.

^c NA, Ikke relevant, da trinvis bedring og C_{max} hos børn blev bestemt ved individuel FK. Resultater for trinvis bedring og C_{max} bestemt ved individuel FK i parentes.

^d Clearance-værdien på 12,18 ml/(kg·t) for forsøgsperson 122001 i aldersgruppen 12 til < 18 år var ikke inkluderet i analysen af clearance.

Trinvis bedring blev yderligere evalueret hos 99 PUP'er < 6 år og forblev relativt stabil over behandlingsperioden med middel (SD)-IR-værdier på 1,670 (0,594) (IE/dl)/(IE/kg) (n = 99), 1,617 (0,640) (IE/dl)/(IE/kg) (n = 47), 1,805 (0,593) (IE/dl)/(IE/kg) (n = 87) og 1,873 (0,440) (IE/dl)/(IE/kg) (n = 89) ved henholdsvis baseline, besøg 3 (ED 15 $\pm$ 1), besøg 6 (ED 40 $\pm$ 3) og ved forsøgets afslutning/afbrydelse (ED 100 til 110).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I studiet af toksicitet efter gentagne doser hos Cynomolgus-aber udviste to dyr vakuolisering i nyren i mellemdosisgruppen (350 IE/kg). Vakuoliseringerne var ikke bedret efter 2 uger. Relevansen for mennesker af den nyrevakuolisering, der blev observeret i det prækliniske studie, er ikke kendt.

Non-kliniske data er begrænset til 1 måneds eksponering, og der blev ikke udført studier med ungdyr med ADYNOVI. Det er derfor ikke muligt at drage nogen konklusioner om de potentielle risici for PEG-akkumulering i væv/organer, der er relevante for kronisk anvendelse af ADYNOVI hos den pædiatriske population.

Der er ikke udført studier af genotoksicitet, karcinogenicitet eller reproduktionstoksicitet med ADYNOVI.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Pulver

Mannitol (E421)
Trehalosedihydrat
Histidin
Glutathion
Natriumchlorid
Calciumchloriddihydrat (E509)
Tris(hydroxymethyl)aminomethan
Polysorbat 80 (E433)

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

2 år.

Før lægemidlet åbnes, kan det opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i op til 3 måneder. Datoen for afslutningen af de 3-måneders opbevaring ved stuetemperatur bør anføres på produktkartonen. Datoen må aldrig være en senere dato end den, der oprindeligt er nævnt på den ydre emballage. Ved udgangen af denne periode må produktet ikke lægges i køleskabet igen, men skal bruges eller kasseres.

Efter rekonstitution

Det er påvist, at væskens kemiske og fysiske holdbarhed, mens den er i brug, er 3 timer ved maks. 30 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes omgående, medmindre rekonstitutionsmetoden udelukker mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og -forhold efter ibrugtagning brugerens ansvar. Må ikke opbevares i køleskab.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.

ADYNOVI med BAXJECT II Hi-Flow-udstyr: Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

ADYNOVI i BAXJECT III-system: Opbevar den forseglede blister i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I-hætteglas (glas) lukket med chlorbutyl-gummiprop, med 250 IE, 500 IE, 1.000 IE, 2.000 IE eller 3.000 IE pulver.

Type I-hætteglas (glas) lukket med chlorbutyl- eller bromobutyl-gummiprop, med 5 ml vand til injektionsvæsker.

Dette lægemiddel leveres i en af følgende sammensætninger:

- ADYNOVI med BAXJECT II Hi-Flow-udstyr: Hver pakning indeholder et hætteglas med pulver, et hætteglas med solvens og udstyr til rekonstitution (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI i BAXJECT III-system: Hver pakning indeholder et brugsklart BAXJECT III-system i en forseget blister, med hætteglasset med pulver og hætteglasset med solvens færdigsamlet til rekonstitution.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

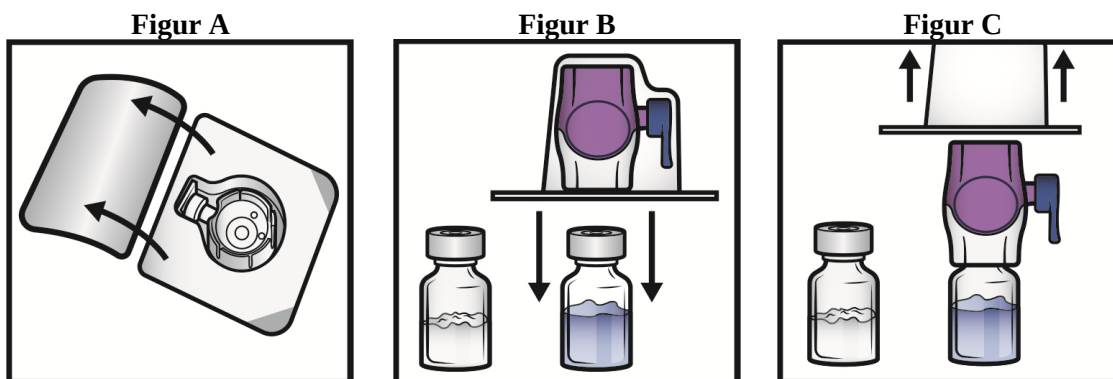
Det rekonstituerede lægemiddel skal inspiceres visuelt for partikelmateriale og misfarvning før administration. Opløsningen skal være klar eller let opaliserende. Anvend ikke opløsninger, der er uklare eller har udfældninger.

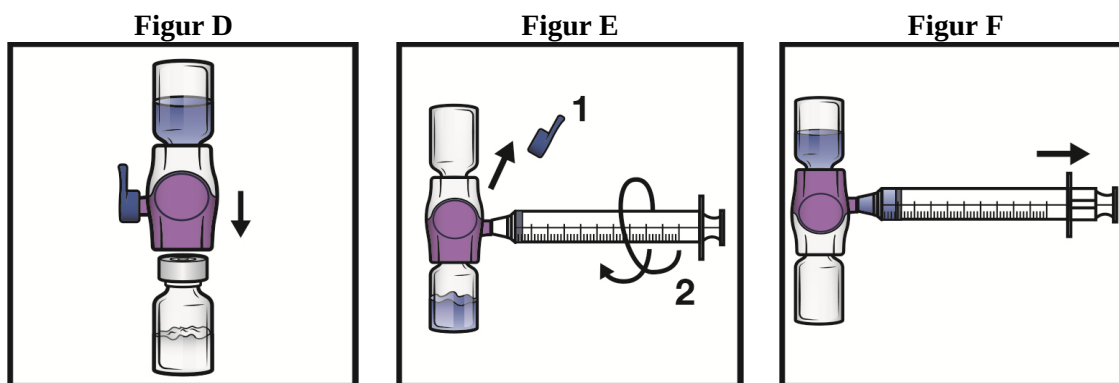
Efter rekonstitution har opløsningen en pH-værdi på 6,7 til 7,3. Osmolaliteten er ≥ 380 m osmol/kg.

Klargøring og rekonstitution med BAXJECT II Hi-Flow-udstyret:

Anvend kun hætteglasset med solvens og rekonstitutionsenheden, der medfølger i pakken, til rekonstitutionsbrug.

1. Anvend antiseptisk teknik (rene forhold med lav forekomst af bakterier) og en jævn arbejdsoverflade under rekonstitutionsproceduren.
2. Hætteglas med pulver og solvens skal have stuetemperatur (mellem 15 °C og 25 °C) før brug.
3. Tag plastlåget af hætteglassene med pulver og solvens.
4. Tør gummiproppe af med en spritserviet, og lad dem tørre inden brug.
5. Åbn pakningen med BAXJECT II Hi-Flow-udstyret ved at trække låget af uden at røre indersiden (figur A). Lad udstyret blive i pakningen.
6. Vend pakningen om. Tryk lige ned for at stikke den gennemsigtige plastikspids helt gennem proppen på hætteglasset med solvens (figur B).
7. Hold fast i kanten af pakningen med BAXJECT II Hi-Flow, og træk pakningen af udstyret (figur C). Lad det blå låg blive siddende på BAXJECT II Hi-Flow-udstyret. Rør ikke ved den lille plastikspids.
8. Vend systemet, så hætteglasset med solvens er øverst. Stik hurtigt den lille plastikspids helt igennem proppen på hætteglasset med pulver ved at trykke lige ned (figur D). Vakuumbet vil trække solvensen ind i hætteglasset med pulver.
9. Sving forsigtigt rundt, indtil alt pulveret er helt opløst. Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.





Administration

- Inspicer visuelt den rekonstituerede opløsning for partikelmateriale og misfarvning inden administration.
 - Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar og farveløs.
 - Må ikke bruges, hvis der observeres partikelmateriale eller misfarvning.
- Administrer opløsningen hurtigst muligt og senest 3 timer efter rekonstitution.

Administrationstrin

1. Tag det blå låg af BAXJECT II Hi-Flow-udstyret (figur E). **Undgå at trække luft ind i sprøjten.** Tilslut sprøjten til BAXJECT II Hi-Flow. Det anbefales at anvende en luer-lock-sprøjte.
2. Vend systemet om (så hætteglasset med pulver er øverst). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage (figur F).
3. Frakobl sprøjten, tilsæt en egnet nål, og injicer intravenøst. Hvis en patient skal have mere end ét hætteglas med ADYNOVI, kan indholdet af flere hætteglas trækkes op i samme sprøjte. Der skal anvendes separat BAXJECT II Hi-Flow-udstyr til at rekonstituere hvert enkelt hætteglas med ADYNOVI med solvensen.
4. Opløsningen skal administreres over en periode på op til 5 minutter (maksimal infusionsrate 10 ml i minuttet).

Det anbefales stærkt, at navn og batchnummer på produktet registreres, hver gang du bruger ADYNOVI. Der er aftagelige etiketter på hætteglasset med pulver.

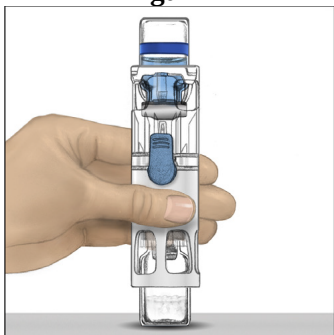
Rekonstitution med BAXJECT III-systemet

Må ikke bruges, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisteren.

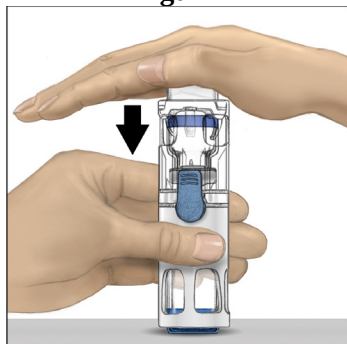
1. Hvis produktet fortsat opbevares i et køleskab, tages den forseglede blister (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som er færdigsamlet til rekonstitution), ud af køleskabet. Lad produktet få stuetemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
3. Åbn blisteren med ADYNOVI ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisteren.
4. Anbring hætteglasset med pulver på en jævn overflade med hætteglasset med solvens øverst (figur 1). Hætteglasset med solvens har en blå stribe. Fjern ikke det blå låg. Dette gøres på et senere trin.
5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med pulver i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod hætteglasset med solvens, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med pulver (figur 2). Vend eller vip ikke systemet, før overførslen er helt afsluttet.
6. Kontrollér, at solvensen er helt overført. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst (figur 3). Kontroller, at pulveret er helt opløst, ellers vil ikke al rekonstitueret opløsning passere gennem

udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for partikler.

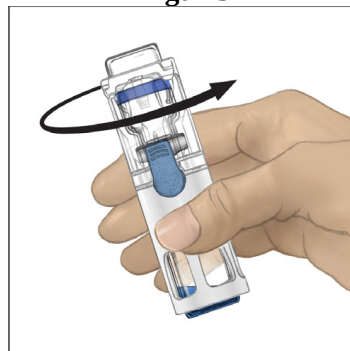
Figur 1



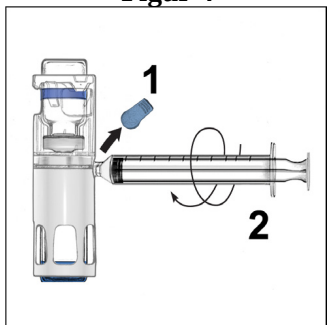
Figur 2



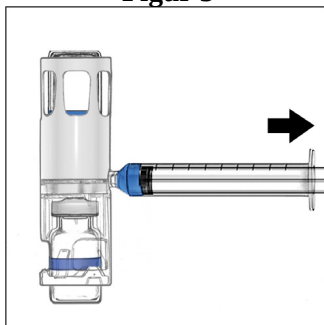
Figur 3



Figur 4



Figur 5



Administration

- Inspicer visuelt den rekonstituerede opløsning for partikelmateriale og misfarvning inden administration.
 - Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar og farveløs.
 - Må ikke bruges, hvis der observeres partikelmateriale eller misfarvning.
- Administrer opløsningen hurtigst muligt og senest 3 timer efter rekonstitution.

Administrationstrin

1. Tag det blå låg af BAXJECT III-udstyret (figur 4). **Undgå at trække luft ind i sprøjten.** Tilslut sprøjten til BAXJECT III-udstyret. Det anbefales at anvende en luer-lock-sprøjte.
2. Vend systemet om (så hætteglasset med pulver er øverst). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage (figur 5).
3. Frakobl sprøjten, tilslut en egnet nål, og injicer intravenøst. Hvis en patient skal have mere end ét hætteglas med ADYNOVI, kan indholdet af flere hætteglas trækkes op i samme sprøjte.
4. Opløsningen skal administreres over en periode på op til 5 minutter (maksimal infusionsrate 10 ml i minuttet).

Det anbefales stærkt, at navn og batchnummer på produktet registreres, hver gang du bruger ADYNOVI. Der er aftagelige etiketter på blisteren.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østrig
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/17/1247/003
EU/1/17/1247/004
EU/1/17/1247/007
EU/1/17/1247/008
EU/1/17/1247/011
EU/1/17/1247/012
EU/1/17/1247/013
EU/1/17/1247/014
EU/1/17/1247/015
EU/1/17/1247/016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 08. januar 2018
Dato for seneste fornyelse: 09. november 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 250 IE / 2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADYNOVI 500 IE / 2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADYNOVI 1.000 IE / 2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

ADYNOVI 250 IE / 2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 250 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA) rurioctocog alfa pegol, svarende til en koncentration på 125 IE/ml efter rekonstitution med 2 ml solvens.

ADYNOVI 500 IE / 2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 500 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA) rurioctocog alfa pegol, svarende til en koncentration på 250 IE/ml efter rekonstitution med 2 ml solvens.

ADYNOVI 1.000 IE / 2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder nominelt 1.000 IE human koagulationsfaktor VIII (rDNA) rurioctocog alfa pegol, svarende til en koncentration på 500 IE/ml efter rekonstitution med 2 ml solvens.

Styrken (internationale enheder) bestemmes ved hjælp af kromogen analysen i henhold til den Europæiske Farmakopé. ADYNOVIs specifikke aktivitet er ca. 3.800-6.000 IE/mg protein.

Rurioctocog alfa pegol [PEGyleret human koagulationsfaktor VIII (rDNA)] er et protein, der har 2.332 aminosyrer med en molekylvægt på cirka 280 kDa, konjugeret med 20 kDa polyethylenglycol (PEG). Det er produceret ved rekombinant DNA-teknologi i en cellelinje med ovarier fra kinesiske hamstere (CHO).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas med pulver indeholder 0,45 mmol (10 mg) natrium og 0,5 mg polysorbat 80 (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektionsvæske, opløsning).

Pulver: Hvidt til offwhite løst pulver.

Solvens: Klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og derover med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør foregå under opsyn af en læge med erfaring i behandling af hæmofili.

Overvågning af behandling

Under behandlingsforløbet tilrådes relevant bestemmelse af plasma faktor VIII-niveauer som vejledning for den dosis, der skal administreres, og hyppigheden af gentagne infusioner. Responsen på faktor VIII kan variere fra patient til patient med forskellige halveringstider og forskellig bedring. Dosis baseret på legemsvægt kan kræve justering hos undervægtige eller overvægtige patienter. I tilfælde af større kirurgiske indgreb i særdeleshed er præcis overvågning af substitutionsbehandlingen med koagulationsanalyse (plasma faktor VIII-aktivitet) ufravigelig. En feltundersøgelse har vist, at plasma faktor VIII-niveauet kan overvåges enten ved hjælp af kromogen substratanalyse eller en enkelttrins koagulationsanalyse, der rutinemæssigt anvendes i kliniske laboratorier.

Dosering

Dosis og varighed af substitutionsbehandlingen afhænger af sværhedsgraden af faktor VIII-manglen, blødningens placering og omfang samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af faktor VIII-enheder, som administreres, udtrykkes i internationale enheder (IE), der er baseret på WHO's (Verdenssundhedsorganisationens) aktuelle koncentrationstandard for faktor VIII-produkter. Faktor VIII-aktivitet i plasma udtrykkes enten som en procentdel (i forhold til normalt humant plasma) eller fortrinsvis i internationale enheder (i forhold til en international standard for faktor VIII i plasma).

En international enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet svarer til mængden af faktor VIII i én ml normalt humant plasma.

Behandling efter behov

Beregningen af den nødvendige dosis af faktor VIII er baseret på det empiriske fund, at 1 IE faktor VIII pr. kg legemsvægt øger plasma faktor VIII-aktiviteten med 2 IE/dl. Den nødvendige dosis bestemmes ud fra følgende formel:

Nødvendige internationale enheder (IE) = legemsvægt (kg) x ønsket faktor VIII-stigning (%) x 0,5

Den mængde, der skal administreres, og administrationshyppigheden skal altid indrettes efter den kliniske effekt i det enkelte tilfælde.

I tilfælde af følgende blødningsepisoder må faktor VIII-aktiviteten ikke falde under det givne plasma aktivitetsniveau (i % af det normale eller IE/dl) i den tilsvarende periode.

Følgende Tabel 1 kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb.

Tabel 1: Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb

Blødningsgrad/type af kirurgisk procedure	Nødvendigt faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Dosisfrekvens (timer)/behandlingsens varighed (dage)
Blødning Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20 – 40	Injektion gentages hver 12. til 24. time. Mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden kendetegnet ved smerter er ophørt, eller heling er opnået.
Mere udbredt hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom.	30 – 60	Injektion gentages hver 12. til 24. time i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut funktionsindskrænkning er forsvundet.
Livstruende blødninger.	60 – 100	Injektion gentages hver 8.-24. time, indtil faren er ovre.
Kirurgi <i>Mindre</i> Inklusive tandudtrækning.	30 – 60	Hver 24. time mindst 1 dag, indtil opheling er opnået.
<i>Større</i>	80 – 100 (præ- og postoperative)	Injektion gentages hver 8. til 24. time, indtil tilstrækkelig sårheling er opnået. Fortsæt derefter behandling i mindst yderligere 7 dage for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30-60 % (IE/dl).

Profylakse

Til langtidsprofylakse er den anbefalede dosis 40 til 50 IE ADYNOVI pr. kg legemsvægt to gange ugentligt i intervaller på 3 til 4 dage. Dosisjusteringer og administrationsintervaller kan overvejes på basis af opnåede faktor VIII-niveauer og blødningstendensen hos den enkelte patient (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pædiatrisk population

Til behandling ved behov er doseringen til pædiatriske patienter (i alderen 12 til 18 år) den samme som doseringen til voksne patienter. Profylaktisk behandling til patienter fra 12 til < 18 år er den samme som behandlingen til voksne patienter. De foreliggende data hos patienter under 12 år er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. Dosisjusteringer og administrationsintervaller kan overvejes på basis af opnåede faktor VIII-niveauer og blødningstendensen hos den enkelte patient (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

ADYNOVI er til intravenøs anvendelse.

Indgivelseshastigheden bør bestemmes, så den sikrer patientens velbefindende, dog maksimalt op til 10 ml/min.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for modermolekylet octocog alfa eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kendt allergisk reaktion over for muse- eller hamsterprotein.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed

Allergiske overfølsomhedsreaktioner, deriblandt anafylaksi, er rapporteret med ADYNOVI. Lægemidlet indeholder spor af muse- og hamsterproteiner. Hvis der opstår symptomer på overfølsomhed, skal patienterne rådes til straks at ophøre med brugen af lægemidlet og kontakte lægen. Patienterne bør informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner inklusive nældefeber, generaliseret urticaria, thoraxkonstriktion, hvæsende åndedræt, hypotension og anafylaksi.

I tilfælde af shock skal gældende medicinsk standard for shockbehandling iværksættes.

Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 50 eksponeringsdage (ED'er), men fortsætter gennem hele livet, selvom risikoen ikke er almindelig.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lavtiter udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter, der er i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter, overvåges nøje for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor er behandling med faktor VIII måske ikke tilstrækkeligt effektiv, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandlingen af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

Kardiovaskulære hændelser

Hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer kan substitutionsbehandling med faktor VIII øge den kardiovaskulære risiko.

Kateterrelaterede komplikationer under behandling

Når det er nødvendigt at anvende et centralt venekateter (CVK), bør risikoen for CVK-relaterede komplikationer, herunder lokale infektioner, bakteræmi og trombose på kateterstedet, tages i betragtning.

Overvejelser vedrørende hjælpestoffer

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,5 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. Afhængigt af legemsvægten og doseringen

kan patienten få mere end ét hætteglas. Dette skal tages i betragtning hos patienter, der følger en natriumrestriktiv diæt.

Polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 pr. hætteglas, svarende til 0,25 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

For at sikre sporbarhed fra patienten til anvendt lægemiddelbatch anbefales det på det kraftigste, at navnet og batchnummeret på produktet bliver registreret, hver gang ADYNOVI bliver administreret til en patient.

Pædiatrisk population

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret om interaktioner mellem human koagulationsfaktor VIII (rDNA)-produkter og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke udført reproduktionsstudier med faktor VIII hos dyr. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen erfaring med hensyn til anvendelse af faktor VIII under graviditet og amning. Faktor VIII bør derfor kun bruges under graviditet og amning på tvingende indikation.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

ADYNOVI påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Overfølsomhed eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brænden og svien på injektionsstedet, kuldegysninger, rødmen, generaliseret urticaria, hovedpine, nældefeber, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, thoraxkonstriktion, prikkende fornemmelse i huden, opkastning, hvæsende åndedræt) er observeret i sjældne tilfælde og kan i nogle tilfælde udvikle sig til alvorlig anafylaksi (herunder shock).

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med ADYNOVI. Hvis sådanne inhibitorer forekommer, vil tilstanden vise sig ved utilstrækkelig klinisk respons. I sådanne tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter (*se pkt. 5.1*).

Tabel over bivirkninger

ADYNOVIs sikkerhed er evalueret hos 478 unikke patienter med svær hæmofili A (factor VIII mindre end 1 % af normalen), af hvilke 360 var tidligere behandlede patienter (previously treated patients – PTP'er), og 118 var tidligere ubehandlede patienter (previously untreated patients – PUP'er), som fik mindst en dosis ADYNOVI i 7 afsluttede, åbne, prospektive, kliniske multicenterstudier.

Tabellen nedenfor er klassificeret efter MedDRA-systemorganklasser (systemorganklasse- og foretrukken term-niveau).

Hyppighed er vurderet i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De mest alvorlige er anført først.

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret for ADYNOVI

Systemorganklasser i henhold til MedDRA-standard	Bivirkninger	Hyppighed
Blod og lymfesystem	Faktor VIII-hæmning	Ikke almindelig (PTP'er) ¹ Meget almindelig (PUP'er) ¹
Immunsystemet	Overfølsomhed	Ikke almindelig
	Anafylaksi ²	Ikke kendt
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed	Almindelig
Øjne	Okulær hyperæmi	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	Rødmen	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diararé	Almindelig
	Opkastning	Almindelig
	Kvalme	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste	Meget almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt	Almindelig
	Kløende udslæt	Ikke almindelig
	Urticaria	Almindelig
	Øjenlågsudslæt	Ikke almindelig
Undersøgelser	Forhøjet eosinofiltal	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterede reaktioner	Ikke almindelig
¹ Hyppigheden er baseret på studier med alle faktor VIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTP'er = tidligere behandlede patienter, PUP'er = tidligere ubehandlede patienter. De anførte hyppigheder blev beregnet under anvendelse af alle bivirkninger, relaterede såvel som urelaterede. ² Bivirkning observeret efter markedsføringen.		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed

Der blev observeret to hændelser med overfølsomhed. Én hændelse var et let, forbigående, ikke alvorligt udslæt, der opstod hos en 2-årig patient, som tidligere havde haft udslæt under behandlingen med ADYNOVI. Den anden hændelse var en moderat, forbigående, ikke-alvorlig hændelse med erytem, takykardi og hoste, som forekom hos en 9,6 måneder gammel patient.

Immunogenicitet

Ingen af de forsøgspersoner, der deltog i et eller flere af de 6 afsluttede kliniske forsøg hos PTP'er, udviklede persisterende neutraliserende (inhibitoriske) antistoffer mod faktor VIII på $\geq 0,6$ BE/ml (baseret på Nijmegen-modifikationen af Bethesda-analysen). Én patient udviklede en forbigående faktor VIII-inhibitor ved den laveste grænse for positivitet (0,6 BE) under personaliseret profylakse målrettet mod et faktor VIII-niveau på 8-12 %.

Pædiatrisk population

Anvendelse af ADYNOVI hos børn under 12 år er ikke indiceret (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Hyppighed, type og sværhedsgrad af bivirkninger hos børn forventes at være på samme niveau som hos voksne. ADYNOVIs sikkerhed blev evalueret hos 38 forsøgspersoner < 6 år og 34 PTP'er i alderen 6 til < 12 år, som havde akkumuleret i alt henholdsvis 2.880 EDs og 2.975 EDs. Gennemsnitsalderen (SD) var henholdsvis 3,3 (1,55) og 8,1 (1,92) år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen rapporter om symptomer på overdosering med rekombinant koagulationsfaktor VIII.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: hæmostatika: blodkoagulationsfaktorer; koagulationsfaktor VIII, ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrand-faktor komplekset består af to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med forskellige fysiologiske funktioner. Ved infusion til en hæmofilipatient binder faktor VIII sig til von Willebrand-faktor i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktiveret faktor IX, hvilket accelererer omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og der kan dannes et koagel. Hæmofili A er en kønsbunden arvelig forstyrrelse af blodkoagulationen, der skyldes et nedsat niveau af faktor VIII:C, og som resulterer i kraftig blødning i led, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge af utilsigtet eller kirurgisk traume. Ved substitutionsterapi forøges plasmaniveauerne af faktor VIII, hvorved der opnås en midlertidig afhjælpning af faktormanglen og afhjælpning af blødningstendenserne.

Rurioctocog alfa pegol er en pegyleret rekombinant human faktor VIII med forlænget halveringstid. Rurioctocog alfa pegol er et kovalent konjugat af octocog alfa bestående af 2.332 aminosyrer med polyethylenglycol (PEG)-reagens (MW 20 kDa). Rurioctocog alfa pegols terapeutiske aktivitet stammer fra octocog alfa, som er produceret ved rekombinant dna-teknologi fra en ovariecellelinje fra kinesisk hamster. Octocog alfa konjugeres derefter kovalent med PEG-reagenset. PEG-molekyledelen konjugeres til octocog alfa for at øge plasma-halveringstiden.

Klinisk effekt og sikkerhed

ADYNOVIs sikkerhed, effekt og farmakokinetik blev evalueret i et pivotalt, åbent, prospektivt klinisk multicenterstudie. Studiet sammenlignede effekten af et profylaktisk behandlingsregime to gange ugentligt med behandling efter behov og fastlagde hæmostatisk effekt ved behandling af blødningsepisoder, i alt 137 mandlige tidligere behandlede patienter (i alderen 12 til 65 år) med svær hæmofili A fik mindst én infusion med ADYNOVI. 25 af de 137 forsøgspersoner var unge (12 til < 18 år).

Profylaktisk behandling hos voksne og unge

I det pivotale studie fik forsøgspersoner enten profylaktisk behandling (n = 120) med ADYNOVI i en dosis på 40-50 IE pr. kg to gange ugentligt eller behandling efter behov (n = 17) med ADYNOVI i en dosis på 10-60 IE pr. kg i en periode på 6 måneder. Median-doseringsintervallet var 3,6 dage, og middeldosen (SD) var 48,7 (4,4) IE/kg. 118 af 120 (98 %) forsøgspersoner, der fik profylaktisk behandling, forblev på det anbefalede startregime uden dosisjustering, og 2 forsøgspersoner øgede dosen til 60 IE/kg under profylaksen på grund af blødning i målløbet.

I per protokol-populationen, dvs. forsøgspersoner, der fik dosering i henhold til de protokolspecifikke doseringskrav, fik i alt 101 forsøgspersoner et regime med behandling to gange ugentligt i profylaksearmen, og 17 forsøgspersoner blev behandlet pr. blødningsepisode i behovsarmen. Medianen for den annualiserede blødningsrate (ABR) i armene, der fik behovsbehandling, var 41,5 sammenlignet med 1,9 med et profylakseregime to gange ugentligt. Median ABR for leddet (Q1; Q3) i behovsarmen var 38,1 (24,5; 44,6) sammenlignet med 0,0 (0,0; 2,0) under profylakse, og medianen for spontan ABR var 21,6 (11,2; 33,2) i behovsarmen sammenlignet med 0,0 (0,0; 2,2) under profylakse. Resultaterne for den fulde analysepopulation var de samme som for per protokol-populationen. Bemærk, at ABR ikke er sammenlignelig mellem forskellige faktorkoncentrater og mellem forskellige kliniske studier.

40 af 101 forsøgspersoner (40 %) oplevede ingen blødningsepisoder, 58 af 101 forsøgspersoner (57 %) oplevede ingen blødningsepisoder i led, og 58 af 101 forsøgspersoner (57 %) oplevede ingen spontane blødningsepisoder i profylaksearmen. Alle forsøgspersoner i behovsarmen oplevede en blødningsepisode, herunder i et led eller spontan blødningsepisode.

Behandling af blødningsepisoder hos voksne og unge

I det pivotale studie blev i alt 518 blødningsepisoder behandlet med ADYNOVI i per protokol-populationen. Heraf skete 361 blødningsepisoder (n = 17 forsøgspersoner) i behovsarmen, og 157 (n = 61 forsøgspersoner) skete i profylaksearmen. Mediandosen pr. infusion til behandling af alle blødningsepisoder i per protokol-populationen var 32,0 (Interkvartilområde (IQR): 21,5) IE pr. kg. i alt blev 95,9 % af blødningsepisoderne kontrolleret med 1-2 infusioner, og 85,5 % blev kontrolleret med kun 1 infusion. Af de 518 blødningsepisoder blev 96,1 % bedømt som særdeles gode (fuld smertelindring og ophør af objektive tegn på blødning efter en enkelt infusion) eller gode (tydelig smertelindring og/eller forbedring af tegn på blødning efter en enkelt infusion) i deres respons på behandling med ADYNOVI.

Perioperativ behandling (kirurgisk profylakse) hos voksne og unge

I det kirurgiske studie blev i alt 21 større kirurgiske procedurer og 5 yderligere mindre kirurgiske indgreb blev foretaget og bedømt hos 21 unikke forsøgspersoner. Ved større kirurgiske indgreb lå den præoperative loadingdosis i området fra 36 IE/kg til 109 IE/kg (median: 63 IE/kg), og den postoperative totale dosis lå i området fra 186 IE/kg til 1.320 IE/kg (median: 490 IE/kg). Medianen for den totale dosis ved større kirurgiske indgreb var 553 IE/kg (248-1.394 IE/kg), og medianen for den totale dosis ved mindre kirurgiske indgreb var 106 IE/kg (76-132 IE/kg).

Den perioperative hæmostatiske effekt blev bedømt som særdeles god (blodtab mindre end eller lig med det forventede for samme type indgreb foretaget hos en ikke-hæmofilpatient, og de nødvendige blodkomponenter til transfusioner var mindre end eller de samme som forventet i en ikke-hæmofilpopulation) for alle 26 (21 større, 5 mindre) indgreb. Medianen (IQR) for observeret intraoperativt blodtab (n=14) var 10,0 (20,0) ml sammenlignet med det forventede, gennemsnitlige blodtab (n=14) på 150,0 (140,0) ml for større kirurgiske ortopædiske indgreb.

Langvarig profylaktisk behandling af voksne, unge og pædiatriske patienter

I det langsigtede sikkerheds- og effektstudie med ADYNOVI blev profylakse og behandling af blødningsepisoder evalueret hos 216 pædiatriske og voksne PTP'er med svær hæmofili A, som tidligere enten havde deltaget i andre ADYNOVI-studier eller var naive over for ADYNOVI. I den behandlede population fik forsøgspersonerne et fastdosisregime to gange ugentligt på 40 til 50 IE/kg,

hvis de var ≥ 12 år, eller på 40 til 60 IE/kg, hvis de var < 12 år. Dosis blev justeret op til 80 IE/kg to gange ugentligt, hvis dette var påkrævet for at opretholde faktor VIII-dalniveauer på > 1 %. De forsøgspersoner, som valgte et personaliseret (farmakokinetisk tilpasset) profylaktisk regime, fik doser på op til 80 IE/kg pr. infusion, der sigtede på at opnå faktor VIII-dalniveauer på ≥ 3 % mindst to gange ugentligt. Den annualiserede blødningsrate (ABR) pr. profylaktisk regime, blødningssted og ætiologi præsenteres i tabel 3.

Tabel 3: Annualiseret blødningsrate (ABR) efter profylaktisk regime (ITT-population)

Blødningsstedets ætiologi	To gange ugentligt (N = 186)	Hver 5. dag (N = 56)	Hver 7. dag (N = 15)	FK-tilpasset ^a (N = 25)
	Middel (Pointestimat- 95 % konfidensinterval)			
Generelt	2,2 (1,85; 2,69)	2,1 (1,54; 2,86)	2,7 (1,44; 5,20)	2,6 (1,70; 4,08)
Led	1,2 (0,96; 1,58)	1,1 (0,81; 1,55)	2,0 (0,90; 4,62)	1,4 (0,91; 2,17)
Spontan	1,2 (0,92; 1,56)	1,3 (0,87; 2,01)	1,8 (0,78; 4,06)	1,0 (0,54; 1,71)

Pointestimer og 95 % konfidensintervaller opnået fra en generaliseret lineær model, der passer til en negativ binomial fordeling med logaritmisk linkfunktion.
 Forsøgspersoner, der fik doser i flere regimer er medtaget i oversigten for flere regimer.
 Omfatter alle forsøgspersoner i undersøgelsen (voksne og pædiatriske forsøgspersoner < 18 år) som er inkluderet i de to gange ugentlige og PK-justerede doser. Ingen forsøgspersoner < 12 år var inkluderet i dosering hver 5. og 7. dag.
 ITT = intent to treat, N = Antallet af forsøgspersoner, der indgår i analysen
^a Tilsigtet dalniveau for faktor VIII-aktivitet på ≥ 3 % af normalen

Bemærk, at ABR ikke kan sammenlignes mellem forskellige faktorkoncentrater og forskellige kliniske studier.

Den langsigtede hæmostatiske effekt blev evalueret i 910 blødningsepisoder, der blev behandlet med ADYNOVI, og blev fundet at være fremragende eller god i 88,5 % af blødningsepisoderne. På tværs af alle alderskategorier og for både fastdosisregimet og det FK-tilpassede dosisregime blev > 85 % af blødningsbehandlingerne betegnet som fremragende eller gode. Størstedelen af blødningsepisoderne blev behandlet med en (74,0 %) eller to (15,4 %) infusioner.

Personaliseret profylakse PROPEL klinisk studie hos voksne og unge

ADYNOVIs sikkerhed og effekt blev evalueret i et prospektivt, randomiseret, åbent multicenterstudie hos 121 (115 randomiserede) unge (12-18 år gamle) og voksne PTP'er med svær hæmofili A i en 12-måneders behandlingsperiode. Studiet sammenlignede 2 FK-guidede profylaktiske doseringsregimer med ADYNOVI, som sigtede efter faktor VIII dalniveauer på 1-3 % ved dosering to gange ugentligt (N = 57) eller 8-12 % ved dosering hver anden dag (N = 58), ved at vurdere andelen af forsøgspersoner, der opnåede en samlet ABR på 0 i den anden 6-måneders studieperiode.

De gennemsnitlige profylaktiske doser, der blev administreret i armene med dalniveauer på henholdsvis 1-3 % og 8-12 %, var 3.866,1 IE/kg pr. år [middel (SD) infusioner/uge = 2,3 (0,58)] og 7.532,8 IE/kg pr. år [(middel (SD) infusioner/uge = 3,6 (1,18)]. Efter dosisjustering i løbet af den første 6-måneders periode med profylakse, lå de mediane dalniveauer i den anden 6-månedersperiode (baseret på enkeltrins koagulationsanalysen og beregnet til slutningen af det planlagte infusionsinterval) i området fra 2,10 IE/dl til 3,00 IE/dl i armen med dalniveauer på 1-3 % og fra 10,70 IE/dl til 11,70 IE/dl i armen med dalniveauer på 8-12 %, hvilket påviste, at doseringen i de 2 profylakseregimer generelt var tilstrækkelig til at opnå og opretholde de ønskede faktor VIII-dalniveauer.

Det primære endepunkt, dvs. andelen af forsøgspersoner, der havde en total ABR på 0 i løbet af den anden 6-månedersperiode, blev ikke opnået i ITT-patientpopulationen ($p = 0,0545$), men blev opnået i

per protokol populationen ($p = 0,0154$). Andelen af randomiserede forsøgspersoner med total ABR, spontan ABR og spontan annualiseret ledblødningsrate (AJBR) på 0 i løbet af den anden 6-måneders studieperiode i per protokol-populationen præsenteres i tabel 4.

Tabel 4: Annualiseret blødningsrate (ABR) på 0, anden 6-måneders studieperiode

	Andel af forsøgspersoner uden blødningsepisoder i 6 måneder (Pointestimat - 95 % konfidensinterval)	
	ITT-population	
	1-3 % dalniveau (N = 57)	8-12 % dalniveau (N = 58)
Samlet ABR på 0	0,421 (0,292; 0,549)	0,621 (0,491; 0,750)
Spontan ABR på 0	0,596 (0,469; 0,724)	0,760 (0,645; 0,875)
Spontan AJBR på 0	0,649 (0,525; 0,773)	0,850 (0,753; 0,947)
ABR = Annualiseret blødningsrate, AJBR = Annualiseret ledblødningsrate Annualiseret blødningsrate bestemt ved at dele antallet af blødningsepisoder med observationsperioden i år.		
	Andel af forsøgspersoner uden blødningsepisoder i 6 måneder (Pointestimat - 95 % konfidensinterval)	
	Per protokol-population	
	1-3 % dalniveau (N = 52)	8-12 % dalniveau (N = 43)
Samlet ABR på 0	0,404 (0,270; 0,549)	0,674 (0,515; 0,809)
Spontan ABR på 0	0,596 (0,451; 0,730)	0,814 (0,666; 0,916)
Spontan AJBR på 0	0,654 (0,509; 0,780)	0,907 (0,779; 0,974)
ABR = Annualiseret blødningsrate, AJBR = Annualiseret ledblødningsrate Per protokol-population = alle forsøgspersoner, som gennemførte den anden 6-måneders periode med profylaktisk behandling, og som ikke havde nogen større afvigelser fra protokollen, der påvirkede studiets resultater. Annualiseret blødningsrate bestemt ved at dividere antallet af blødningsepisoder med observationsperioden i år.		

Bemærk, at ABR ikke kan sammenlignes mellem forskellige faktorkoncentrater og forskellige kliniske studier.

Samlet ABR, spontan ABR og spontan AJBR i løbet af den anden 6-måneders studieperiode præsenteres i tabel 5.

Tabel 5: Annualiseret blødningsrate (ABR) anden 6-måneders studieperiode

	(ITT-population)			
	1-3 % dalniveau (N = 57)		8-12 % dalniveau (N = 53)	
	Median	Middel (SD)	Median	Middel (SD)
Samlet ABR	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
Spontan ABR	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
Spontan AJBR	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
ABR = Annualiseret blødningsrate, AJBR = Annualiseret ledblødningsrate Annualiseret blødningsrate bestemt ved at dividere antallet af blødningsepisoder med observationsperioden i år.				
	Per protokol-population			
	1-3 % dalniveau (N = 52)		8-12 % dalniveau (N = 43)	
	Median	Middel (SD)	Median	Middel (SD)
Samlet ABR	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4, 2)
Spontan ABR	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
Spontan AJBR	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)

ABR = Annualiseret blødningsrate, AJBR = Annualiseret ledblødningsrate
 Per protokol-population = alle forsøgspersoner, som gennemførte den anden 6-måneders periode med profylaktisk behandling, og som ikke havde nogen større afvigelser fra protokollen, der påvirkede studiets resultater.
 Annualiseret blødningsrate bestemt ved at dividere antallet af blødningsepisoder med observationsperioden i år.

I alt 242 blødningsepisoder hos 66 forsøgspersoner blev behandlet med ADYNOVI: 155 blødningsepisoder hos 40 forsøgspersoner i armen med dalniveauer på 1-3 % og 87 blødningsepisoder hos 26 forsøgspersoner i armen med dalniveauer på 8-12 %. Størstedelen af blødningsepisoderne (86,0 %, 208/242) blev behandlet med 1 eller 2 infusioner, og blødningsbehandlingen ved resolution af blødningsepisoden blev fundet at være fremragende eller god i 84,7 % (205/242) af tilfældene.

Pædiatrisk population

Pædiatrisk studie hos tidligere behandlede patienter (PTP'er) < 12 år

I alt 66 tidligere behandlede patienter med svær hæmofili A blev behandlet (32 forsøgspersoner i alderen < 6 år og 34 forsøgspersoner i alderen 6 til < 12 år) i det pædiatriske studie. Det profylaktiske regime var 40 til 60 IE/kg ADYNOVI to gange ugentligt. Middeldosen (SD) var 54,3 (6,3) IE/kg, og medianhyppigheden for infusioner pr. uge var 1,87. Den overordnede ABR-medianværdi var 2,0 (IQR: 3,9) for de 65 forsøgspersoner i per protokol-populationen, og ABR-medianværdien for spontane og ledblødningsepisoder var begge 0 (IQR: 1,9). 24 ud af 65 forsøgspersoner (37 %) oplevede ingen blødningsepisoder, 47 ud af 65 forsøgspersoner (72 %) oplevede ingen blødningsepisoder i led, og 43 ud af 65 forsøgspersoner (66 %) oplevede ingen spontane blødningsepisoder ved profylakse.

Af de 70 blødningsepisoder, der blev observeret under det pædiatriske studie, blev 82,9 % kontrolleret med 1 infusion, og 91,4 % blev kontrolleret med 1 eller 2 infusioner. Kontrol med blødningen blev bedømt som særdeles god (fuld smertelindring og ophør af objektive tegn på blødning efter en enkelt infusion) eller god (tydelig smertelindring og/eller forbedring af tegn på blødning efter en enkelt infusion) i 63 ud af 70 (90,0 %) blødningsepisoder.

Pædiatrisk studie hos tidligere ubehandlede patienter (PUP'er) < 6 år

Anvendelse af ADYNOVI hos børn under 12 år er ikke indiceret (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

ADYNOVIs sikkerhed og effekt blev evalueret hos i alt 120 doserede pædiatriske PUP'er med svær hæmofili A. Det profylaktiske regime var 20 til 50 IE/kg ADYNOVI mindst én gang ugentligt, eller efter behov $\geq$ to gange ugentligt, med en middeldosis (SD) på 45,5 (7,83) IE/kg pr. infusion.

Middelpunktestimatet (95 % CI) baseret på en negativ binomial GLM-model for total ABR var 1,70 (1,20; 2,42); 0,96 (0,70; 1,31) og 2,32 (1,67; 3,22) for henholdsvis profylakse én gang ugentligt, profylakse $\geq$ to gange ugentligt og behovsbehandling.

Bemærk, at ABR ikke kan sammenlignes mellem forskellige faktorkoncentrater og forskellige kliniske studier.

I alt 775 blødningsepisoder blev behandlet under det pædiatriske PUP-forsøg. 614 (79,2 %) blev kontrolleret med 1 infusion, og 87 (11,2 %) blev kontrolleret med 2 infusioner. Kontrol med blødningen blev bedømt som særdeles god eller god i 492 ud af 517 (95,1 %) blødningsepisoder vurderet for effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for ADYNOVI blev evalueret i et overkrydsningsstudie med octocog alfa hos 26 forsøgspersoner (18 voksne og 8 unge) og hos 22 forsøgspersoner (16 voksne og 6 unge) efter

6 måneders behandling med ADYNOVI. Plasma faktor VIII-aktivitet blev målt med et-trins koagulationsanalysen og kromogen analyse.

ADYNOVI har 1,4-1,5 gange forlænget halveringstid sammenlignet med human rekombinant koagulationsfaktor VIII (octocog alfa) hos den unge og voksne population, bestemt ved henholdsvis en et-trins koagulationsanalyse og kromogen analyse. En stigning i AUC og et fald i clearance sammenlignet med modern molekylet, octocog alfa, blev også observeret. Trinvis bedring var sammenlignelig for begge produkter. Ændringen i farmakokinetiske parametre var den samme i både den voksne og unge population og imellem et-trins koagulationsanalysen og den kromogene substratanalyse.

Pædiatrisk farmakokinetik

Farmakokinetiske parametre beregnet fra 39 forsøgspersoner under 18 år (intent-to-treat-analyse) foreligger for 14 børn (2 til <6 år), 17 ældre børn (6 til < 12 år) og 8 unge forsøgspersoner (12 til < 18 år). Forlængelsen i halveringstid i den pædiatriske population var 1,3-1,5 gange med både et-trins koagulationsanalyse og kromogen analyse. Den gennemsnitlige clearance (baseret på legemsvægt) for ADYNOVI var højere, og den gennemsnitlige halveringstid var lavere hos børn under 12 år end hos voksne. Det kan være nødvendigt at give en højere dosis til børn under 12 år, se pkt. 4.2.

Tabel 6: Farmakokinetiske parametre med kromogen analyse (Beregnet middel ± SD)

FK-parametre	ADYNOVI Voksne (18 år og derover) N = 18 Dosis: 45 ± 5 IE/kg	ADYNOVI Unge (12 - < 18 år) N = 8 Dosis: 45 ± 5 IE/kg	ADYNOVI Pædiatriske patienter (6 - < 12 år) N = 17 Dosis: 50 ± 10 IE/kg	ADYNOVI Pædiatriske patienter (< 6 år) N = 14 Dosis: 50 ± 10 IE/kg
Design	Individuel FK med fuld prøvetagning ^a		Population FK med sparsom prøvetagning ^b	
Terminal halveringstid (t)	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
MRT (t)	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
CL [ml/(kg·t)] ^d	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Trinvis bedring (IE/dl)/(IE/kg)	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	na ^c (2,19 ± 0,40)	na ^c (1,90 ± 0,27)
AUC _{0-inf} (IE·t/dl)	2.589 ± 848	1.900 ± 841	2.259 ± 514	2.190 ± 1.593
V _{ss} (dl/kg)	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
C _{max} (IE/dl)	145 ± 29	117 ± 28	na ^c (130 ± 24)	na ^c (117 ± 16)

Forkortelser: C_{max} = maksimal observeret aktivitet, AUC = arealet under kurven, MRT = gennemsnitlig opholdstid, CL = clearance, V_{ss} = distributionsvolumen justeret efter legemsvægt ved steady state

^a Individuel FK med 12 prøver efter infusion.

^b Populations-FK-model med 3 prøver efter infusionen baseret på randomiseret prøvetagningsplan.

^c NA, Ikke relevant, da trinvis bedring og C_{max} hos børn blev bestemt ved individuel FK. Resultater for trinvis bedring og C_{max} bestemt ved individuel FK i parentes.

^d Clearance-værdien på 12,18 ml/(kg·t) for forsøgsperson 122001 i aldersgruppen 12 til < 18 år var ikke inkluderet i analysen af clearance.

Trinvis bedring blev yderligere evalueret hos 99 PUP'er < 6 år og forblev relativt stabil over behandlingsperioden med middel (SD)-IR-værdier på 1,670 (0,594) (IE/dl)/(IE/kg) (n = 99), 1,617 (0,640) (IE/dl)/(IE/kg) (n = 47), 1,805 (0,593) (IE/dl)/(IE/kg) (n = 87) og 1,873 (0,440) (IE/dl)/(IE/kg) (n = 89) ved henholdsvis baseline, besøg 3 (ED 15 ± 1), besøg 6 (ED 40 ± 3) og ved forsøgets afslutning/afbrydelse (ED 100 til 110).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I studiet af toksicitet efter gentagne doser hos Cynomolgus-aber udviste to dyr vakuolisering i nyren i mellemdosisgruppen (350 IE/kg). Vakuoliseringerne var ikke bedret efter 2 uger. Relevansen for mennesker af den nyrevakuolisering, der blev observeret i det prækliniske studie, er ikke kendt.

Prækliniske data er begrænset til 1 måneds eksponering, og der blev ikke udført studier med ungdyr med ADYNOVI. Det er derfor ikke muligt at drage nogen konklusioner om de potentielle risici for PEG-akkumulering i væv/organer, der er relevante for kronisk anvendelse af ADYNOVI hos den pædiatriske population. Der er ikke udført studier af genotoksicitet, karcinogenicitet eller reproduktionstoksicitet med ADYNOVI.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Mannitol (E421)
Trehalosedihydrat
Histidin
Glutathion
Natriumchlorid
Calciumchloriddihydrat (E509)
Tris(hydroxymethyl)aminomethan
Polysorbat 80 (E433)

Solvens

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

2 år.

Før lægemidlet åbnes, kan det opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i op til 3 måneder. Datoen for afslutningen af de 3-måneders opbevaring ved stuetemperatur bør anføres på emballagen. Datoen må aldrig være en senere dato end den, der oprindeligt er nævnt på den ydre emballage. Ved udgangen af denne periode må produktet ikke lægges i køleskabet igen, men skal bruges eller kasseres.

Efter rekonstitution

Det er påvist, at væskens kemiske og fysiske holdbarhed, mens den er i brug, er 3 timer ved maks. 30 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes omgående, medmindre rekonstitutionsmetoden udelukker mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og -forhold efter ibrugtagning brugerens ansvar. Må ikke opbevares i køleskab.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.

ADYNOVI med BAXJECT II Hi-Flow-udstyr: Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

ADYNOVI i BAXJECT III-system: Opbevar den forseglede blister i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I-hætteglas (glas) lukket med chlorbutyl-gummiprop, med 250 IE, 500 IE eller 1.000 IE pulver.

Type I-hætteglas (glas) lukket med chlorbutyl- eller bromobutyl-gummiprop, med 2 ml vand til injektionsvæsker.

Dette lægemiddel leveres i en af følgende sammensætninger:

- ADYNOVI med BAXJECT II Hi-Flow-udstyr: Hver pakning indeholder et hætteglas med pulver, et hætteglas med solvens og udstyr til rekonstitution (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI i BAXJECT III-system: Hver pakning indeholder et brugsklart BAXJECT III-system i en forseget blister, med hætteglasset med pulver og hætteglasset med solvens færdigsamlet til rekonstitution.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

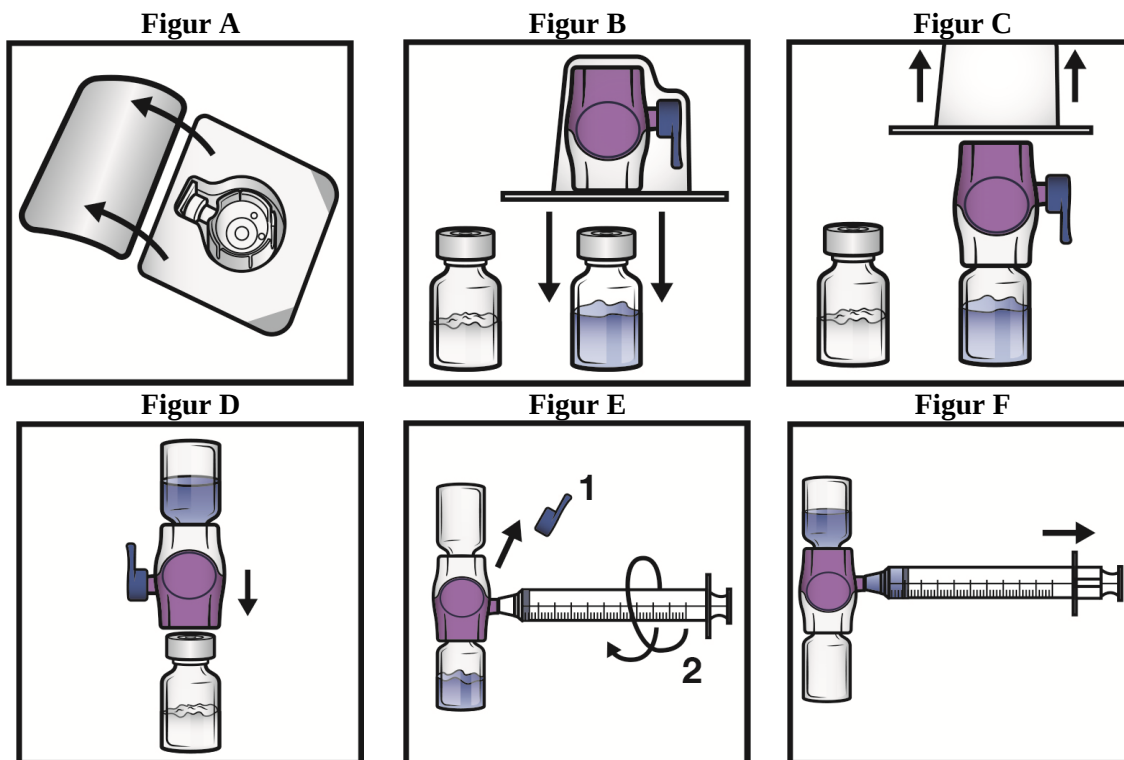
Det rekonstituerede lægemiddel skal inspiceres visuelt for partikelmateriale og misfarvning før administration. Opløsningen skal være klar eller let opaliserende. Anvend ikke opløsninger, der er uklare eller har udfældninger.

Efter rekonstitution har opløsningen en pH-værdi på 6,7 til 7,3. Osmolaliteten er ≥ 380 m osmol/kg.

Klargøring og rekonstitution med BAXJECT II Hi-Flow-udstyret

Anvend kun hætteglasset med solvens og rekonstitutionsenheden, der medfølger i pakken, til rekonstitutionsbrug.

1. Anvend antiseptisk teknik (rene forhold med lav forekomst af bakterier) og en jævn arbejdsoverflade under rekonstitutionsproceduren.
2. Hætteglas med pulver og solvens skal have stuetemperatur (mellem 15 °C og 25 °C) før brug.
3. Tag plastlåget af hætteglassene med pulver og solvens.
4. Tør gummipropperne af med en spritserviet, og lad dem tørre inden brug.
5. Åbn pakningen med BAXJECT II Hi-Flow-udstyret ved at trække låget af uden at røre indersiden (figur A). Lad udstyret blive i pakningen.
6. Vend pakningen om. Tryk lige ned for at stikke den gennemsigtige plastikspids helt gennem proppen på hætteglasset med solvens (figur B).
7. Hold fast i kanten af pakningen med BAXJECT II HiFlow, og træk pakningen af udstyret (figur-Flow, og træk pakningen af udstyret (figur C). Lad det blå låg blive siddende på BAXJECT II Hi-Flow-udstyret. Rør ikke ved den lille plastikspids.
8. Vend systemet, så hætteglasset med solvens er øverst. Stik hurtigt den lille plastikspids helt igennem proppen på hætteglasset med pulver ved at trykke lige ned (figur D). Vakuummet vil trække solvensen ind i hætteglasset med pulver.
9. Sving forsigtigt rundt, indtil alt pulveret er helt opløst. Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.



Administration

- Inspicer visuelt den rekonstituerede opløsning for partikelmateriale og misfarvning inden administration.
 - Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar og farveløs.
 - Må ikke bruges, hvis der observeres partikelmateriale eller misfarvning.
- Administrer opløsningen hurtigst muligt og senest 3 timer efter rekonstitution.

Administrationstrin

1. Tag det blå låg af BAXJECT II Hi-Flow-udstyret (figur E). **Undgå at trække luft ind i sprøjten.** Tilslut sprøjten til BAXJECT II Hi-Flow. Det anbefales at anvende en luerlock-sprøjte.
2. Vend systemet om (så hætteglasset med pulver er øverst). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage (figur F).
3. Frakobl sprøjten, tilslut en egnet nål, og injicer intravenøst. Hvis en patient skal have mere end ét hætteglas med ADYNOVI, kan indholdet af flere hætteglas trækkes op i samme sprøjte.
Der skal anvendes separat BAXJECT II Hi-Flow-udstyr til at rekonstituere hvert enkelt hætteglas med ADYNOVI med solvensen.
4. Opløsningen skal administreres over en periode på op til 5 minutter (maksimal infusionsrate 10 ml i minuttet).

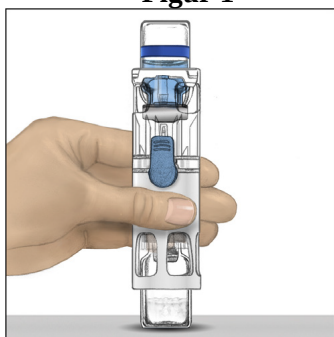
Det anbefales stærkt, at navn og batchnummer på produktet registreres, hver gang du bruger ADYNOVI. Der er aftagelige etiketter på hætteglasset med pulver.

Rekonstitution med BAXJECT III-systemet

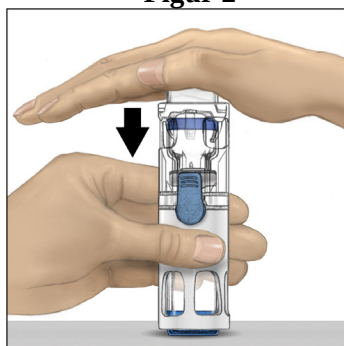
Må ikke bruges, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisteren.

1. Hvis produktet fortsat opbevares i et køleskab, tages den forseglede blister (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som er færdigsamlet til rekonstitution), ud af køleskabet. Lad produktet få stuetemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
3. Åbn blisteren med ADYNOVI ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisteren.
4. Anbring hætteglasset med pulver på en jævn overflade med hætteglasset med solvens øverst (figur 1). Hætteglasset med solvens har en blå stribe. Fjern ikke det blå låg. Dette gøres på et senere trin.
5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med pulver i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod hætteglasset med solvens, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med pulver (figur 2). Vend eller vip ikke systemet, før overførslen er helt afsluttet.
6. Kontrollér, at solvensen er helt overført. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst (figur 3). Kontrollér, at pulveret er helt opløst, ellers vil ikke al rekonstitueret opløsning passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for partikler.

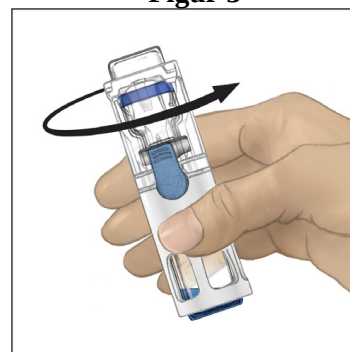
Figur 1



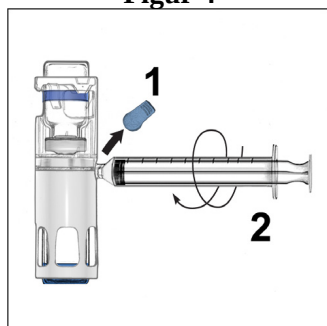
Figur 2



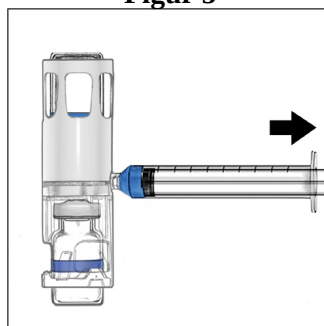
Figur 3



Figur 4



Figur 5



Administration

- Inspicer visuelt den rekonstituerede opløsning for partikelmateriale og misfarvning inden administration.
 - Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar og farveløs.
 - Må ikke bruges, hvis der observeres partikelmateriale eller misfarvning.
- Administrer opløsningen hurtigst muligt og senest 3 timer efter rekonstitution.

Administrationstrin

1. Tag det blå låg af BAXJECT III-udstyret (figur 4). **Undgå at trække luft ind i sprøjten.** Tilslut sprøjten til BAXJECT III-udstyret. Det anbefales at anvende en luer-lock-sprøjte.
2. Vend systemet om (så hætteglasset med pulver er øverst). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage (figur 5).
3. Frakobl sprøjten, tilslut en egnet nål, og injicer intravenøst. Hvis en patient skal have mere end ét hætteglas med ADYNOVI, kan indholdet af flere hætteglas trækkes op i samme sprøjte.

4. Opløsningen skal administreres over en periode på op til 5 minutter (maksimal infusionsrate 10 ml i minuttet).

Det anbefales stærkt, at navn og batchnummer på produktet registreres, hver gang du bruger ADYNOVI. Der er aftagelige etiketter på blisteren.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østrig
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/17/1247/001
EU/1/17/1247/002
EU/1/17/1247/005
EU/1/17/1247/006
EU/1/17/1247/009
EU/1/17/1247/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 08. januar 2018
Dato for seneste fornyelse: 09. november 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF
OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Baxalta US Inc
1700 Rancho Conejo Boulevard
Thousand Oaks
California
CA-91320
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard Rene Branquart 80
B-7860 Lessines
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring (PASS): For at undersøge de potentielle effekter af PEG-akkumulering i plexus chorioideus i hjernen og andre væv/organer skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og forelægge resultaterne af en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring ifølge en aftalt protokol.	Q3/Q4 2030

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON (BAXJECT II HI-FLOW-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 250 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol (pegyleret rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 250 IE rurioctocog alfa pegol, 50 IE/ml efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan, polysorbat 80 (E433).

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas med pulver, 1 hætteglas med 5 ml solvens, 1 BAXJECT II Hi-Flow-udstyr.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Ved udgangen af 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur:

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1247/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION i BRAILLESKRIFT**

ADYNOVI 250

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED PULVER (BAXJECT II HI-FLOW-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

ADYNOVI 250 IE/5 ml pulver til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol

i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

250 IE

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON (BAXJECT II HI-FLOW-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 500 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol (pegyleret rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 500 IE rurioctocog alfa pegol, 100 IE/ml efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan, polysorbat 80 (E433).

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas med pulver, 1 hætteglas med 5 ml solvens, 1 BAXJECT II Hi-Flow-udstyr.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Ved udgangen af 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur:

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1247/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ADYNOVI 500

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED PULVER (BAXJECT II HI-FLOW-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

ADYNOVI 500 IE/5 ml pulver til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol

i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

500 IE

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON (BAXJECT II HI-FLOW-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 1.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol (pegylet rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 1.000 IE rurioctocog alfa pegol, 200 IE/ml efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan, polysorbat 80 (E433).

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas med pulver, 1 hætteglas med 5 ml solvens, 1 BAXJECT II Hi-Flow-udstyr.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Ved udgangen af 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur:

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1247/011

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ADYNOVI 1000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED PULVER (BAXJECT II HI-FLOW-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

ADYNOVI 1.000 IE/5 ml pulver til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol

i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1.000 IE

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON (BAXJECT II HI-FLOW-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 2.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol (pegylet rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 2.000 IE rurioctocog alfa pegol, 400 IE/ml efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan, polysorbat 80 (E433).

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas med pulver, 1 hætteglas med 5 ml solvens, 1 BAXJECT II Hi-Flow-udstyr.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Ved udgangen af 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur:

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1247/013

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ADYNOVI 2000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED PULVER (BAXJECT II HI-FLOW-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

ADYNOVI 2.000 IE/5 ml pulver til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol

i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2.000 IE

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON (BAXJECT II HI-FLOW-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 3.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ruriotocog alfa pegol (pegyleret rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 3.000 IE ruriotocog alfa pegol, 600 IE/ml efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan, polysorbat 80 (E433).

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas med pulver, 1 hætteglas med 5 ml solvens, 1 BAXJECT II Hi-Flow-udstyr.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Ved udgangen af 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur:

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1247/015

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ADYNOVI 3000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED PULVER (BAXJECT II HI-FLOW-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

ADYNOVI 3.000 IE/5 ml pulver til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol

i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

3.000 IE

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II HI-FLOW-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Solvens til ADYNOVI

Vand til injektionsvæsker
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 250 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol (pegylet rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 250 IE rurioctocog alfa pegol, 50 IE/ml efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan, polysorbat 80 (E433).

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas med pulver og 1 hætteglas med 5 ml solvens, samlet i BAXJECT III-system.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Ved udgangen af 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur:

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1247/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ADYNOVI 250

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERMÆRKNING (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 250 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.

Hætteglas med pulver og hætteglas med solvens, samlet i BAXJECT III-system.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

MÆRKNING TIL SYSTEM (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 250

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH

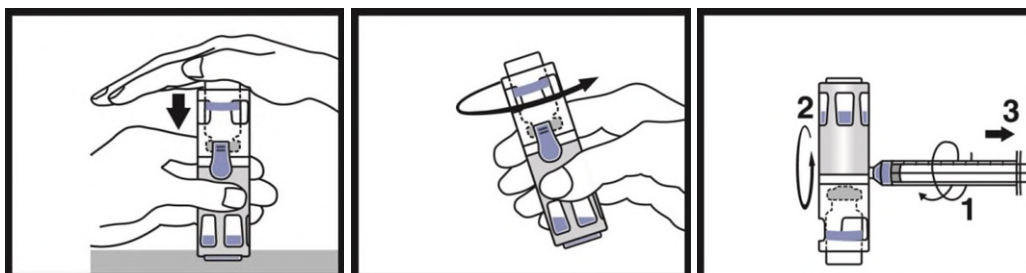
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

ADYNOVI 250

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 500 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol (pegylet rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 500 IE rurioctocog alfa pegol, 100 IE/ml efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan, polysorbat 80 (E433).

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas med pulver og 1 hætteglas med 5 ml solvens, samlet i BAXJECT III-system.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Ved udgangen af 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur:

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1247/008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ADYNOVI 500

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERMÆRKNING (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 500 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.

Hætteglas med pulver og hætteglas med solvens, samlet i BAXJECT III-system.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

MÆRKNING TIL SYSTEM (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 500

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH

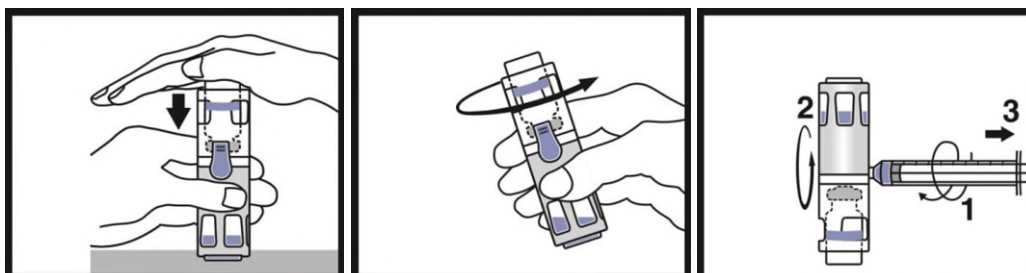
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

ADYNOVI 500

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 1.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ruriotocog alfa pegol (pegyleret rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 1.000 IE ruriotocog alfa pegol, 200 IE/ml efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan, polysorbat 80 (E433).

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas med pulver og 1 hætteglas med 5 ml solvens, samlet i BAXJECT III-system.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Ved udgangen af 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur:

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1247/012

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ADYNOVI 1000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERMÆRKNING (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 1.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
rurioctocog alfa pegol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.
Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.
Hætteglas med pulver og hætteglas med solvens, samlet i BAXJECT III-system.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

MÆRKNING TIL SYSTEM (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 1.000

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH

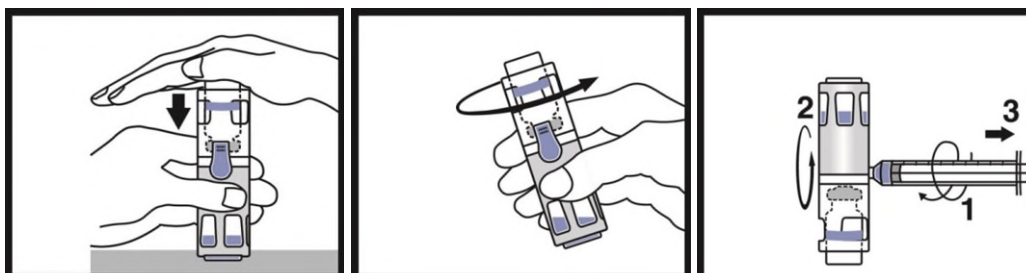
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

ADYNOVI 1.000

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 2.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol (pegylet rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 2.000 IE rurioctocog alfa pegol, 400 IE/ml efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan, polysorbat 80 (E433).

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas med pulver og 1 hætteglas med 5 ml solvens, samlet i BAXJECT III-system.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Ved udgangen af 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur:

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1247/014

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ADYNOVI 2000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERMÆRKNING (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 2.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
rurioctocog alfa pegol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.
Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.
Hætteglas med pulver og hætteglas med solvens, samlet i BAXJECT III-system.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

MÆRKNING TIL SYSTEM (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 2.000

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH

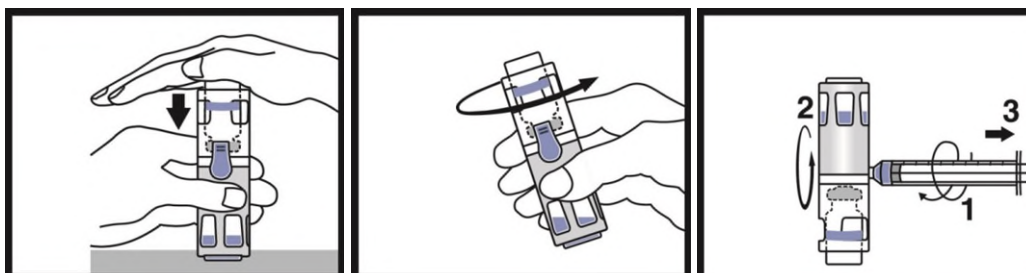
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

ADYNOVI 2.000

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 3.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol (pegylet rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 3.000 IE rurioctocog alfa pegol, 600 IE/ml efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan, polysorbat 80 (E433).

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas med pulver og 1 hætteglas med 5 ml solvens, samlet i BAXJECT III-system.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Ved udgangen af 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur:

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1247/016

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ADYNOVI 3000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERMÆRKNING (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 3.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
rurioctocog alfa pegol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.
Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.
Hætteglas med pulver og hætteglas med solvens, samlet i BAXJECT III-system.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

MÆRKNING TIL SYSTEM (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 3.000

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH

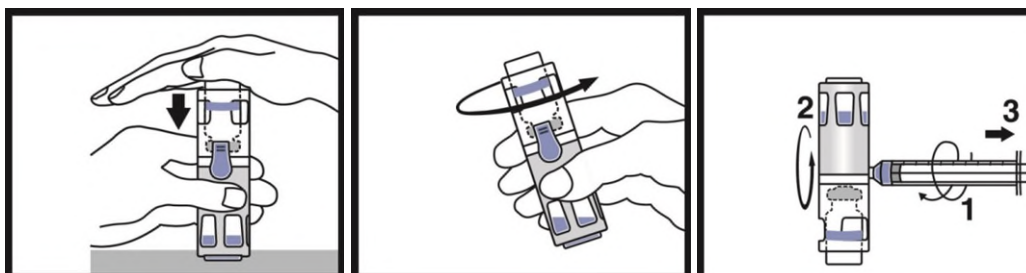
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

ADYNOVI 3.000

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ
--

Solvens til ADYNOVI

Vand til injektionsvæsker
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON (BAXJECT II HI-FLOW-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 250 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol (pegylet rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 250 IE rurioctocog alfa pegol, 125 IE/ml efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan, polysorbat 80 (E433).

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas med pulver, 1 hætteglas med 2 ml solvens, 1 BAXJECT II Hi-Flow-udstyr.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Ved udgangen af 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur:

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1247/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ADYNOVI 250

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED PULVER (BAXJECT II HI-FLOW-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

ADYNOVI 250 IE/2 ml pulver til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol

i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

250 IE

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON (BAXJECT II HI-FLOW-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 500 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol (pegyleret rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 500 IE rurioctocog alfa pegol, 250 IE/ml efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan, polysorbat 80 (E433).

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas med pulver, 1 hætteglas med 2 ml solvens, 1 BAXJECT II Hi-Flow-udstyr.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Ved udgangen af 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur:

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1247/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ADYNOVI 500

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED PULVER (BAXJECT II HI-FLOW-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

ADYNOVI 500 IE/2 ml pulver til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol

i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

500 IE

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON (BAXJECT II HI-FLOW-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 1.000 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

ruriotocog alfa pegol (pegylet rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 1.000 IE ruriotocog alfa pegol, 500 IE/ml efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan, polysorbat 80 (E433).

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas med pulver, 1 hætteglas med 2 ml solvens, 1 BAXJECT II Hi-Flow-udstyr.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Ved udgangen af 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur:

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1247/009

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ADYNOVI 1000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED PULVER (BAXJECT II HI-FLOW-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

ADYNOVI 1.000 IE/2 ml pulver til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol

i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til engangsbrug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1.000 IE

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT II HI-FLOW-UDSTYR)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Solvens til ADYNOVI

Vand til injektionsvæsker
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 250 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol (pegylet rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 250 IE rurioctocog alfa pegol, 125 IE/ml efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan, polysorbat 80 (E433).

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas med pulver og 1 hætteglas med 2 ml solvens, samlet i BAXJECT III-system.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Ved udgangen af 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur:

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1247/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ADYNOVI 250

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERMÆRKNING (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 250 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.

Hætteglas med pulver og hætteglas med solvens, samlet i BAXJECT III-system.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

MÆRKNING TIL SYSTEM (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 250

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH

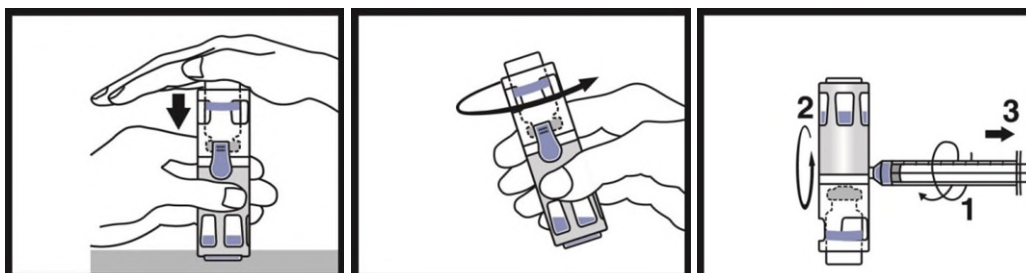
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

ADYNOVI 250

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 500 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol (pegylet rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 500 IE rurioctocog alfa pegol, 250 IE/ml efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan, polysorbat 80 (E433).

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas med pulver og 1 hætteglas med 2 ml solvens, samlet i BAXJECT III-system.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Ved udgangen af 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur:

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1247/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ADYNOVI 500

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERMÆRKNING (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 500 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.

Hætteglas med pulver og hætteglas med solvens, samlet i BAXJECT III-system.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

MÆRKNING TIL SYSTEM (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 500

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH

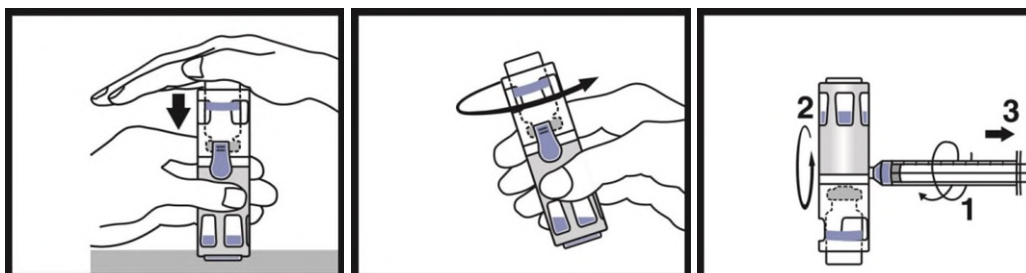
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

ADYNOVI 500

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDERKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 1.000 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol (pegylet rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas: 1.000 IE rurioctocog alfa pegol, 500 IE/ml efter rekonstitution.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan, polysorbat 80 (E433).

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas med pulver og 1 hætteglas med 2 ml solvens, samlet i BAXJECT III-system.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Ved udgangen af 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur:

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1247/010

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ADYNOVI 1000

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERMÆRKNING (BAXJECT III-SYSTEM)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADYNOVI 1.000 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
rurioctocog alfa pegol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution.
Bruges inden for 3 timer efter rekonstitution.
Må ikke anvendes, hvis pakningen er åbnet eller beskadiget.
Hætteglas med pulver og hætteglas med solvens, samlet i BAXJECT III-system.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

MÆRKNING TIL SYSTEM (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 1.000

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Baxalta Innovations GmbH

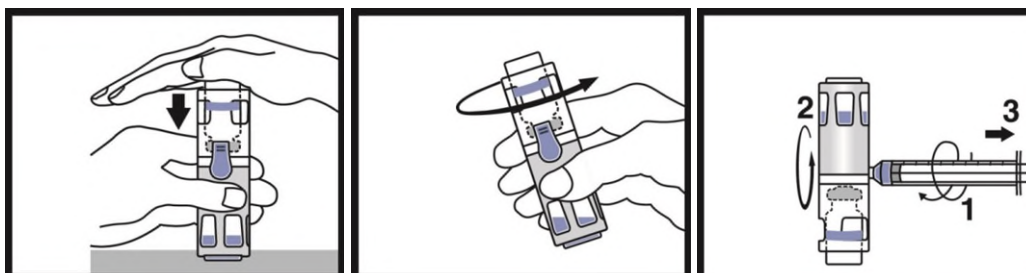
3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

ADYNOVI 1.000

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

MÆRKNING TIL HÆTTEGLAS MED SOLVENS (BAXJECT III-SYSTEM)
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ
--

Solvens til ADYNOVI

Vand til injektionsvæsker
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

ADYNOVI 250 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADYNOVI 500 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADYNOVI 1.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADYNOVI 2.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADYNOVI 3.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol (pegylet rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADYNOVI
3. Sådan skal du bruge ADYNOVI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ADYNOVI indeholder det aktive stof rurioctocog alfa pegol, pegylet human koagulationsfaktor VIII. Human koagulationsfaktor VIII er modificeret for at forlænge dets virkningsvarighed. Faktor VIII er nødvendigt for, at blodet kan koagulere (størkne) og stoppe blødninger. Hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII) mangler det, eller det fungerer ikke ordentligt.

ADYNOVI anvendes til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og derover med hæmofili A (en arvelig blødersygdom forårsaget af mangel på faktor VIII).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADYNOVI

Brug ikke ADYNOVI

- hvis du er allergisk over for rurioctocog alfa pegol, octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i ADYNOVI (angivet i punkt 6)
- hvis du er allergisk over for muse- eller hamsterproteiner

Er du i tvivl, så spørg lægen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Det er vigtigt at registrere batchnummeret på din ADYNOVI. Så hver gang du får en ny pakke ADYNOVI, skal du skrive datoen og batchnummeret (som er anført på emballagen efter Lot) ned og opbevare denne information et sikkert sted.

Kontakt lægen, før du bruger ADYNOVI.

Der er en lille risiko for, at du kan få en anafylaktisk reaktion (en alvorlig, pludselig allergisk reaktion) på ADYNOVI. Du bør være opmærksom på de tidlige tegn på allergiske reaktioner såsom udslæt, nældefeber, blærer, udbredt kløe, hævelse af læber og tunge, vejrtrækningsbesvær, hvæsende åndedræt, trykken for brystet, generel fornemmelse af utilpashed og svimmelhed. Disse symptomer kan være tidlige tegn på et anafylaktisk shock, som yderligere kan omfatte ekstrem svimmelhed, bevidstløshed og voldsomme vejrtrækningsproblemer.

Hvis nogen af disse symptomer opstår, skal du stoppe injektionen med det samme og kontakte lægen. Svære symptomer, herunder vejrtrækningsbesvær og (næsten) besvimelse, kræver akut behandling omgående.

Hvis du lider af en hjertesygdom, bedes du fortælle det til lægen, da der er en øget risiko for komplikationer med koagulation (størkning af blod).

Patienter, der udvikler faktor VIII-hæmmere

Udvikling af inhibitorer (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor VIII lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med ADYNOVI.

Kateterrelaterede komplikationer

Når det er nødvendigt at anvende et centralt venekateter (CVK), bør risikoen for CVK-relaterede komplikationer inklusive lokale infektioner, forekomst af bakterier i blodet og trombose (blodprop) på kateterstedet tages i betragtning.

Børn og unge

ADYNOVI kan kun anvendes hos unge og voksne (i alderen 12 år og derover). De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder også for unge.

Brug af andre lægemidler sammen med ADYNOVI

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Hæmofili A forekommer sjældent hos kvinder. Derfor foreligger der ingen erfaringer fra brugen af ADYNOVI under graviditet og amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

ADYNOVI påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

ADYNOVI indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,5 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en

voksen. Afhængigt af din legemsvægt og din dosis af ADYNOVI kan du få flere hætteglas. Dette skal tages i betragtning, hvis du følger en diæt med lavt saltindhold.

ADYNOVI indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 pr. hætteglas, svarende til 0,1 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge ADYNOVI

Behandling med ADYNOVI bliver indledt og overvåget af en læge, der har erfaring med behandling af patienter med hæmofili A.

Din læge beregner din dosis ADYNOVI afhængigt af din tilstand og legemsvægt, og af om det skal bruges til forebyggelse eller behandling af blødning. Hyppigheden af behandlingen afhænger af, hvor godt ADYNOVI virker for dig. Som regel er substitutionsbehandling med ADYNOVI en livslang behandling.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Forebyggelse af blødning

Den sædvanlige dosis af ADYNOVI er 40 til 50 IE pr. kg legemsvægt 2 gange ugentligt.

Behandling af blødning

Doseringen af ADYNOVI beregnes efter din legemsvægt og det faktor VIII-niveau, der skal opnås.

Det ønskede faktor VIII-niveau afhænger af blødningens sværhedsgrad og placering.

Hvis du mener, at ADYNOVI har utilstrækkelig virkning, skal du tale med din læge.

Din læge tager relevante laboratorieprøver for at sikre, at dit faktor VIII-niveau er tilstrækkelig højt.

Det er særlig vigtigt, hvis du skal gennemgå en større operation.

Brug til børn og unge

ADYNOVI kan kun anvendes hos unge og voksne (i alderen 12 år og derover). Doseringen til unge beregnes også efter legemsvægt og er den samme dosering som til voksne.

Sådan gives ADYNOVI

ADYNOVI injiceres som regel i en vene (intravenøst) af lægen eller sygeplejersken. Du eller en anden person kan også give ADYNOVI som injektion, men kun efter at have fået tilstrækkelig oplæring. Detaljeret instruktion i selv at injicere lægemidlet findes til sidst i denne indlægsseddel.

Hvis du har brugt for meget ADYNOVI

Brug altid ADYNOVI nøjagtigt efter lægens anvisning. Du bør konsultere din læge, hvis du er i tvivl. Hvis du har injiceret mere end den anbefalede dosis ADYNOVI, skal du fortælle det til lægen hurtigst muligt.

Hvis du har glemt at bruge ADYNOVI

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Fortsæt med den næste injektion som planlagt, og fortsæt derefter som anvist af lægen.

Hvis du holder op med at bruge ADYNOVI

Du må ikke stoppe med at bruge ADYNOVI uden at have rådført dig med lægen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis **der opstår svære, pludselige allergiske reaktioner** (anafylaksi), skal injektionen **straks stoppes**. Du skal **straks kontakte lægen**, hvis du får nogen af de følgende tidlige symptomer på allergiske reaktioner:

- udslæt, nældefeber, blærer, udbredt kløe,
- hævelse af læber og tunge,
- vejrtrækningsbesvær, hvæsende åndedræt, trykken for brystet,
- en generel fornemmelse af utilpashed,
- svimmelhed og bevidstløshed.

Svære symptomer, herunder vejrtrækningsbesvær og (næsten) besvimelse, kræver akut behandling omgående.

Hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 dages behandling), kan der udvikles inhibitor-antistoffer med hyppigheden ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter). Hos tidligere ubehandlede patienter kan der udvikles inhibitor-antistoffer mod faktor VIII med hyppigheden meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter) (se punkt 2). Hvis dette sker, kan din medicin stoppe med at virke korrekt, og du kan opleve vedvarende blødning. Kontakt straks din læge, hvis dette sker.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Hoste

Faktor VIII-inhibitorer (hos tidligere ubehandlede patienter)

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Hovedpine

Opkastning

Kvalme

Diarré

Udslæt

Svimmelhed

Nældefeber

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Rødme, allergiske reaktioner (overfølsomhed)

Factor VIII-inhibitorer [hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 dages behandling)]

Stigning i antallet af en bestemt type hvide blodlegemer

Infusionsreaktioner

Røde øjne

Udslæt på øjenlågene

Lægemiddeludløst hududslæt

Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data)

Muligt livstruende reaktioner (anafylaksi)

Hos børn kan endvidere ses følgende bivirkninger

Hyppighed, type og sværhedsgrad af bivirkninger hos børn forventes at være på samme niveau som hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

I holdbarhedsperioden kan hætteglasset med pulver opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i én enkelt periode på maksimalt 3 måneder. I så fald udløber lægemidlet efter denne 3-måneders periode eller efter den udløbsdato, som er trykt på hætteglasset, hvad der end kommer først. Datoen for afslutningen af de 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur bør anføres på yderkartonen. Produktet må ikke sættes tilbage på køl igen efter opbevaring ved stuetemperatur. Opløsningen må ikke opbevares i køleskab efter klargøringen.

Brug produktet inden for 3 timer efter, at pulveret er helt opløst.

Produktet er kun til engangsbrug. Bortskaf al ubrugt opløsning på en passende måde.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ADYNOVI indeholder:

- Aktivt stof: ruriotocog alfa pegol, (pegylet human koagulationsfaktor VIII) produceret med rekombinant dna-teknologi). Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 250, 500, 1.000, 2.000 eller 3.000 IE ruriotocog alfa pegol.
- Hætteglasset med solvens indeholder 5 ml vand til injektionsvæsker.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan og polysorbat 80 (E433). Se punkt 2 "ADYNOVI indeholder natrium" og "ADYNOVI indeholder polysorbat 80".

Udseende og pakningsstørrelser

ADYNOVI leveres som pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektionsvæske, opløsning). Pulveret er et hvidt til off-white løst pulver. Solvensen er en klar og farveløs væske. Efter rekonstitution er opløsningen klar, farveløs og fri for fremmede partikler. Hver pakning indeholder et hætteglas med pulver, et hætteglas med solvens og udstyr til rekonstitution (BAXJECT II Hi-Flow).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østrig

Fremstiller

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart, 80
B-7860 Lessines
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.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 Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

Instruktioner vedrørende klargøring og administration

Til klargøring af opløsningen må kun anvendes solvens og det rekonstitutionsudstyr, der er leveret i pakningen med ADYNOVI. Pulveret må ikke blandes med andre lægemidler eller solvenser eller anvendes med andet rekonstitutionsudstyr.

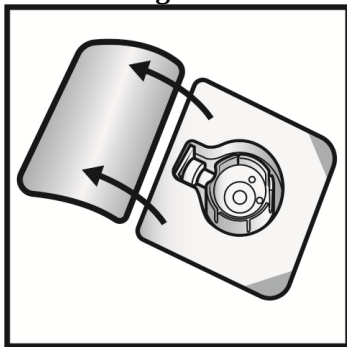
Det anbefales stærkt, at navn og batchnummer på produktet registreres, hver gang du bruger ADYNOVI. Der er aftagelige etiketter på hætteglasset med pulver.

Instruktion i rekonstitution

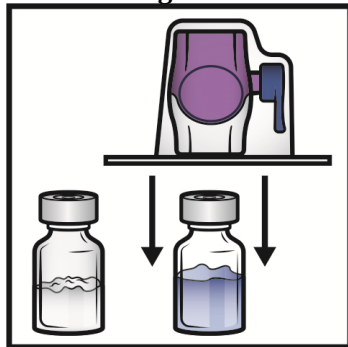
- Brug ikke ADYNOVI efter den udløbsdato, der står på etiketterne og æsken.
- BAXJECT II Hi-Flow-udstyret må ikke anvendes, hvis dets sterile barriersystem eller dets pakning er beskadiget eller viser tegn på nedbrydning.

1. Anvend antiseptisk teknik (rene forhold med lav forekomst af bakterier) og en jævn arbejdsoverflade under rekonstitutionsproceduren.
2. Hætteglas med pulver og solvens skal have stuetemperatur (mellem 15 °C og 25 °C) før brug.
3. Tag plastlåget af hætteglassene med pulver og solvens.
4. Tør gummipropperne af med en spritserviet, og lad dem tørre inden brug.
5. Åbn pakningen med BAXJECT II Hi-Flow-udstyret ved at trække låget af uden at røre indersiden (figur A). Lad udstyret blive i pakningen.
6. Vend pakningen om. Tryk lige ned for at stikke den gennemsigtige plastikspids helt gennem proppen på hætteglasset med solvens (figur B).
7. Hold fast i kanten af pakningen med BAXJECT II Hi-Flow, og træk pakningen af udstyret (figur C). Lad det blå låg blive siddende på BAXJECT II Hi-Flow-udstyret. Rør ikke ved den lille plastikspids.
8. Vend systemet, så hætteglasset med solvens er øverst. Stik hurtigt den lille plastikspids helt igennem proppen på hætteglasset med pulver ved at trykke lige ned (figur D). Vakuummet vil trække solvensen ind i hætteglasset med pulver.
9. Sving forsigtigt rundt, indtil alt pulveret er helt opløst. Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.

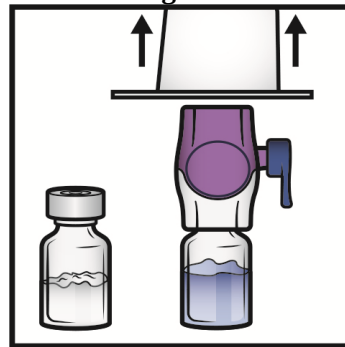
Figur A



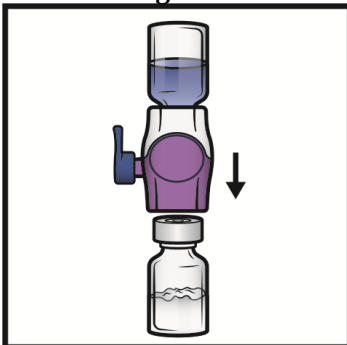
Figur B



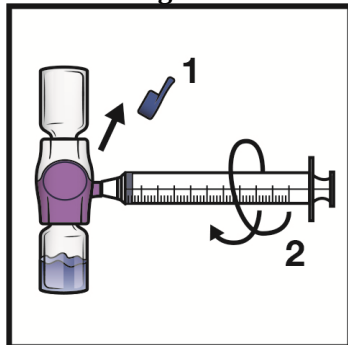
Figur C



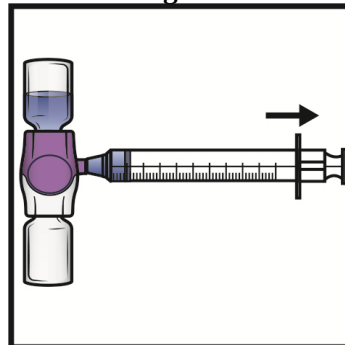
Figur D



Figur E



Figur F



Instruktion i injektion

Vigtigt:

- Den klargjorte opløsning skal kontrolleres visuelt for partikelmateriale og misfarvning før indgivelse (opløsningen skal være klar, farveløs og uden partikler). ADYNOVI må ikke bruges, hvis opløsningen ikke er helt klar, eller hvis produktet ikke er helt opløst.
1. Tag det blå låg af BAXJECT II Hi-Flow-udstyret (figur E). **Undgå at trække luft ind i sprøjten.** Tilslut sprøjten til BAXJECT II Hi-Flow-udstyret. Det anbefales at anvende en luerlock-sprøjte.
 2. Vend systemet om (så hætteglasset med pulver er øverst). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage (figur F).

3. Frakobl sprøjten, tilslut en egnet nål, og injicer intravenøst. Hvis en patient skal have mere end ét hætteglas med ADYNOVI, kan indholdet af flere hætteglas trækkes op i samme sprøjte. Der skal anvendes separat BAXJECT II Hi-Flow-udstyr til at rekonstituere hvert enkelt hætteglas med ADYNOVI med solvensen.
4. Opløsningen skal administreres over en periode på op til 5 minutter (maksimal infusionsrate 10 ml i minuttet).
5. Bortskaf al ubrugt opløsning på en passende måde.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Behandling efter behov

I tilfælde af følgende blødningsepisoder må faktor VIII-aktiviteten ikke falde under det givne plasma aktivitetsniveau (i % af det normale eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Nedenstående tabel kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Tabel 1: Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb

Blødningsgrad/type af kirurgisk procedure	Nødvendigt faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Dosisfrekvens (timer)/behandlingsens varighed (dage)
Blødning Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20 – 40	Injektion gentages hver 12. til 24. time. Mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden kendetegnet ved smerter er ophørt, eller heling er opnået.
Mere udbredt hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom.	30 – 60	Injektion gentages hver 12. til 24. time i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut funktionsindskrænkning er forsvundet.
Livstruende blødninger.	60 – 100	Injektion gentages hver 8.-24. time, indtil faren er ovre.
Kirurgi <i>Mindre</i> Inklusive tandudtrækning.	30 – 60	Hver 24. time mindst 1 dag, indtil opheling er opnået.
<i>Større</i>	80 – 100 (præ- og postoperative)	Injektion gentages hver 8. til 24. time, indtil tilstrækkelig sårheling er opnået. Fortsæt derefter behandling i mindst yderligere 7 dage for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30-60 % (IE/dl).

Profylakse

Til langtidsprofylakse er den anbefalede dosis 40 til 50 IE ADYNOVI pr. kg legemsvægt to gange ugentligt i intervaller på 3 til 4 dage. Dosisjusteringer og administrationsintervaller kan overvejes på basis af opnåede faktor VIII-niveauer og blødningstendensen hos den enkelte patient.

Pædiatrisk population

Til behandling ved behov er doseringen til pædiatriske patienter (i alderen 12 til 18 år) den samme som doseringen til voksne patienter. Profylaktisk behandling til patienter fra 12 til < 18 år er den samme som behandlingen til voksne patienter. ADYNOVIs langtidsikkerhed hos børn under 12 år er

endnu ikke klarlagt. Dosisjusteringer og administrationsintervaller kan overvejes på basis af opnåede faktor VIII-niveauer og blødningstendensen hos den enkelte patient.

Indlægsseddel: Information til brugeren

ADYNOVI 250 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADYNOVI 500 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADYNOVI 1.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADYNOVI 2.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADYNOVI 3.000 IE/5 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol (pegylet rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADYNOVI
3. Sådan skal du bruge ADYNOVI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ADYNOVI indeholder det aktive stof rurioctocog alfa pegol, pegylet human koagulationsfaktor VIII. Human koagulationsfaktor VIII er modificeret for at forlænge dets virkningsvarighed. Faktor VIII er nødvendigt for, at blodet kan koagulere (størkne) og stoppe blødninger. Hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII) mangler det, eller det fungerer ikke ordentligt.

ADYNOVI anvendes til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og derover med hæmofili A (en arvelig blødersygdom forårsaget af mangel på faktor VIII).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADYNOVI

Brug ikke ADYNOVI

- hvis du er allergisk over for rurioctocog alfa pegol, octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i ADYNOVI (angivet i punkt 6)
- hvis du er allergisk over for muse- eller hamsterproteiner

Er du i tvivl, så spørg lægen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Det er vigtigt at registrere batchnummeret på din ADYNOVI. Så hver gang du får en ny pakke ADYNOVI, skal du skrive datoen og batchnummeret (som er anført på emballagen efter Lot) ned og opbevare denne information et sikkert sted.

Kontakt lægen, før du bruger ADYNOVI.

Der er en lille risiko for, at du kan få en anafylaktisk reaktion (en alvorlig, pludselig allergisk reaktion) på ADYNOVI. Du bør være opmærksom på de tidlige tegn på allergiske reaktioner såsom udslæt, nældefeber, blærer, udbredt kløe, hævelse af læber og tunge, vejrtrækningsbesvær, hvæsende åndedræt, trykken for brystet, generel fornemmelse af utilpashed og svimmelhed. Disse symptomer kan være tidlige tegn på et anafylaktisk shock, som yderligere kan omfatte ekstrem svimmelhed, bevidstløshed og voldsomme vejrtrækningsproblemer.

Hvis nogen af disse symptomer opstår, skal du stoppe injektionen med det samme og kontakte lægen. Svære symptomer, herunder vejrtrækningsbesvær og (næsten) besvimelse, kræver akut behandling omgående.

Hvis du lider af en hjertesygdom, bedes du fortælle det til lægen, da der er en øget risiko for komplikationer med koagulation (størkning af blod).

Patienter, der udvikler faktor VIII-hæmmere

Udvikling af inhibitorer (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor VIII lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med ADYNOVI.

Kateterrelaterede komplikationer

Når det er nødvendigt at anvende et centralt venekateter (CVK), bør risikoen for CVK-relaterede komplikationer inklusive lokale infektioner, forekomst af bakterier i blodet og trombose (blodprop) på kateterstedet tages i betragtning.

Børn og unge

ADYNOVI kan kun anvendes hos unge og voksne (i alderen 12 år og derover). De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder også for unge.

Brug af andre lægemidler sammen med ADYNOVI

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Hæmofili A forekommer sjældent hos kvinder. Derfor foreligger der ingen erfaringer fra brugen af ADYNOVI under graviditet og amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

ADYNOVI påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

ADYNOVI indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,5 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en

voksen. Afhængigt af din legemsvægt og din dosis af ADYNOVI kan du få flere hætteglas. Dette skal tages i betragtning, hvis du følger en diæt med lavt saltindhold.

ADYNOVI indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 pr. hætteglas, svarende til 0,1 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge ADYNOVI

Behandling med ADYNOVI bliver indledt og overvåget af en læge, der har erfaring med behandling af patienter med hæmofili A.

Din læge beregner din dosis ADYNOVI afhængigt af din tilstand og legemsvægt, og af om det skal bruges til forebyggelse eller behandling af blødning. Hyppigheden af behandlingen afhænger af, hvor godt ADYNOVI virker for dig. Som regel er substitutionsbehandling med ADYNOVI en livslang behandling.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Forebyggelse af blødning

Den sædvanlige dosis af ADYNOVI er 40 til 50 IE pr. kg legemsvægt 2 gange ugentligt.

Behandling af blødning

Doseringen af ADYNOVI beregnes efter din legemsvægt og det faktor VIII-niveau, der skal opnås. Det ønskede faktor VIII-niveau afhænger af blødningens sværhedsgrad og placering.

Hvis du mener, at ADYNOVI har utilstrækkelig virkning, skal du tale med din læge.

Din læge tager relevante laboratorieprøver for at sikre, at dit faktor VIII-niveau er tilstrækkelig højt. Det er særlig vigtigt, hvis du skal gennemgå en større operation.

Brug til børn og unge

ADYNOVI kan kun anvendes hos unge og voksne (i alderen 12 år og derover). Doseringen til unge beregnes også efter legemsvægt og er den samme dosering som til voksne.

Sådan gives ADYNOVI

ADYNOVI injiceres som regel i en vene (intravenøst) af lægen eller sygeplejersken. Du eller en anden person kan også give ADYNOVI som injektion, men kun efter at have fået tilstrækkelig oplæring. Detaljeret instruktion i selv at injicere lægemidlet findes til sidst i denne indlægsseddel.

Hvis du har brugt for meget ADYNOVI

Brug altid ADYNOVI nøjagtigt efter lægens anvisning. Du bør konsultere din læge, hvis du er i tvivl. Hvis du har injiceret mere end den anbefalede dosis ADYNOVI, skal du fortælle det til lægen hurtigst muligt.

Hvis du har glemt at bruge ADYNOVI

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Fortsæt med den næste injektion som planlagt, og fortsæt derefter som anvist af lægen.

Hvis du holder op med at bruge ADYNOVI

Du må ikke stoppe med at bruge ADYNOVI uden at have rådført dig med lægen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis **der opstår svære, pludselige allergiske reaktioner** (anafylaksi), skal injektionen **straks stoppes**. Du skal **straks kontakte lægen**, hvis du får nogen af de følgende tidlige symptomer på allergiske reaktioner:

- udslæt, nældefeber, blærer, udbredt kløe,
- hævelse af læber og tunge,
- vejrtrækningsbesvær, hvæsende åndedræt, trykken for brystet,
- en generel fornemmelse af utilpashed,
- svimmelhed og bevidstløshed.

Svære symptomer, herunder vejrtrækningsbesvær og (næsten) besvimelse, kræver akut behandling omgående.

Hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 dages behandling), kan der udvikles inhibitor-antistoffer med hyppigheden ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter). Hos tidligere ubehandlede patienter kan der udvikles inhibitor-antistoffer mod faktor VIII med hyppigheden meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter) (se punkt 2). Hvis dette sker, kan din medicin stoppe med at virke korrekt, og du kan opleve vedvarende blødning. Kontakt straks din læge, hvis dette sker.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Hoste

Faktor VIII- inhibitorer (hos tidligere ubehandlede patienter)

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Hovedpine

Opkastning

Kvalme

Diarré

Udslæt

Svimmelhed

Nældefeber

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Rødme, allergiske reaktioner (overfølsomhed)

Factor VIII-inhibitorer [hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 dages behandling)]

Stigning i antallet af en bestemt type hvide blodlegemer

Infusionsreaktioner

Røde øjne

Udslæt på øjenlågene

Lægemiddeludløst hududslæt

Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data)

Muligt livstruende reaktioner (anafylaksi)

Hos børn kan endvidere ses følgende bivirkninger

Hyppighed, type og sværhedsgrad af bivirkninger hos børn forventes at være på samme niveau som hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det [nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar blisteren i den ydre karton for at beskytte mod lys.

I holdbarhedsperioden kan hætteglasset med pulver opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i én enkelt periode på maksimalt 3 måneder. I så fald udløber lægemidlet efter denne 3-måneders periode eller efter den udløbsdato, som er trykt på hætteglasset, hvad der end kommer først. Datoen for afslutningen af de 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur bør anføres på yderkartonen. Produktet må ikke sættes tilbage på køl igen efter opbevaring ved stuetemperatur. Opløsningen må ikke opbevares i køleskab efter klargøringen.

Brug produktet inden for 3 timer efter, at pulveret er helt opløst.

Produktet er kun til engangsbrug. Bortskaf al ubrugt opløsning på en passende måde.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ADYNOVI indeholder:

- Aktivt stof: ruriotocog alfa pegol, (pegylet human koagulationsfaktor VIII) produceret med rekombinant dna-teknologi). Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 250, 500, 1.000, 2.000 eller 3.000 IE ruriotocog alfa pegol.
- Hætteglasset med solvens indeholder 5 ml vand til injektionsvæsker.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan og polysorbat 80 (E433). Se punkt 2 "ADYNOVI indeholder natrium" og "ADYNOVI indeholder polysorbat 80".

Udseende og pakningsstørrelser

ADYNOVI leveres som pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektionsvæske, opløsning). Pulveret er et hvidt til off-white løst pulver. Solvensen er en klar og farveløs væske. Efter rekonstitution er opløsningen klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien

Østrig

Fremstiller

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart, 80
B-7860 Lessines
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.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
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@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 ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

Italia

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

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

Instruktioner vedrørende klargøring og administration

ADYNOVI må ikke blandes med andre lægemidler eller solvenser.

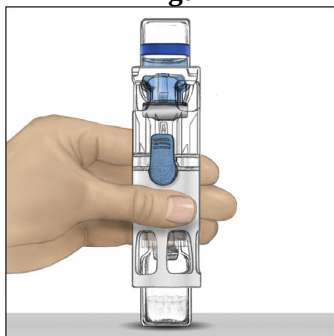
Det anbefales stærkt, at navn og batchnummer på produktet registreres, hver gang du bruger ADYNOVI. Der er aftagelige etiketter på blisteren.

Instruktion i rekonstitution

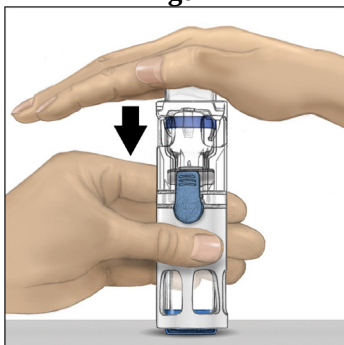
- Brug ikke ADYNOVI efter den udløbsdato, der står på etiketterne og æsken.
 - Må ikke bruges, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisteren.
 - Opløsningen må ikke opbevares i køleskab efter klargøringen.
1. Hvis produktet fortsat opbevares i et køleskab, tages den forseglede blister (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som er færdigsamlet til rekonstitution), ud af køleskabet. Lad produktet få stuetemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
 2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
 3. Åbn blisteren med ADYNOVI ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisteren.

4. Anbring hættegasset med pulver på en jævn overflade med hætteglasset med solvens øverst (figur 1). Hætteglasset med solvens har en blå stribe. Fjern ikke det blå låg. Dette gøres på et senere trin.
5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med pulver i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod hætteglasset med solvens, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med pulver (figur 2). Vend eller vip ikke systemet, før overførslen er helt afsluttet.
6. Kontrollér, at solvensen er helt overført. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst (figur 3). Kontrollér, at pulveret er helt opløst, ellers vil ikke al rekonstitueret opløsning passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

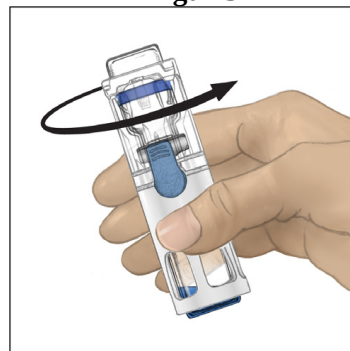
Figur 1



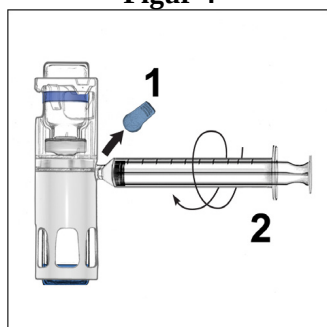
Figur 2



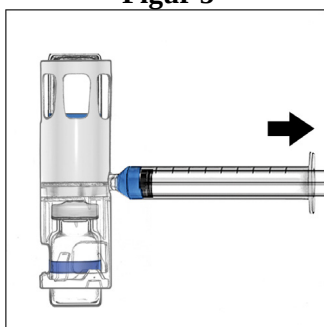
Figur 3



Figur 4



Figur 5



Instruktion i injektion

Brug antiseptisk teknik (rene forhold med lav forekomst af bakterier) under indgivelsen.

Vigtigt:

- Den klargjorte opløsning skal kontrolleres visuelt for partikelmateriale og misfarvning før indgivelse (opløsningen skal være klar, farveløs og uden partikler). Må ikke bruges, hvis opløsningen ikke er helt klar, eller hvis produktet ikke er helt opløst.
1. Tag det blå låg af BAXJECT III-udstyret (figur 4). **Undgå at trække luft ind i sprøjten.** Tilslut sprøjten til BAXJECT III. Det anbefales at anvende en luer-lock-sprøjte.
 2. Vend systemet om (så hætteglasset med pulver er øverst). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage (figur 5).
 3. Frakobl sprøjten, tilslut en passende nål til sprøjten, og injicer den rekonstituerede opløsning i en vene. Hvis patienten skal have mere end ét hætteglas med ADYNOVI, kan indholdet af flere hætteglas trækkes op i den samme sprøjte.
 4. Administrer over en periode på op til 5 minutter (maks. infusionshastighed 10 ml pr. min.).
 5. Bortskaf al ubrugt opløsning på en passende måde.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Behandling efter behov

I tilfælde af følgende blødningsepisoder må faktor VIII-aktiviteten ikke falde under det givne plasma aktivitetsniveau (i % af det normale eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Nedenstående tabel kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Tabel 1: Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb

Blødningsgrad/type af kirurgisk procedure	Nødvendigt faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Dosisfrekvens (timer)/behandlings varighed (dage)
Blødning Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20 – 40	Injektion gentages hver 12. til 24. time. Mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden kendetegnet ved smerter er ophørt, eller heling er opnået.
Mere udbredt hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom.	30 – 60	Injektion gentages hver 12. til 24. time i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut funktionsindskrænkning er forsvundet.
Livstruende blødninger.	60 – 100	Injektion gentages hver 8.-24. time, indtil faren er ovre.
Kirurgi <i>Mindre</i> Inklusive tandudtrækning.	30 – 60	Hver 24. time mindst 1 dag, indtil opheling er opnået.
<i>Større</i>	80 – 100 (præ- og postoperative)	Injektion gentages hver 8. til 24. time, indtil tilstrækkelig sårheling er opnået. Fortsæt derefter behandling i mindst yderligere 7 dage for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30-60 % (IE/dl).

Profylakse

Til langtidsprofylakse er den anbefalede dosis 40 til 50 IE ADYNOVI pr. kg legemsvægt to gange ugentligt i intervaller på 3 til 4 dage. Dosisjusteringer og administrationsintervaller kan overvejes på basis af opnåede faktor VIII-niveauer og blødningstendensen hos den enkelte patient.

Pædiatrisk population

Til behandling ved behov er doseringen til pædiatriske patienter (i alderen 12 til 18 år) den samme som doseringen til voksne patienter. Profylaktisk behandling til patienter fra 12 til < 18 år er den samme som behandlingen til voksne patienter. ADYNOVIs langtidssikkerhed hos børn under 12 år er endnu ikke klarlagt. Dosisjusteringer og administrationsintervaller kan overvejes på basis af opnåede faktor VIII-niveauer og blødningstendensen hos den enkelte patient.

Indlægsseddel: Information til brugeren

ADYNOVI 250 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADYNOVI 500 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADYNOVI 1.000 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol (pegylet rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADYNOVI
3. Sådan skal du bruge ADYNOVI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ADYNOVI indeholder det aktive stof rurioctocog alfa pegol, pegylet human koagulationsfaktor VIII. Human koagulationsfaktor VIII er modificeret for at forlænge dets virkningsvarighed. Faktor VIII er nødvendigt for, at blodet kan koagulere (størkne) og stoppe blødninger. Hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII) mangler det, eller det fungerer ikke ordentligt.

ADYNOVI anvendes til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og derover med hæmofili A (en arvelig blødersygdom forårsaget af mangel på faktor VIII).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADYNOVI

Brug ikke ADYNOVI

- hvis du er allergisk over for rurioctocog alfa pegol, octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i ADYNOVI (angivet i punkt 6)
- hvis du er allergisk over for muse- eller hamsterproteiner

Er du i tvivl, så spørg lægen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Det er vigtigt at registrere batchnummeret på din ADYNOVI. Så hver gang du får en ny pakke ADYNOVI, skal du skrive datoen og batchnummeret (som er anført på emballagen efter Lot) ned og opbevare denne information et sikkert sted.

Kontakt lægen, før du bruger ADYNOVI.

Der er en lille risiko for, at du kan få en anafylaktisk reaktion (en alvorlig, pludselig allergisk reaktion) på ADYNOVI. Du bør være opmærksom på de tidlige tegn på allergiske reaktioner såsom udslæt, nældefeber, blærer, udbredt kløe, hævelse af læber og tunge, vejrtrækningsbesvær, hvæsende åndedræt, trykken for brystet, generel fornemmelse af utilpashed og svimmelhed. Disse symptomer kan være tidlige tegn på et anafylaktisk shock, som yderligere kan omfatte ekstrem svimmelhed, bevidstløshed og voldsomme vejrtrækningsproblemer.

Hvis nogen af disse symptomer opstår, skal du stoppe injektionen med det samme og kontakte lægen. Svære symptomer, herunder vejrtrækningsbesvær og (næsten) besvimelse, kræver akut behandling omgående.

Hvis du lider af en hjertesygdom, bedes du fortælle det til lægen, da der er en øget risiko for komplikationer med koagulation (størkning af blod).

Patienter, der udvikler faktor VIII-hæmmere

Udvikling af inhibitorer (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor VIII lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med ADYNOVI.

Kateterrelaterede komplikationer

Når det er nødvendigt at anvende et centralt venekateter (CVK), bør risikoen for CVK-relaterede komplikationer inklusive lokale infektioner, forekomst af bakterier i blodet og trombose (blodprop) på kateterstedet tages i betragtning.

Børn og unge

ADYNOVI kan kun anvendes hos unge og voksne (i alderen 12 år og derover). De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder også for unge.

Brug af andre lægemidler sammen med ADYNOVI

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Hæmofili A forekommer sjældent hos kvinder. Derfor foreligger der ingen erfaringer fra brugen af ADYNOVI under graviditet og amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

ADYNOVI påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

ADYNOVI indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,5 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en

voksen. Afhængigt af din legemsvægt og din dosis af ADYNOVI kan du få flere hætteglas. Dette skal tages i betragtning, hvis du følger en diæt med lavt saltindhold.

ADYNOVI indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 pr. hætteglas, svarende til 0,25 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge ADYNOVI

Behandling med ADYNOVI bliver indledt og overvåget af en læge, der har erfaring med behandling af patienter med hæmofili A.

Din læge beregner din dosis ADYNOVI afhængigt af din tilstand og legemsvægt, og af om det skal bruges til forebyggelse eller behandling af blødning. Hyppigheden af behandlingen afhænger af, hvor godt ADYNOVI virker for dig. Som regel er substitutionsbehandling med ADYNOVI en livslang behandling.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Forebyggelse af blødning

Den sædvanlige dosis af ADYNOVI er 40 til 50 IE pr. kg legemsvægt 2 gange ugentligt.

Behandling af blødning

Doseringen af ADYNOVI beregnes efter din legemsvægt og det faktor VIII-niveau, der skal opnås.

Det ønskede faktor VIII-niveau afhænger af blødningens sværhedsgrad og placering.

Hvis du mener, at ADYNOVI har utilstrækkelig virkning, skal du tale med din læge.

Din læge tager relevante laboratorieprøver for at sikre, at dit faktor VIII-niveau er tilstrækkelig højt.

Det er særlig vigtigt, hvis du skal gennemgå en større operation.

Brug til børn og unge

ADYNOVI kan kun anvendes hos unge og voksne (i alderen 12 år og derover). Doseringen til unge beregnes også efter legemsvægt og er den samme dosering som til voksne.

Sådan gives ADYNOVI

ADYNOVI injiceres som regel i en vene (intravenøst) af lægen eller sygeplejersken. Du eller en anden person kan også give ADYNOVI som injektion, men kun efter at have fået tilstrækkelig oplæring. Detaljeret instruktion i selv at injicere lægemidlet findes til sidst i denne indlægsseddel.

Hvis du har brugt for meget ADYNOVI

Brug altid ADYNOVI nøjagtigt efter lægens anvisning. Du bør konsultere din læge, hvis du er i tvivl. Hvis du har injiceret mere end den anbefalede dosis ADYNOVI, skal du fortælle det til lægen hurtigst muligt.

Hvis du har glemt at bruge ADYNOVI

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Fortsæt med den næste injektion som planlagt, og fortsæt derefter som anvist af lægen.

Hvis du holder op med at bruge ADYNOVI

Du må ikke stoppe med at bruge ADYNOVI uden at have rådført dig med lægen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis **der opstår svære, pludselige allergiske reaktioner** (anafylaksi), skal injektionen **straks stoppes**. Du skal **straks kontakte lægen**, hvis du får nogen af de følgende tidlige symptomer på allergiske reaktioner:

- udslæt, nældefeber, blærer, udbredt kløe,
- hævelse af læber og tunge,
- vejrtrækningsbesvær, hvæsende åndedræt, trykken for brystet,
- en generel fornemmelse af utilpashed,
- svimmelhed og bevidstløshed.

Svære symptomer, herunder vejrtrækningsbesvær og (næsten) besvimelse, kræver akut behandling omgående.

Hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 dages behandling), kan der udvikles inhibitor-antistoffer med hyppigheden ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter). Hos tidligere ubehandlede patienter kan der udvikles inhibitor-antistoffer mod faktor VIII med hyppigheden meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter) (se punkt 2). Hvis dette sker, kan din medicin stoppe med at virke korrekt, og du kan opleve vedvarende blødning. Kontakt straks din læge, hvis dette sker.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Hoste

Faktor VIII-inhibitorer (hos tidligere ubehandlede patienter)

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Hovedpine

Opkastning

Kvalme

Diarré

Udslæt

Svimmelhed

Nældefeber

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Rødme, allergiske reaktioner (overfølsomhed)

Factor VIII-inhibitorer [hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 dages behandling)]

Stigning i antallet af en bestemt type hvide blodlegemer

Infusionsreaktioner

Røde øjne

Udslæt på øjenlågene

Lægemiddeludløst hududslæt

Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data)

Muligt livstruende reaktioner (anafylaksi)

Hos børn kan endvidere ses følgende bivirkninger

Hyppighed, type og sværhedsgrad af bivirkninger hos børn forventes at være på samme niveau som hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

I holdbarhedsperioden kan hætteglasset med pulver opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i én enkelt periode på maksimalt 3 måneder. I så fald udløber lægemidlet efter denne 3-måneders periode eller efter den udløbsdato, som er trykt på hætteglasset, hvad der end kommer først. Datoen for afslutningen af de 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur bør anføres på yderkartonen. Produktet må ikke sættes tilbage på køl igen efter opbevaring ved stuetemperatur. Opløsningen må ikke opbevares i køleskab efter klargøringen.

Brug produktet inden for 3 timer efter, at pulveret er helt opløst.

Produktet er kun til engangsbrug. Bortskaf al ubrugt opløsning på en passende måde.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ADYNOVI indeholder:

- Aktivt stof: ruriotocog alfa pegol, (pegylet human koagulationsfaktor VIII) produceret med rekombinant dna-teknologi). Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 250, 500 eller 1.000 IE ruriotocog alfa pegol.
- Hætteglasset med solvens indeholder 2 ml vand til injektionsvæsker.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan og polysorbat 80 (E433). Se punkt 2 "ADYNOVI indeholder natrium" og "ADYNOVI indeholder polysorbat 80".

Udseende og pakningsstørrelser

ADYNOVI leveres som pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektionsvæske, opløsning). Pulveret er et hvidt til off-white løst pulver. Solvensen er en klar og farveløs væske. Efter rekonstitution er opløsningen klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Hver pakning indeholder et hætteglas med pulver, et hætteglas med solvens og udstyr til rekonstitution (BAXJECT II Hi-Flow).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østrig

Fremstiller

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart, 80
B-7860 Lessines
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.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 Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

Instruktioner vedrørende klargøring og administration

Til klargøring af opløsningen må kun anvendes solvens og det rekonstitutionsudstyr, der er leveret i pakningen med ADYNOVI. Pulveret må ikke blandes med andre lægemidler eller solvenser eller anvendes med andet rekonstitutionsudstyr.

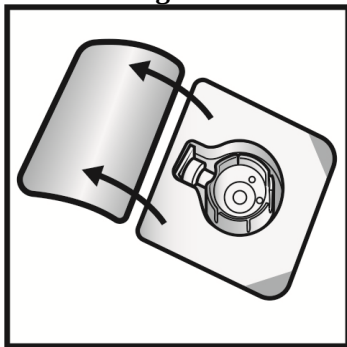
Det anbefales stærkt, at navn og batchnummer på produktet registreres, hver gang du bruger ADYNOVI. Der er aftagelige etiketter på hætteglasset med pulver.

Instruktion i rekonstitution

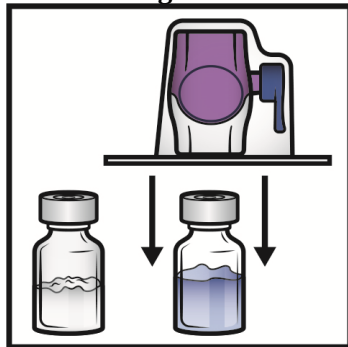
- Brug ikke ADYNOVI efter den udløbsdato, der står på etiketterne og æsken.
- BAXJECT II Hi-Flow-udstyret må ikke anvendes, hvis dets sterile barriersystem eller dets pakning er beskadiget eller viser tegn på nedbrydning.

1. Anvend antiseptisk teknik (rene forhold med lav forekomst af bakterier) og en jævn arbejdsoverflade under rekonstitutionsproceduren.
2. Hætteglas med pulver og solvens skal have stuetemperatur (mellem 15 °C og 25 °C) før brug.
3. Tag plastlåget af hætteglassene med pulver og solvens.
4. Tør gummipropperne af med en spritserviet, og lad dem tørre inden brug.
5. Åbn pakningen med BAXJECT II Hi-Flow-udstyret ved at trække låget af uden at røre indersiden (figur A). Lad udstyret blive i pakningen.
6. Vend pakningen om. Tryk lige ned for at stikke den gennemsigtige plastikspids helt gennem proppen på hætteglasset med solvens (figur B).
7. Hold fast i kanten af pakningen med BAXJECT II Hi-Flow, og træk pakningen af udstyret (figur C). Lad det blå låg blive siddende på BAXJECT II Hi-Flow-udstyret. Rør ikke ved den lille plastikspids.
8. Vend systemet, så hætteglasset med solvens er øverst. Stik hurtigt den lille plastikspids helt igennem proppen på hætteglasset med pulver ved at trykke lige ned (figur D). Vakuummet vil trække solvensen ind i hætteglasset med pulver.
9. Sving forsigtigt rundt, indtil alt pulveret er helt opløst. Må ikke opbevares i køleskab efter rekonstitution.

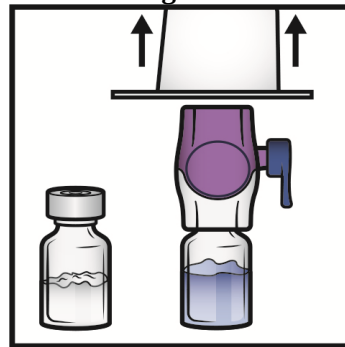
Figur A



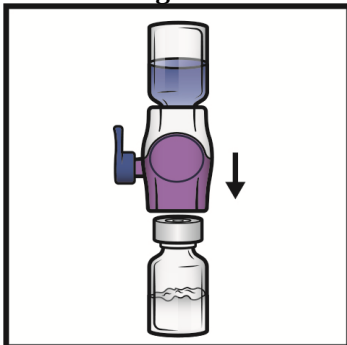
Figur B



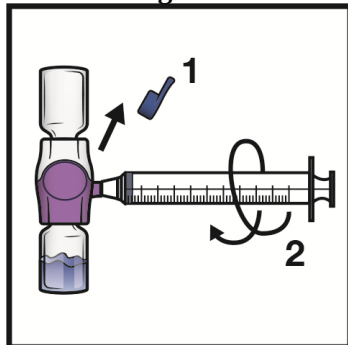
Figur C



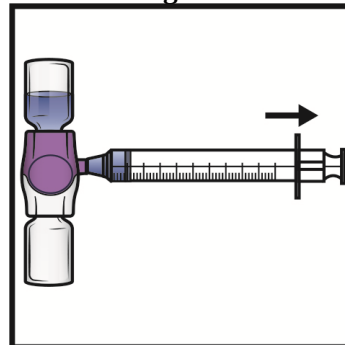
Figur D



Figur E



Figur F



Instruktion i injektion

Vigtigt:

- Den klargjorte opløsning skal kontrolleres visuelt for partikelmateriale og misfarvning før indgivelse (opløsningen skal være klar, farveløs og uden partikler). ADYNOVI må ikke bruges, hvis opløsningen ikke er helt klar, eller hvis produktet ikke er helt opløst.
1. Tag det blå låg af BAXJECT II Hi-Flow-udstyret (figur E). **Undgå at trække luft ind i sprøjten.** Tilslut sprøjten til BAXJECT II Hi-Flow-udstyret. Det anbefales at anvende en luerlock-sprøjte.
 2. Vend systemet om (så hætteglasset med pulver er øverst). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage (figur F).

3. Frakobl sprøjten, tilslut en egnet nål, og injicer intravenøst. Hvis en patient skal have mere end ét hætteglas med ADYNOVI, kan indholdet af flere hætteglas trækkes op i samme sprøjte. Der skal anvendes separat BAXJECT II Hi-Flow-udstyr til at rekonstituere hvert enkelt hætteglas med ADYNOVI med solvensen.
4. Opløsningen skal administreres over en periode på op til 5 minutter (maksimal infusionsrate 10 ml i minuttet).
5. Bortskaf al ubrugt opløsning på en passende måde.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Behandling efter behov

I tilfælde af følgende blødningsepisoder må faktor VIII-aktiviteten ikke falde under det givne plasma aktivitetsniveau (i % af det normale eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Nedenstående tabel kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Tabel 1: Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb

Blødningsgrad/type af kirurgisk procedure	Nødvendigt faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Dosisfrekvens (timer)/behandlingsens varighed (dage)
Blødning Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20 – 40	Injektion gentages hver 12. til 24. time. Mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden kendetegnet ved smerter er ophørt, eller heling er opnået.
Mere udbredt hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom.	30 – 60	Injektion gentages hver 12. til 24. time i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut funktionsindskrænkning er forsvundet.
Livstruende blødninger.	60 – 100	Injektion gentages hver 8.-24. time, indtil faren er ovre.
Kirurgi <i>Mindre</i> Inklusive tandudtrækning.	30 – 60	Hver 24. time mindst 1 dag, indtil opheling er opnået.
<i>Større</i>	80 – 100 (præ- og postoperative)	Injektion gentages hver 8. til 24. time, indtil tilstrækkelig sårheling er opnået. Fortsæt derefter behandling i mindst yderligere 7 dage for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30-60 % (IE/dl).

Profylakse

Til langtidsprofylakse er den anbefalede dosis 40 til 50 IE ADYNOVI pr. kg legemsvægt to gange ugentligt i intervaller på 3 til 4 dage. Dosisjusteringer og administrationsintervaller kan overvejes på basis af opnåede faktor VIII-niveauer og blødningstendensen hos den enkelte patient.

Pædiatrisk population

Til behandling ved behov er doseringen til pædiatriske patienter (i alderen 12 til 18 år) den samme som doseringen til voksne patienter. Profylaktisk behandling til patienter fra 12 til < 18 år er den samme som behandlingen til voksne patienter. ADYNOVIs langtidsikkerhed hos børn under 12 år er

endnu ikke klarlagt. Dosisjusteringer og administrationsintervaller kan overvejes på basis af opnåede faktor VIII-niveauer og blødningstendensen hos den enkelte patient.

Indlægsseddel: Information til brugeren

ADYNOVI 250 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADYNOVI 500 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
ADYNOVI 1.000 IE/2 ml pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

rurioctocog alfa pegol (pegylet rekombinant human koagulationsfaktor VIII)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADYNOVI
3. Sådan skal du bruge ADYNOVI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ADYNOVI indeholder det aktive stof rurioctocog alfa pegol, pegylet human koagulationsfaktor VIII. Human koagulationsfaktor VIII er modificeret for at forlænge dets virkningsvarighed. Faktor VIII er nødvendigt for, at blodet kan koagulere (størkne) og stoppe blødninger. Hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII) mangler det, eller det fungerer ikke ordentligt.

ADYNOVI anvendes til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og derover med hæmofili A (en arvelig blødersygdom forårsaget af mangel på faktor VIII).

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ADYNOVI

Brug ikke ADYNOVI

- hvis du er allergisk over for rurioctocog alfa pegol, octocog alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i ADYNOVI (angivet i punkt 6)
- hvis du er allergisk over for muse- eller hamsterproteiner

Er du i tvivl, så spørg lægen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Det er vigtigt at registrere batchnummeret på din ADYNOVI. Så hver gang du får en ny pakke ADYNOVI, skal du skrive datoen og batchnummeret (som er anført på emballagen efter Lot) ned og opbevare denne information et sikkert sted.

Kontakt lægen, før du bruger ADYNOVI.

Der er en lille risiko for, at du kan få en anafylaktisk reaktion (en alvorlig, pludselig allergisk reaktion) på ADYNOVI. Du bør være opmærksom på de tidlige tegn på allergiske reaktioner såsom udslæt, nældefeber, blærer, udbredt kløe, hævelse af læber og tunge, vejrtrækningsbesvær, hvæsende åndedræt, trykken for brystet, generel fornemmelse af utilpashed og svimmelhed. Disse symptomer kan være tidlige tegn på et anafylaktisk shock, som yderligere kan omfatte ekstrem svimmelhed, bevidstløshed og voldsomme vejrtrækningsproblemer.

Hvis nogen af disse symptomer opstår, skal du stoppe injektionen med det samme og kontakte lægen. Svære symptomer, herunder vejrtrækningsbesvær og (næsten) besvimelse, kræver akut behandling omgående.

Hvis du lider af en hjertesygdom, bedes du fortælle det til lægen, da der er en øget risiko for komplikationer med koagulation (størkning af blod).

Patienter, der udvikler faktor VIII-hæmmere

Udvikling af inhibitorer (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor VIII lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med ADYNOVI.

Kateterrelaterede komplikationer

Når det er nødvendigt at anvende et centralt venekateter (CVK), bør risikoen for CVK-relaterede komplikationer inklusive lokale infektioner, forekomst af bakterier i blodet og trombose (blodprop) på kateterstedet tages i betragtning.

Børn og unge

ADYNOVI kan kun anvendes hos unge og voksne (i alderen 12 år og derover). De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder også for unge.

Brug af andre lægemidler sammen med ADYNOVI

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel. Hæmofili A forekommer sjældent hos kvinder. Derfor foreligger der ingen erfaringer fra brugen af ADYNOVI under graviditet og amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

ADYNOVI påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

ADYNOVI indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 10 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,5 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en

voksen. Afhængigt af din legemsvægt og din dosis af ADYNOVI kan du få flere hætteglas. Dette skal tages i betragtning, hvis du følger en diæt med lavt saltindhold.

ADYNOVI indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 pr. hætteglas, svarende til 0,25 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge ADYNOVI

Behandling med ADYNOVI bliver indledt og overvåget af en læge, der har erfaring med behandling af patienter med hæmofili A.

Din læge beregner din dosis ADYNOVI afhængigt af din tilstand og legemsvægt, og af om det skal bruges til forebyggelse eller behandling af blødning. Hyppigheden af behandlingen afhænger af, hvor godt ADYNOVI virker for dig. Som regel er substitutionsbehandling med ADYNOVI en livslang behandling.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Forebyggelse af blødning

Den sædvanlige dosis af ADYNOVI er 40 til 50 IE pr. kg legemsvægt 2 gange ugentligt.

Behandling af blødning

Doseringen af ADYNOVI beregnes efter din legemsvægt og det faktor VIII-niveau, der skal opnås. Det ønskede faktor VIII-niveau afhænger af blødningens sværhedsgrad og placering.

Hvis du mener, at ADYNOVI har utilstrækkelig virkning, skal du tale med din læge.

Din læge tager relevante laboratorieprøver for at sikre, at dit faktor VIII-niveau er tilstrækkelig højt. Det er særlig vigtigt, hvis du skal gennemgå en større operation.

Brug til børn og unge

ADYNOVI kan kun anvendes hos unge og voksne (i alderen 12 år og derover). Doseringen til unge beregnes også efter legemsvægt og er den samme dosering som til voksne.

Sådan gives ADYNOVI

ADYNOVI injiceres som regel i en vene (intravenøst) af lægen eller sygeplejersken. Du eller en anden person kan også give ADYNOVI som injektion, men kun efter at have fået tilstrækkelig oplæring. Detaljeret instruktion i selv at injicere lægemidlet findes til sidst i denne indlægsseddel.

Hvis du har brugt for meget ADYNOVI

Brug altid ADYNOVI nøjagtigt efter lægens anvisning. Du bør konsultere din læge, hvis du er i tvivl. Hvis du har injiceret mere end den anbefalede dosis ADYNOVI, skal du fortælle det til lægen hurtigst muligt.

Hvis du har glemt at bruge ADYNOVI

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Fortsæt med den næste injektion som planlagt, og fortsæt derefter som anvist af lægen.

Hvis du holder op med at bruge ADYNOVI

Du må ikke stoppe med at bruge ADYNOVI uden at have rådført dig med lægen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hvis **der opstår svære, pludselige allergiske reaktioner** (anafylaksi), skal injektionen **straks stoppes**. Du skal **straks kontakte lægen**, hvis du får nogen af de følgende tidlige symptomer på allergiske reaktioner:

- udslæt, nældefeber, blærer, udbredt kløe,
- hævelse af læber og tunge,
- vejrtrækningsbesvær, hvæsende åndedræt, trykken for brystet,
- en generel fornemmelse af utilpashed,
- svimmelhed og bevidstløshed.

Svære symptomer, herunder vejrtrækningsbesvær og (næsten) besvimelse, kræver akut behandling omgående.

Hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 dages behandling), kan der udvikles inhibitor-antistoffer med hyppigheden ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter). Hos tidligere ubehandlede patienter kan der udvikles inhibitor-antistoffer mod faktor VIII med hyppigheden meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter) (se punkt 2). Hvis dette sker, kan din medicin stoppe med at virke korrekt, og du kan opleve vedvarende blødning. Kontakt straks din læge, hvis dette sker.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

Hoste

Faktor VIII-inhibitorer (hos tidligere ubehandlede patienter)

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Hovedpine

Opkastning

Kvalme

Diarré

Udslæt

Svimmelhed

Nældefeber

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

Rødme, allergiske reaktioner (overfølsomhed)

Factor VIII-inhibitorer [hos patienter, som tidligere har modtaget behandling med faktor VIII (flere end 150 dages behandling)]

Stigning i antallet af en bestemt type hvide blodlegemer

Infusionsreaktioner

Røde øjne

Udslæt på øjenlågene

Lægemiddeludløst hududslæt

Bivirkninger med ukendt hyppighed (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data)

Muligt livstruende reaktioner (anafylaksi)

Hos børn kan endvidere ses følgende bivirkninger

Hyppighed, type og sværhedsgrad af bivirkninger hos børn forventes at være på samme niveau som hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar blisteren i den ydre karton for at beskytte mod lys.

I holdbarhedsperioden kan hætteglasset med pulver opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i én enkelt periode på maksimalt 3 måneder. I så fald udløber lægemidlet efter denne 3-måneders periode eller efter den udløbsdato, som er trykt på hætteglasset, hvad der end kommer først. Datoen for afslutningen af de 3 måneders opbevaring ved stuetemperatur bør anføres på yderkartonen. Produktet må ikke sættes tilbage på køl igen efter opbevaring ved stuetemperatur. Opløsningen må ikke opbevares i køleskab efter klargøringen.

Brug produktet inden for 3 timer efter, at pulveret er helt opløst.

Produktet er kun til engangsbrug. Bortskaf al ubrugt opløsning på en passende måde.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ADYNOVI indeholder:

- Aktivt stof: ruriococog alfa pegol, (pegylet human koagulationsfaktor VIII) produceret med rekombinant dna-teknologi). Hvert hætteglas med pulver indeholder nominelt 250, 500 eller 1.000 IE ruriococog alfa pegol.
- Hætteglasset med solvens indeholder 2 ml vand til injektionsvæsker.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), trehalosedihydrat, histidin, glutathion, natriumchlorid, calciumchloriddihydrat (E509), tris(hydroxymethyl)aminomethan og polysorbat 80 (E433). Se punkt 2 "ADYNOVI indeholder natrium" og "ADYNOVI indeholder polysorbat 80".

Udseende og pakningsstørrelser

ADYNOVI leveres som pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektionsvæske, opløsning). Pulveret er et hvidt til off-white løst pulver. Solvensen er en klar og farveløs væske. Efter rekonstitution er opløsningen klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien
Østrig

Fremstiller

Baxalta Belgium Manufacturing SA
Boulevard René Branquart, 80
B-7860 Lessines
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.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 Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

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

España

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

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@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 ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

Italia

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

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22866000
admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

Instruktioner vedrørende klargøring og administration

ADYNOVI må ikke blandes med andre lægemidler eller solvenser.

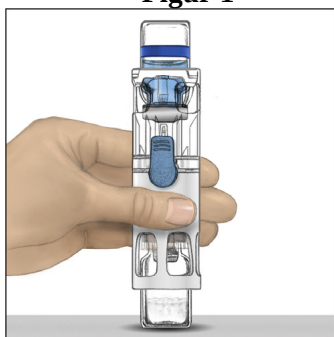
Det anbefales stærkt, at navn og batchnummer på produktet registreres, hver gang du bruger ADYNOVI. Der er aftagelige etiketter på blisteren.

Instruktion i rekonstitution

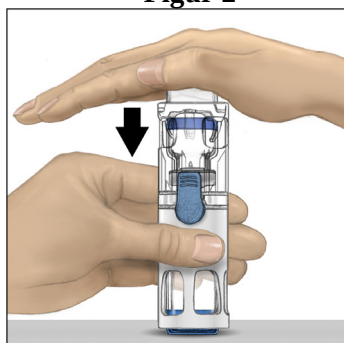
- Brug ikke ADYNOVI efter den udløbsdato, der står på etiketterne og æsken.
- Må ikke bruges, hvis låget ikke er fuldstændigt forseglet på blisteren.
- Opløsningen må ikke opbevares i køleskab efter klargøringen.

1. Hvis produktet fortsat opbevares i et køleskab, tages den forseglede blister (indeholdende hætteglas med pulver og solvens, som er færdigsamlet til rekonstitution), ud af køleskabet. Lad produktet få stuetemperatur (mellem 15 °C og 25 °C).
2. Vask hænderne grundigt med sæbe og varmt vand.
3. Åbn blisteren med ADYNOVI ved at trække låget af. Fjern BAXJECT III-systemet fra blisteren.
4. Anbring hætteglasset med pulver på en jævn overflade med hætteglasset med solvens øverst (figur 1). Hætteglasset med solvens har en blå stribe. Fjern ikke det blå låg. Dette gøres på et senere trin.
5. Mens den ene hånd holder om hætteglasset med pulver i BAXJECT III-systemet, presses den anden hånd fast ned mod hætteglasset med solvens, indtil systemet er helt sammenpresset, og solvensen flyder ned i hætteglasset med pulver (figur 2). Vend eller vip ikke systemet, før overførslen er helt afsluttet.
6. Kontrollér, at solvensen er helt overført. Sving forsigtigt rundt, indtil alt stof er opløst (figur 3). Kontrollér, at pulveret er helt opløst, ellers vil ikke al rekonstitueret opløsning passere gennem udstyrets filter. Produktet opløses hurtigt (normalt på mindre end 1 minut). Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar, farveløs og fri for fremmede partikler.

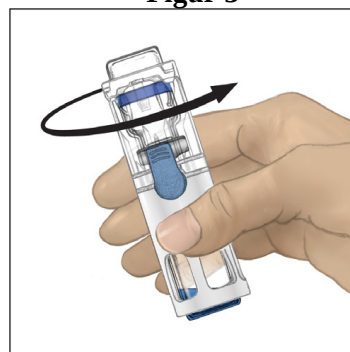
Figur 1



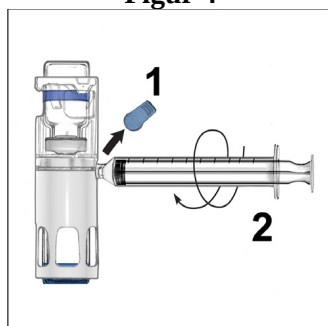
Figur 2



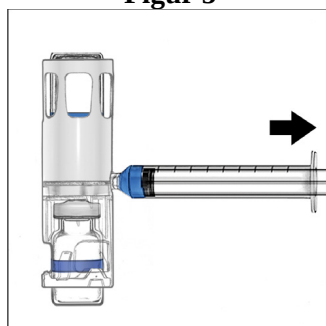
Figur 3



Figur 4



Figur 5



Instruktion i injektion

Brug antiseptisk teknik (rene forhold med lav forekomst af bakterier) under indgivelsen.

Vigtigt:

- Den klargjorte opløsning skal kontrolleres visuelt for partikelmateriale og misfarvning før indgivelse (opløsningen skal være klar, farveløs og uden partikler). Må ikke bruges, hvis opløsningen ikke er helt klar, eller hvis produktet ikke er helt opløst.
1. Tag det blå låg af BAXJECT III-udstyret (figur 4). **Undgå at trække luft ind i sprøjten.** Tilslut sprøjten til BAXJECT III. Det anbefales at anvende en luer-lock-sprøjte.
 2. Vend systemet om (så hætteglasset med pulver er øverst). Træk den rekonstituerede opløsning ind i sprøjten ved at trække stemplet langsomt tilbage (figur 5).

3. Frakobl sprøjten, tilslut en passende nål til sprøjten, og injicer den rekonstituerede opløsning i en vene. Hvis patienten skal have mere end ét hætteglas med ADYNOVI, kan indholdet af flere hætteglas trækkes op i den samme sprøjte.
4. Administrer over en periode på op til 5 minutter (maks. infusionshastighed 10 ml pr. min.).
5. Bortskaf al ubrugt opløsning på en passende måde.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Behandling efter behov

I tilfælde af følgende blødningsepisoder må faktor VIII-aktiviteten ikke falde under det givne plasma aktivitetsniveau (i % af det normale eller IE/dl) i den tilsvarende periode. Nedenstående tabel kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Tabel 1: Vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb

Blødningsgrad/type af kirurgisk procedure	Nødvendigt faktor VIII-niveau (% eller IE/dl)	Dosisfrekvens (timer)/behandlingsens varighed (dage)
Blødning Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20 – 40	Injektion gentages hver 12. til 24. time. Mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden kendetegnet ved smerter er ophørt, eller heling er opnået.
Mere udbredt hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom.	30 – 60	Injektion gentages hver 12. til 24. time i 3-4 dage eller mere, indtil smerte og akut funktionsindskrænkning er forsvundet.
Livstruende blødninger.	60 – 100	Injektion gentages hver 8.-24. time, indtil faren er ovre.
Kirurgi <i>Mindre</i> Inklusive tandudtrækning.	30 – 60	Hver 24. time mindst 1 dag, indtil opheling er opnået.
<i>Større</i>	80 – 100 (præ- og postoperative)	Injektion gentages hver 8. til 24. time, indtil tilstrækkelig sårheling er opnået. Fortsæt derefter behandling i mindst yderligere 7 dage for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30-60 % (IE/dl).

Profylakse

Til langtidsprofylakse er den anbefalede dosis 40 til 50 IE ADYNOVI pr. kg legemsvægt to gange ugentligt i intervaller på 3 til 4 dage. Dosisjusteringer og administrationsintervaller kan overvejes på basis af opnåede faktor VIII-niveauer og blødningstendensen hos den enkelte patient.

Pædiatrisk population

Til behandling ved behov er doseringen til pædiatriske patienter (i alderen 12 til 18 år) den samme som doseringen til voksne patienter. Profylaktisk behandling til patienter fra 12 til < 18 år er den samme som behandlingen til voksne patienter. ADYNOVIs langtidsikkerhed hos børn under 12 år er endnu ikke klarlagt. Dosisjusteringer og administrationsintervaller kan overvejes på basis af opnåede faktor VIII-niveauer og blødningstendensen hos den enkelte patient.