

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 250 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti
ADYNOVI 500 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti
ADYNOVI 1 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti
ADYNOVI 2 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti
ADYNOVI 3 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

ADYNOVI 250 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalselt 250 RÜ inimese VIII hüübimisfaktorit (rDNA) (alfarurioktokog pegooli), mis vastab 5 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmise järel kontsentratsioonile 50 RÜ/ml.

ADYNOVI 500 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalselt 500 RÜ inimese VIII hüübimisfaktorit (rDNA) (alfarurioktokog pegooli), mis vastab 5 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmise järel kontsentratsioonile 100 RÜ/ml.

ADYNOVI 1 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalselt 1 000 RÜ inimese VIII hüübimisfaktorit (rDNA) (alfarurioktokog pegooli), mis vastab 5 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmise järel kontsentratsioonile 200 RÜ/ml.

ADYNOVI 2 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalselt 2 000 RÜ inimese VIII hüübimisfaktorit (rDNA) (alfarurioktokog pegooli), mis vastab 5 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmise järel kontsentratsioonile 400 RÜ/ml.

ADYNOVI 3 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalselt 3 000 RÜ inimese VIII hüübimisfaktorit (rDNA) (alfarurioktokog pegooli), mis vastab 5 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmise järel kontsentratsioonile 600 RÜ/ml.

Ravimi tugevust (rahvusvahelistes ühikutes) määratakse kromogeense analüüsiga. ADYNOVI spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 3800...6500 RÜ/mg valgu kohta.

Alfarurioktokog pegool (PEGüleeritud inimese VIII hüübimisfaktor (rDNA)) on valk, mis sisaldab 2332 aminohapet molekulmassiga ligikaudu 280 kDa, mis on konjugeeritud 20 kDa polüetüleenglükooliga (PEG). Seda toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakkudes (CHO).

Teedaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks pulbriviaal sisaldab 0,45 mmol (10 mg) naatriumi, vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti (süstelahuse pulber).

Pulber: valge kuni valkjas sõmer pulber.

Lahusti: läbipaistev ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Veritsuse ravi ja profülaktika A-hemofiiliat põdevatel (VIII hüübimisfaktori kaasasündinud puudulikkus) 12-aastastel ja vanematel patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab toimuma hemofiilia ravis kogenud arsti järelevalve all.

Varem ravimata patsiendid

ADYNOVI ohutus ja efektiivsus varem ravimata patsientidel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Ravi jälgimine

Ravikuuri ajal on soovitatav mõõta VIII faktori sisaldust, et määrata manustatav annus ja korduvinfusioonide sagedus. Patsientide individuaalne ravivastus VIII faktorile võib erineda, mistõttu on erinevad poolväärtusajad ja taastumine. Kehakaalul põhinev annus võib ala- või ülekaalulistel patsientidel vajada kohandamist. Tõsiste kirurgiliste operatsioonide korral on hädavajalik asendusravi täpne jälgimine hüübimisanalüüsides (plasma VIII faktori aktiivsus) abil.

Ühes väliuuringus leiti viiteid sellele, et plasma VIII faktori sisaldust saab jälgida kas kromogeense substraatanalüüsi või üheetapilise hüübimisanalüüsi abil, mida kliinilistes laborites regulaarselt kasutatakse.

Annustamine

Asendusravi annus ja kestus sõltub VIII faktori puudulikkuse raskusest, verejooksu kohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

Manustatud VIII faktori ühikute arvu väljendatakse rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis on seotud VIII faktori sisaldavate preparaatidele kehtiva WHO (Maailma Terviseorganisatsiooni) standardiga. VIII faktori aktiivsust plasmas väljendatakse kas protsendina (normaalse inimplasma suhtes) või eelistatult rahvusvahelistes ühikutes (VIII faktori plasmasisalduse rahvusvahelise standardi suhtes).

Üks VIII faktori aktiivsuse rahvusvaheline ühik (RÜ) on võrdne VIII faktori kogusega normaalse inimplasma ühes ml-s.

Vajaduspõhine ravi

VIII faktori vajaliku annuse arvutamine põhineb empiirilisel leiul, et 1 RÜ VIII faktori kehakaalu kilogrammi kohta tõstab plasma VIII faktori aktiivsust 2 RÜ/dl võrra. Vajalik annus määratakse järgmise valemi abil.

Vajalikud rahvusvahelised ühikud (RÜ) = kehakaal (kg) × soovitud VIII faktori tõus (%) × 0,5

Manustatava ravimi kogus ja manustamise sagedus peavad igal üksikjuhtumil alati lähtuma kliinilisest efektiivsusest.

Järgmiste hemorraagiajuhtude korral ei tohi VIII faktori aktiivsus jääda vastaval perioodil alla antud plasmaaktiivsuse taseme (% tavalisest või RÜ/dl).

Järgmist tabelit 1 võib kasutada annustamisjuhisenä verejooksujuhtude ja kirurgiliste operatsioonide korral:

Tabel 1. Verejooksujuhtude ja kirurgilise operatsiooni korral annuse määramise juhend

Hemorraagia aste / kirurgilise protseduuri tüüp	VIII faktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Annuste sagedus (tunnid) / ravi kestus (päevad)
Hemorraagia Varajane hemartroos, lihasesisene verejooks või suuõõne verejooks	20 ... 40	Korrake süste iga 12 kuni 24 tunni tagant. Vähemalt 1 päev, kuni verejooks, millele viitab valu, on taandunud, või kuni paranemiseni.
Ulatuslikum hemartroos, lihasesisene verejooks või hematoom	30 ... 60	Korrake süste iga 12 kuni 24 tunni tagant 3...4 päeva jooksul või kauem, kuni valu ja äge vigastus on taandunud.
Eluohtlikud hemorraagiad.	60 ... 100	Korrake süste iga 8 kuni 24 tunni tagant, kuni oht on taandunud.
Kirurgiline operatsioon <i>Väiksem</i> Muu hulgas hamba eemaldamine. <i>Suurem</i>	30 ... 60 80 ... 100 (enne ja pärast operatsiooni)	Iga 24 tunni tagant vähemalt 1 päev, kuni saavutatakse paranemine. Korrake süste iga 8 kuni 24 tunni tagant, kuni haav on piisavalt paranenud, ning seejärel jätkake ravi veel vähemalt 7 päeva, et hoida VIII faktori aktiivsus vahemikus 30...60% (RÜ/dl).

Profülaktika

Pikaajalise profülaktika soovituslik annus on 40...50 RÜ ADYNOVI kehakaalu kilogrammi kohta kaks korda nädalas 3...4-päevaste intervallidega. Annuste ja manustamisintervallide reguleerimist võib kaaluda saavutatud VIII faktori taseme ning individuaalse verejooksule kalduvuse alusel (vt lõigud 5.1, 5.2).

Lapsed

Vajaduspõhise ravi annused lastel (12...18-aastased) on samad, mis täiskasvanud patsientidel. Profülaktiline ravi 12...< 18-aastastel patsientidel on sama nagu täiskasvanud patsientidel. Praegu olemasolevaid andmeid alla 12-aastaste patsientide kohta on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2. Annuste ja manustamisintervallide reguleerimist võib kaaluda saavutatud VIII faktori taseme ning individuaalse verejooksule kalduvuse alusel (vt lõigud 5.1, 5.2).

Manustamisviis

ADYNOVI on intravenoosseks kasutamiseks.

Määratud manustamiskiirus peab olema patsiendile mugav kuni maksimaalse kiiruseni 10 ml/min.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, alfaoktokogi lätemolekuli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Teadaolev allergiline reaktsioon hiirelt või hamstrilt pärit valgu suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

ADYNOVI kasutamisega seoses on teatatud allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas anafülaksiast. Ravimpreparaat sisaldab väga väikeses koguses hiire ja hamstri valke. Ülitundlikkuse sümptomite avaldumisel tuleb soovitada patsientidel ravimpreparaadi kasutamine kohe katkestada ja arsti poole pöörduda. Patsienti tuleb informeerida allergiliste reaktsioonide varajastest nähtudest, nagu lööve, kogu keha urtikaaria, pitsitustunne rinnus, vilisev hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia.

Šoki korral tuleb rakendada šoki standardset meditsiinilist ravi.

Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A hemofiiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse raskuse ja VIII hüübimisfaktori süsteemse saadavusega. Risk on suurim ekspositsiooni esimese 50 päeva jooksul, kuid kestab kogu ülejäänud elu.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüside abil. Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

Immuuntolerantsuse indutseerimine (ITI)

Kliinilisi andmeid ADYNOVI kasutamise kohta ITI korral pole saadaval.

Kardiovaskulaarsed sündmused

Olemasolevate kardiovaskulaarhaiguse riskiteguritega patsientidel võib asendusravi VIII faktoriga suurendada kardiovaskulaarhaiguste riski.

Kateetriga seotud tüsistused ravi ajal

Kui on tarvis kasutada kesket veenile juurdepääsu seadet, tuleb arvestada sellega seotud tüsistuste, sh lokaalsete infektsioonide, bakterite veres esinemise ja kateetri paigalduskoha tromboosi riski.

Abiainetega seotud kaalutlused

Ravim sisaldab kuni 12,42 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 0,62%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Sõltuvalt kehakaalust ja annusest võib patsient saada rohkem kui ühe viaali. Seda tuleb kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul arvestada.

On tungivalt soovitatav, et iga kord, kui ADYNOVI patsiendile manustatakse, registreeritaks toote nimi ja partii number, et säilitada seos patsiendi ja ravimipartii vahel.

Lapsed

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui ka lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimetest inimese VIII hüübimisfaktori (rDNA) ja teiste ravimite vahel ei ole teateid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

VIII faktoriga pole loomadel reproduktiooniuringuid tehtud. Arvestades, et A-hemofiilia esineb naistel harva, puuduvad kogemused VIII faktori kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal. Seega tohib VIII faktorit raseduse ja imetamise ajal kasutada vaid siis, kui see on selgelt näidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ADYNOVI ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Harvadel juhtudel on täheldatud ülitundlikkus- või allergilisi reaktsioone (sh angioödeemi, põletus- ja kipitustunnet süstekohal, külmavärinaid, õhetust, kogu keha urtikaariat, peavalu, nõgestõbe, hüpotensiooni, letargiat, iiveldust, rahutust, tahhükardiat, pitsitustunnet rinnus, „sipelgate jooksmise tunnet“, oksendamist, hingeldust) ning mõnel juhul võivad need lõppeda tõsise anafülaksiaga (sh šokiga).

A-hemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga, sealhulgas ADYNOVI'ga, võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest annab üldseisund ise märku ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hematoloogia keskusega (vt lõik 5.1).

Kõrvaltoimete tabel

ADYNOVI ohutust hinnati 365 varasemalt ravitud patsiendil, kellel oli raske A-hemofiilia (VIII faktori sisaldus oli vähem kui 1% normaalväärtusest) ja kes said vähemalt ühe annuse ADYNOVI, 6 lõpule viidud mitmekeskuselises prospektiivses avatud kliinilises uuringus ning 1 käimasolevas kliinilises uuringus.

Allpool olev tabel on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside ja eelisterminite tasemete järgi.

Esinemissagedusi on hinnatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. ADYNOVI korral teatatud kõrvaltoimed

MedDRA standardne organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	VIII faktori inhibitsioon	Aeg-ajalt (PTP)*
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Aeg-ajalt
	Anafülaktiline reaktsioon**	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
	Pearinglus	Sage
Silma kahjustused	Silma hüperemia	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Kuumahood	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Diarröa	Sage
	Iiveldus	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Sage
	Sügelev lööve	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	Sage
Uuringud	Suurenenud eosinofiilide arv	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioonid	Aeg-ajalt
* Esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske A-hemofiiliaga patsiente. PTP = varem ravitud patsiendid (<i>previously treated patients</i>). Sageduse arvutamisel arvestati kõigi kõrvaltoimetega, omavahel seotud ja seoseta. ** Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus

Ülitundlikkuse korral täheldatud sündmus oli kerge mööduv lööve, mis tekkis ühel 2-aastaselt patsiendil, kellel oli ADYNOVI'ga ravi ajal ka varem lööve tekkinud.

Lapsed

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja tõsidus on lastel eeldatavalt samad kui täiskasvanutelgi. ADYNOVI ohutust hinnati 38 uuritaval vanuses < 6 aastat ja 34 uuritaval vanuses 6 kuni < 12 aastat, kellel oli kogunenud vastavalt 2880 ekspositsioonipäeva (ED) ja 2975 ekspositsioonipäeva (ED). Keskmise (SD) vanus oli vastavalt 3,3 (1,55) ja 8,1 (1,92) aastat.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

VIII hüübimisfaktori üleannustamise sümptomitest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, VIII hüübimisfaktor, ATC-kood: B02BD02.

VIII faktori / von Willebrandi faktori kompleks koosneb kahest molekulist (VIII faktor ja von Willebrandi faktor), millel on erinevad füsioloogilised funktsioonid. Hemofiiliaga patsiendile infundeerimisel seondub VIII faktor patsiendi vereringes von Willebrandi faktoriga. Aktiveeritud VIII faktor toimib aktiveeritud IX faktori kofaktorina, kiirendades X faktori konversiooni aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud X faktor konverteerib protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriiniks ja moodustub verehüüve. A-hemofiilia on sooga seotud pärilik verehüübehaigus, mida põhjustab VIII hüübimisfaktori:C vähenenud tase ja mille tagajärjeks on tugev verejooks liigestesse, lihastesse või siseorganitesse kas spontaanselt või tahtmatu või kirurgilise trauma tõttu. Asendusravi tõstab VIII faktori sisaldust plasmas, võimaldades nii faktori puudulikkust ajutiselt korrigeerida ning vähendada soodumust verejooksu tekkimiseks.

Alfarurioktokog pegool on pegüleeritud pikendatud poolväärtusajaga rekombinantne inimese VIII faktor. Alfarurioktokog pegool on alfaoktokogi kovalentne konjugaat, mis koosneb 2332 aminohappest ja polüetüleenglükoolreagendist (PEG) (MW 20 kDa). Alfarurioktokog pegooli ravitoime tuleb alfaoktokogist, mida toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakkudes. Alfaoktokog konjugeeritakse seejärel kovalentselt PEG reagendiga. PEG on konjugeeritud alfaoktokogiga plasma poolväärtusaja suurendamiseks.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

ADYNOVI ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat hinnati keskses mitmekeskses avatud prospektiivses kliinilises uuringus, mis võrdles kaks korda nädalas rakendatava profülaktilise raviskeemi efektiivsust vajaduspõhise raviga ja kus määrati kindlaks hemostaatiline efektiivsus veritsusepisoodide ravis. Kokku 137 raske A-hemofiiliaga meessoost varasemalt ravitud patsienti (vanuses 12...65 eluaastat) said vähemalt ühe ADYNOVI infusiooni. Kaksikümmend viis uuritavat 137-st olid noorukid (vanuses 12 kuni alla 18 eluaasta).

Immunogeensus

Mitte ühelgi uuritaval, kes osales 6-st lõpule viidud eelnevalt ravitud patsientide kliinilisest uuringust ühel või rohkemal, ei tekkinud püsivaid neutraliseerivaid antikehi (inhibiitorid) VIII faktori vastu suurusjärgus $\geq 0,6$ Bethesda ühikut ml kohta (BÜ/ml) (Bethesda testi Nijmegeni modifikatsiooni põhjal). Ühel patsiendil tekkisid lühiajaliselt antikehad VIII faktori vastu madalaima positiivse piirmäära ulatuses (0,6 BÜ) personaliseeritud profülaktilise ravi jooksul, mille VIII hüübimisfaktori eesmärgipärane tase oli 8...12%.

Eelnevalt < 6 aasta ravimile allumatu raskete A-hemofiiliaga patsientide käimasoleva uuringu vahekokkuvõtetes teatati 9-st ADYNOVI raviga seotud VIII faktori vastase inhibiitori tekkejuhust.

Profülaktiline ravi

Uuritavad said kas profülaktilist ravi (n = 120) ADYNOVI-ga annuses 40...50 RÜ kg kohta kaks korda nädalas või vajaduspõhist ravi (n = 17) ADYNOVI'ga annuses 10...60 RÜ kg kohta 6 kuu jooksul. Annustamisintervallide mediaan oli 3,6 päeva ja keskmine annus (SD) oli 48,7 (4,4) RÜ/kg. Sada kaheksateist 120-st (98%) profülaktilist ravi saanud uuritavast jätkas esialgse soovitusliku

raviskeemiga ilma annust reguleerimata ja 2 uuritavat suurendas profülaktilise ravi ajal annust sihtliigestesse veritsuse tõttu 60 RÜ-ni/kg kohta.

Protokollipõhises populatsioonis, st populatsioonis, kellele manustati ravimit protokollispetsiifiliste annustamisnõuete järgi, järgisid profülaktilises ravirühmas kokku 101 uuritavat kaks korda nädalas manustamise raviskeemi ja 17 uuritavat vajaduspõhise ravi rühmas raviti episoodiliselt. Aasta peale arvutatud veritsussageduse (*annualised bleed rate*, ABR) mediaan vajaduspõhise ravi rühmas oli 41,5, võrreldes 1,9-ga profülaktilise kaks korda nädalas manustamise raviskeemi korral. Liigese ABR-i (Q1; Q3) mediaan oli vajaduspõhise ravi rühmas 38,1 (24,5; 44,6), võrreldes 0,0-ga (0,0; 2,0) profülaktilise ravi rühmas, ja spontaanse ABR-i mediaan oli vajaduspõhise ravi rühmas 21,6 (11,2; 33,2), võrreldes 0,0-ga (0,0; 2,2) profülaktilise ravi rühmas. Täielikult analüüsitud populatsiooni tulemused olid sarnased protokollipõhise populatsiooni tulemustega. Tasub märkida, et ABR ei ole eri erinevate faktori kontsentratsioonide korral ja eri kliiniliste uuringute vahel võrreldav.

Profülaktilise ravi rühmas ei tekkinud neljakümnel uuritaval 101-st (40%) veritsusepisoodi, 58 uuritaval 101-st (57%) ei tekkinud liigesesse veritsuse episoodi ja 58 uuritaval 101-st (57%) ei tekkinud spontaanseid veritsusepisoodi. Kõigil uuritavatel vajaduspõhise ravi rühmas tekkis veritsusepisood, mis hõlmas liigesesisest või spontaanse veritsuse episoodi.

Veritsuste ravi

Protokollipõhises populatsioonis raviti ADYNOVI'ga kokku 518 veritsusepisoodi. Nendest vajaduspõhise ravi rühmas tekkis 361 veritsusepisoodi (n = 17 uuritavat) ja profülaktilise ravi rühmas 157 (n = 61 uuritavat). Mediaanannus infusiooni kohta kõigi veritsusepisoodide raviks protokollipõhises populatsioonis oli 32,0 (kvartiilidevaheline ulatus (IQR): 21,5) RÜ/kg. Ühtekokku saadi 95,9% veritsustest kontrolli alla 1 või 2 infusiooniga ja 85,5% korral ainult 1 infusiooniga. 518 veritsustest hinnati 96,1% ADYNOVI'le ravivastuse suhtes suurepäraseks (valu täielik kadumine ja veritsuse objektiivsete nähtude kadu pärast ühte infusiooni) või heaks (valu selge leevenemine ja/või veritsusnähtude paranemine pärast ühte infusiooni).

Lapsed vanuses < 12 aasta

Laste uuringus annustati ravimit kokku 66 raske A-hemofiiliaga varasemalt ravitud patsiendile (32 uuritavat vanuses < 6 aastat ja 34 uuritavat vanuses 6 kuni < 12 aastat). Profülaktiline raviskeem oli 40 kuni 60 RÜ/kg ADYNOVI kaks korda nädalas. Keskmine annus (SD) oli 54,3 (6,3) RÜ/kg ja infusioonide sageduse mediaan nädala kohta oli 1,87. Üldise ABR-i mediaan protokollipõhise populatsiooni 65 uuritaval oli 2,0 (IQR: 3,9) ja spontaansete ning liigesesisest veritsuste ABR-ide mediaan oli mõlemal juhul 0 (IQR: 1,9). Profülaktilise ravi rühma kahekümne neljal uuritaval 65-st (37%) ei tekkinud veritsusepisoodi, 47 uuritaval 65-st (72%) ei tekkinud liigesesisest veritsusi ja 43 uuritaval 65-st (66%) ei tekkinud spontaanseid veritsusi.

Laste uuringus täheldatud 70 veritsusest saadi 82,9% kontrolli alla 1 infusiooniga ja 91,4% 1 või 2 infusiooniga. Veritsuse kontrolli hinnati suurepäraseks (valu täielik leevenemine ja veritsuse objektiivsete nähtude lakkamine pärast ühte infusiooni) või heaks (valu selge leevenemine ja/või veritsuse nähtude paranemine pärast ühte infusiooni) 63 veritsuse korral 70-st (90,0%).

Perioperatiivne ravi (kirurgiline profülaktika)

Kirurgiliste operatsioonide uuringus 21 uuritaval isikul tehti ja hinnati kokku 21 tõsist kirurgilist protseduuri ja veel 5 kerget kirurgilist protseduuri. Tõsiste operatsioonide korral oli operatsioonieelne algannus vahemikus 36 RÜ/kg kuni 109 RÜ/kg (mediaan: 63 RÜ/kg) ja operatsioonijärgne koguanus vahemikus 186 RÜ/kg kuni 1320 RÜ/kg (mediaan: 490 RÜ/kg). Ulatuslike operatsioonide koguanuste mediaan oli 553 RÜ/kg (vahemik: 248...1394 RÜ/kg) ja väikeste operatsioonide koguanuste mediaan 106 RÜ/kg (vahemik: 76...132 RÜ/kg).

Perioperatiivse hemostaasi tõhusust hinnati suurepäraseks (verekaotus väiksem või võrdne sama tüüpi protseduuri korral eeldatavata verekaotusega ilma hemofiiliata patsiendil ja vereülekaneks vajalike

verekomponentide hulk väiksem või sarnane ilma hemofiiliata populatsioonil vajaliku hulga) kõigi 26 (21 tõsist, 5 kerget) protseduuri korral. Täheldatud operatsiooniaegse verekaotuse mediaan (kvartiilidevaheline ulatus, IQR) ($n = 14$) oli 10,0 (20,0) ml, võrreldes prognoositud keskmise verekaotusega ($n = 14$) 150,0 (140,0) ml ulatuslike ortopeediliste operatsioonide korral.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ADYNOVI'ga läbi viidud uuringute tulemused VIII hüübimisfaktori kaasasündinud puudulikkusega laste populatsiooni ühe või mitme alarühma kohta. Lisateavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

Pikaajaline profülaktiline ravi lastel ja täiskasvanutel

ADYNOVI pikaajalist ohutust ja efektiivsust veritsuse profülaktikas ja ravis hinnati 216 lapsel ja täiskasvanul, eelnevalt ravitud raske A-hemofiiliaga patsiendil, kes olid varasemalt kas osalenud teistes ADYNOVI uuringutes või ei olnud varem ravi ADYNOVI'ga saanud. Ravitud populatsioonis said uuritavad fikseeritud annusena kas 40 kuni 50 RÜ/kg vanuses ≥ 12 aastat või 40 kuni 60 RÜ/kg vanuses < 12 aastat kaks korda nädalas. Annust kohandati suuruseni 80 RÜ/kg kaks korda nädalas, kui see oli tarvilik VIII faktori minimaalse toimiva taseme säilitamiseks $> 1\%$ juures. Uuritavad, kes eelistasid personaliseeritud (farmakokineetiliselt kohandatud) profülaktilist ravi, said annuse kuni 80 RÜ/kg infusiooni kohta vähemalt kaks korda nädalas, mille eesmärk oli saavutada VIII faktori minimaalne toimiv tase suurusjärgus $\geq 3\%$. Profülaktilise raviskeemi ABR-id, veritsuskohad ja etioloogia on toodud tabelis 3.

Tabel 3. Aasta peale arvutatud veritsussagedus profülaktilise ravi järgi (ravikavatsusega populatsioon)

Veritsuskoha etioloogia	Kaks korda nädalas (N = 186)	Iga 5 päeva tagant (N = 56)	Iga 7 päeva tagant (N = 15)	FK-kohandatud ^a (N = 25)
	Keskmine [Punkthinnang – 95% usaldusvahemik]			
Üldine	2,2 [1,85...2,69]	2,1 [1,54...2,86]	2,7 [1,44...5,20]	2,6 [1,70...4,08]
Liiges	1,2 [0,96...1,58]	1,1 [0,81...1,55]	2,0 [0,90...4,62]	1,4 [0,91...2,17]
Spontaanne	1,2 [0,92...1,56]	1,3 [0,87...2,01]	1,8 [0,78...4,06]	1,0 [0,54...1,71]

Punkthinnangud ja 95% usaldusvahemikud saadi negatiivse binoomjaotusega üldistatud lineaarse mudeli põhjal logaritmilise seose funktsiooniga.
Mitme raviskeemi alusel annuseid saavad uuritavad kaasati mitme raviskeemi kokkuvõttesse.
Hõlmab kõiki osalejaid (täiskasvanud ja alla 18-aastased lapsed) uuringutes Kaks korda nädalas ja FK-kohandatud. Alla 12-aastaseid lapsi ei kaasatud uuringutes "Iga 5 päeva tagant" ja "Iga 7 päeva tagant".
N = Analüüsi kaasatud uuritavate arv
^a *Eesmärgiks VIII faktori aktiivsuse minimaalne toimiv tase $\geq 3\%$ normaalsest.*

Tähelepanu: aasta peale arvutatud veritsussagedus ei ole võrreldav erinevate faktorite kontsentratsioonide ja erinevate kliiniliste uuringute vahel.

Pikaajalist hemostaatilist efektiivsust hinnati 910 ADYNOVI'ga ravitud veritsuste puhul ja see oli suurepärase või hea 88,5%-l juhtudest. Erinevates vanusekategoriates ja fikseeritud annusega ning FK-kohandatud raviskeemiga rühmades oli $> 85\%$ ravitud veritsuste hinnanguks suurepärase või hea. Enamik veritsuse juhtusid raviti ühe (74,0%) või kahe (15,4%) infusiooniga.

Personaliseeritud profülaktiline ravi kliinilises uuringus PROPEL noorukitel ja täiskasvanutel

ADYNOVI ohutust ja efektiivsust hinnati prospektiivses randomiseeritud mitmekeskuselises avatud uuringus 121-l (115 randomiseeritud) varasemalt ravitud raske A-hemofiiliaga noorukil (12...18-aastased) ja täiskasvanul 12-kuulise raviperioodi jooksul. Uuringus võrreldi 2 FK-põhist profülaktilist ADYNOVI annustamisstrateegiat, mille eesmärk oli saavutada VIII hüübimisfaktori minimaalne toimiv tase 1...3% annustamisega kaks korda nädalas ($N = 57$) või 8...12% annustamisega üle päeva ($N = 58$), hinnates uuritavate osakaalu, kes saavutasid kokku 0 ABR-i teise 6-kuulise uuringuperioodi jooksul.

Keskmise profülaktilise annuse suurus 1...3%-lise ja 8...12%-lise taseme rühmades oli 3866,1 RÜ/kg aastas [keskmiselt (SD) infusiooni/nädalas = 2,3 (0,58)] ja 7532,8 RÜ/kg aastas [(keskmiselt (SD) infusiooni/nädalas = 3,6 (1,18)], vastavalt. Pärast annuse kohandamist esimese 6-kuulise profülaktilise ravi perioodil jäid teise 6-kuulise perioodi minimaalsed toimivad mediaantased vahemikku (ühe-etapilise hüübimisanalüüsi hinnangul ja arvutatuna ette nähtud infusiooni vahemiku lõpuni) 2,10 RÜ/dl kuni 3,00 RÜ/dl 1...3%-lise minimaalse toimiva taseme rühmas ja vahemikku 10,70 RÜ/dl kuni 11,70 RÜ/dl 8...12%-lise minimaalse toimiva taseme rühmas, mis näitas, et annustamine 2 profülaktilises raviskeemis oli asjakohane eesmärgipärase VIII faktori minimaalse toimiva taseme saavutamiseks ja säilitamiseks.

Uuringu esmane tulemusnäitaja ei saavutatud ravikavatsusega populatsioonis ($p=0,0545$), kelle kogu aasta peale arvutatud veritsussagedus oli teise 6-kuulise perioodi jooksul 0, kuid saavutati protokollipõhises populatsioonis ($p=0,0154$). Randomiseeritud uuritavate osakaal, kes saavutasid kogu ABR-iks, spontaanseks ABR-iks ja spontaanseks aasta peale arvutatud liigesesse veritsussageduseks (*annualized joint bleeding rates*, AJBR) 0 teise 6-kuulise uuringuperioodi jooksul, on toodud tabelis 4.

Tabel 4. Aasta peale arvutatud veritsussagedus 0 teisel 6-kuulisel uuringuperioodil

	Uuritavate osakaal, kellel ei esinenud veritsust 6 kuu jooksul [Punkthinnang – 95% usaldusvahemik]	
	Ravikavatsusega populatsioon	
	1...3%-line minimaalne toimiv tase (N = 57)	8...12%-line minimaalne toimiv tase (N = 58)
Kogu ABR 0	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
Spontaanne ABR 0	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
Spontaanne AJBR 0	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]
<i>ABR = aasta peale arvutatud veritsussagedus. AJBR = aasta peale arvutatud liigesesse veritsussagedus. Aasta peale arvutatud veritsussagedus määrati jagades verejooksude arvu jälgimisperioodi pikkusega aastates.</i>		
	Uuritavate osakaal, kellel ei esinenud veritsust 6 kuu jooksul [Punkthinnang – 95% usaldusvahemik]	
	Protokollipõhine populatsioon	
	1...3%-line minimaalne toimiv tase (N = 52)	8...12%-line minimaalne toimiv tase (N = 43)
Kogu ABR 0	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
Spontaanne ABR 0	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
Spontaanne AJBR 0	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]
<i>ABR = aasta peale arvutatud veritsussagedus. AJBR = aasta peale arvutatud liigesesse veritsussagedus. Protokollipõhine populatsioon = kõik uuritavad, kes lõpetasid teise 6-kuulise profülaktilise ravi perioodi ja, kellel ei esinenud olulisi kõrvalkaldeid protokollist, mis mõjutaksid uuringu tulemusi. Aasta peale arvutatud veritsussagedus määrati jagades veritsuste arvu jälgimisperioodi pikkusega aastates.</i>		

Pange tähele, et aasta peale arvutatud veritsussagedus ei ole võrreldav erinevate faktorite kontsentratsioonide ja erinevate kliiniliste uuringute vahel.

Teise 6-kuulise uuringuperioodi kõik ABR-id, spontaansed ABR-id ja spontaansed AJBR-id on toodud tabelis 5.

Tabel 5. Aasta peale arvutatud veritsussagedus teisel 6-kuulisel uuringuperioodil

	Ravikavatsusega populatsioon			
	1...3%-line minimaalne toimiv tase (N = 57)		8...12%-line minimaalne toimiv tase (N = 53)	
	Mediaan	Keskmine (SD)	Mediaan	Keskmine (SD)
Kogu ABR	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
Spontaanne ABR	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
Spontaanne AJBR	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
<i>ABR = aasta peale arvutatud veritsussagedus. AJBR = aasta peale arvutatud liigesesse veritsussagedus. Aasta peale arvutatud veritsussagedus määrati jagades veritsuste arvu jälgimisperioodi pikkusega aastates.</i>				

	Protokollipõhine populatsioon			
	1...3%-line minimaalne toimiv tase (N = 52)		8...12%-line minimaalne toimiv tase (N = 43)	
	Mediaan	Keskmine (SD)	Mediaan	Keskmine (SD)
Kogu ABR	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
Spontaanne ABR	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
Spontaanne AJBR	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
<i>ABR = aasta peale arvatud veritsussagedus. AJBR = aasta peale arvatud liigesesse veritsussagedus. Protokollipõhine populatsioon = kõik uuritavad, kes lõpetasid teise 6-kuulise profülaktilise ravi perioodi ja, kellel ei esinenud olulisi kõrvaltoimeid protokollist, mis mõjutaksid uuringu tulemusi. Aasta peale arvatud veritsussagedus määrati jagades veritsuste arvu jälgimisperioodi pikkusega aastates.</i>				

ADYNOVI'ga raviti kokku 242 veritsusepisoodi 66-l uuritaval; nendest 1...3%-lise minimaalse toimiva tasemega rühmas esines 155 veritsusepisoodi 40-l uuritaval ja 8...12%-lise minimaalse toimiva tasemega rühmas 87 veritsusepisoodi 26 uuritaval. Enamik veritsuse juhtusid (86,0%; 208/242) raviti 1 või 2 infusiooniga ja veritsusepisoodi lahenemisel anti ravi hinnanguks suurepärase või hea 84,7% (205/242) juhtudest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

ADYNOVI farmakokineetikat hinnati ristuvast uuringus alfaoktokogiga 26 uuritaval (18 täiskasvanut ja 8 noorukit) ning 22 uuritaval (16 täiskasvanut ja 6 noorukit) pärast 6 kuu pikkust ravi ADYNOVI'ga. Plasma VIII faktori aktiivsust hinnati üheetapilise hüübimisanalüüsi ja kromogeense analüüsiga.

Noorukite ja täiskasvanute populatsioonis on ADYNOVI poolväärtusaeg 1,4...1,5 korda pikem rekombinantse täispikkuses inimese VIII hüübimisfaktori (alfaoktokog) poolväärtusajast, määratuna vastavalt üheetapilise hüübimis- ja kromogeense analüüsi alusel. Täheldati ka AUC suurenemist ja kliirensi vähenemist, võrreldes lähtemolekuliga alfaoktokog. Hüübivuse taastumise määr oli ravimpreparaatide korral võrreldav. Farmakokineetiliste parameetrite muutus oli sarnane nii täiskasvanute ja noorukite populatsioonide kui ka üheetapilise ning kromogeense substraatanalüüsi vahel.

Farmakokineetilised omadused laste korral

39 alla 18-aastaselt uuritaval (ravikavatsuslik analüüs) arvatud farmakokineetilised parameetrid on saadaval 14 lapse (2 kuni < 6 eluaastat), 17 vanema lapse (6 kuni < 12 eluaastat) ja 8 nooruki (12 kuni < 18 eluaastat) kohta. Poolväärtusaeg laste populatsioonis oli 1,3...1,5 korda pikem, kasutades nii üheetapilist hüübimis- kui ka kromogeenset analüüsi. ADYNOVI keskmine kliirens (kehakaalu alusel) oli alla 12-aastastel lastel täiskasvanute omast suurem ja keskmine poolväärtusaeg lühem.

Alla 12-aastastel lastel võib olla vajalik suurem annus, vt lõik 4.2.

Tabel 6. Farmakokineetilised parameetrid kromogeense analüüsi korral (Aritmeetiline keskmine $\pm$ SD)

Farmakokineetilised parameetrid	ADYNOVI Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad) N = 18 Annus: 45 $\pm$ 5 RÜ/kg	ADYNOVI Noorukid (12 kuni < 18 aastat) N = 8 Annus: 45 $\pm$ 5 RÜ/kg	ADYNOVI Lapspatsiendid (6 kuni < 12 aastat) N = 17 Annus: 50 $\pm$ 10 RÜ/kg	ADYNOVI Lapspatsiendid (< 6 aastat) N = 14 Annus: 50 $\pm$ 10 RÜ/kg
Ülesehitus	Individaalne farmakokineetika täieliku valimiga ^a		Populatsiooni farmakokineetika juhusliku valimiga ^b	
Lõplik poolväärtusaeg [h]	15,01 $\pm$ 3,89	13,80 $\pm$ 4,01	11,93 $\pm$ 2,58	12,99 $\pm$ 8,75
MRT [h]	19,70 $\pm$ 5,05	17,73 $\pm$ 5,44	17,24 $\pm$ 3,73	18,74 $\pm$ 12,60
CL [ml/(kg·h)] ^d	2,16 $\pm$ 0,75	2,58 $\pm$ 0,84	2,80 $\pm$ 0,67	3,49 $\pm$ 1,21
Hüübivuse taastumise määr [(RÜ/dl)/(RÜ/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-lõpmatus} [RÜ·h/dl]	2589 $\pm$ 848	1900 $\pm$ 841	2259 $\pm$ 514	2190 $\pm$ 1593
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} [RÜ/dl]	145 $\pm$ 29	117 $\pm$ 28	na ^c (130 $\pm$ 24)	na ^c (117 $\pm$ 16)

Lühendid: C_{max}: maksimaalne täheldatud aktiivsus; AUC: kõveraallane pindala; MRT: keskmine residentsusaeg; CL: kliirens; V_{ss}: kehakaaluga kohandatud jaotusruumala stabiilses olekus.

^a Individaalne farmakokineetika 12 infusioonijärgse proovi alusel.

^b Populatsiooni farmakokineetika mudel 3 infusioonijärgse proovi alusel randomiseeritud proovivõtugraafiku alusel.

^c NA, pole kohaldatav, kuna hüübivuse taastumise määr ja C_{max} lastel määrati kindlaks individaalse farmakokineetika alusel. Individaalse farmakokineetika alusel kindlaks määratud hüübivuse taastumise määra ja C_{max} -i tulemused on toodud sulgudes.

^d Kliirensi analüüs ei hõlmanud kliirensiväärtust 12,18 ml/(kg·h) 122 001 patsiendil vanuserühmas 12 kuni < 18 aastat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringus Jaava makaakidega ilmnes keskmise annuse rühmas (350 RÜ/kg) kahel loomal neeru vakuolisatsioon. Vakuolisatsioonid ei paranenud 2 nädala möödudes. Prekliinilises uuringus täheldatud neeru vakuolisatsiooni olulisus inimesele ei ole teada, lokaalse tolerantsuse ja immunogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mittekliinilised andmed piirduvad 1-kuuse ekspositsiooniga ja ADYNOVI'ga uuringuid noorloomadel ei teostatud. Seega polnud võimalik teha järeldusi PEG-i erinevatesse kudedesse/elunditesse akumulereerumise riskide kohta, mis on olulised lastel ADYNOVI pikaajalise kasutamise seisukohast. Genotoksilisuse, kantserogeensuse ega reproduktsioonitoksilisuse uuringuid ADYNOVI'ga pole teostatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Mannitool (E421)
Trehaloosdihüdraat
Histidiin
Glutatioon
Naatriumkloriid
Kaltsiumkloriididihüdraat (E509)
Tris(hüdroksümetüül)aminometaan
Polüsorbaat 80 (E433)

Lahusti

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat.

Ravimpreparaati võib enne avamist hoida maksimaalselt 3 kuud toatemperatuuril (kuni 30 °C). 3 kuu pikkuse toatemperatuuril hoidmise perioodi lõpp tuleb märkida ravimpreparaadi karbile. See kuupäev ei tohi kunagi olla hilisem välispakendile märgitud algsest kõlblikkusajast. Ravimpreparaati ei tohi lubatud ajaperioodi lõpus külmkappi tagasi panna, vaid see tuleb ära kasutada või hävitada.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 3 tunni jooksul temperatuuril kuni 30 °C. Kui manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Mitte hoida külmkapis.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.

ADYNOVI seadmega BAXJECT II Hi-Flow: hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

ADYNOVI süsteemis BAXJECT III: hoida hermeetiliselt suletud blisterpakendit välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüübi klaasviaal, mis sisaldab 250 RÜ, 500 RÜ, 1 000 RÜ, 2 000 või 3 000 RÜ pulbrit ning on suletud klorobutüülkummist punnkorgiga.

I tüüpi klaasviaal, mis sisaldab 5 ml süstevett ning on suletud klorobutüü- või bromobutüülkummist punnkorgiga.

Ravimpreparaat on saadaval ühes järgmistest konfiguratsioonidest:

- ADYNOVI seadmega BAXJECT II Hi-Flow: iga pakend sisaldab pulbriviaali, lahustiviaali ja manustamiskõlblikuks muutmise seadet (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI süsteemis BAXJECT III: iga pakend sisaldab hermeetiliselt suletud blisterpakendis kasutusvalmis süsteemi BAXJECT III. Pulbriviaal ja lahustiviaal on manustamiskõlblikuks muutmiseks eelnevalt kokku pandud.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

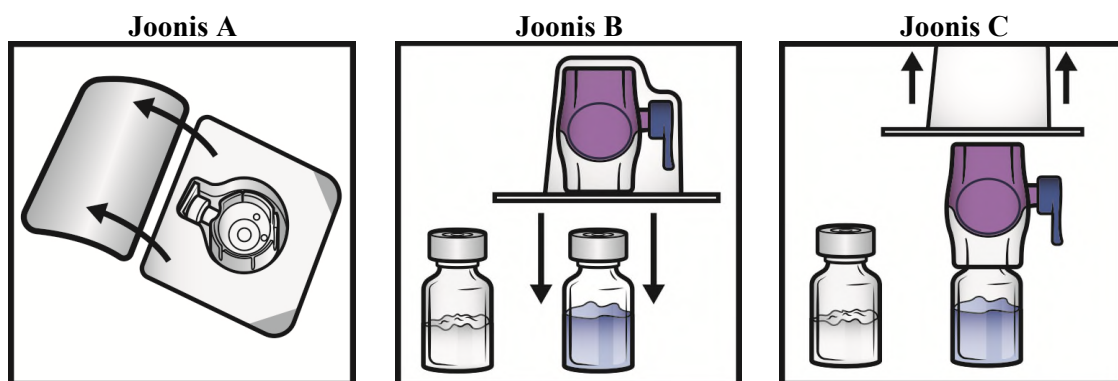
Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaati tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvuse muutuse suhtes. Lahus peab olema selge või kergelt opalestseeruv. Ärge kasutage lahuseid, mis on hägused või sisaldavad nähtavaid osakesi.

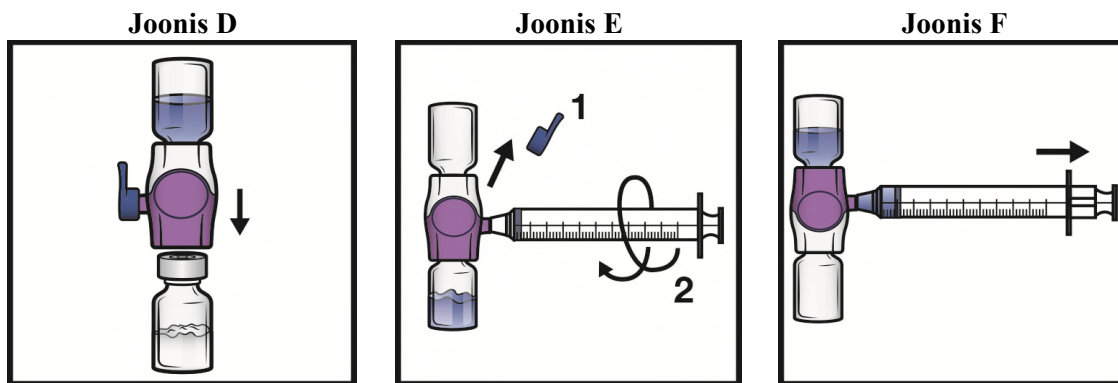
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on lahuse pH 6,7...7,3. Osmolaalsus on ≥ 380 mOsmol/kg.

Ettevalmistamine ja manustamiskõlblikuks muutmine seadmega BAXJECT II Hi-Flow

Kasutage ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks ainult pakendis olevat lahustiviaali ja vastavat seadet.

1. Kasutage manustamiskõlblikuks muutmise ajal aseptilist (puhast ja mikroobivaba) tehnikat ning tasast tööpinda.
2. Enne kasutamist laske pulbri- ja lahustiviaalidel soojeneda toatemperatuurini (15 °C...25 °C).
3. Eemaldage pulbri- ja lahustiviaalidelt plastkorgid.
4. Puhastage kummist punnkorgid alkoholiga immutatud lapiga ja laske korkidel enne kasutamist kuivada.
5. Avage seadme BAXJET II Hi-Flow pakend, eemaldades kate pakendi sisemust puudutamata (joonis A). Ärge võtke seadet pakendist välja.
6. Pöörake pakend ümber ja suruge seda otse alla, et sisestada läbipaistev plastoga täielikult läbi lahustiviaali punnkorgi (joonis B).
7. Hoidke seadme BAXJET II Hi-Flow pakendi äärtest kinni ja tõmmake pakend seadmelt ära (joonis C). Ärge eemaldage seadmelt BAXJECT II Hi-Flow sinist korki. Ärge puudutage paljastunud lillat plastoga.
8. Pöörake süsteem ümber nii, et lahustiviaal oleks ülal. Sisestage lilla plastoga kiiresti täielikult pulbriviaali punnkorki, surudes seda otse alla (joonis D). Vaakum tõmbab lahusti pulbriviaali.
9. Keerutage õrnalt, kuni pulber on täielikult lahustunud. Ärge pange lahust pärast manustamiskõlblikuks muutmist külmkappi.





Manustamine

- Kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust enne manustamist visuaalselt tahkete osakeste ja värvuse muutuse suhtes.
 - Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on läbipaistev ja värvitu.
 - Ärge kasutage lahust, kui täheldate selles tahkeid osakesi või kui selle värvus on muutunud.
- Manustage võimalikult kiiresti, aga mitte hiljem kui 3 tundi pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Manustamise etapid

1. Eemaldage seadmelt BAXJECT II Hi-Flow sinine kork (joonis E). **Ärge tõmmake süstlasse õhku.** Ühendage süstal seadmega BAXJECT II Hi-Flow. Soovitav on kasutada Luer-lukuga süstalt.
2. Pöörake süsteem tagurpidi nii, et pulbriviaal oleks ülal. Sisestage manustamiskõlblikuks muudetud lahus süstlasse, tõmmates kolbi aeglaselt tagasi (joonis F).
3. Ühendage süstal seadmest lahti; kinnitage sobiv nõel ja süstige intravenoosselt. Kui patsiendile tuleb manustada rohkem kui üks viaal ADYNOVI[®]t, võib ühte süstlasse tõmmata mitme viaali sisu.
Iga ADYNOVI viaali manustamiskõlblikuks muutmiseks lahustiga on vaja eraldi BAXJECT II Hi-Flow seadet.
4. Manustage maksimaalselt 5 minuti jooksul (maksimaalse infusioonikiirusega 10 ml minutis).

Iga kord pärast ADYNOVI manustamist tuleb kirja panna ravimpreparaadi nimi ja partii number. Pulbriviaaliga on kaasas äratõmmatavad kleebised.

Lahustamine BAXJECT III süsteemiga

Mitte kasutada, kui blister pole täielikult kattega suletud

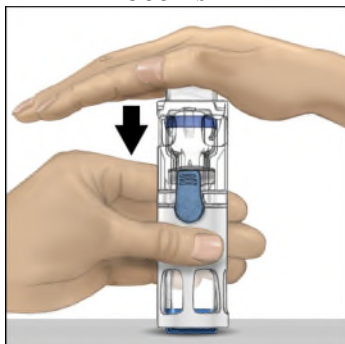
1. Kui preparaati hoitakse külmkapis, tuleb suletud blister (sisaldab manustamissüsteemiga eelnevalt ühendatud pulbri ja lahusti viaale) külmkapist välja võtta ja oodata, kuni see soojeneb toatemperatuurini (15 °C...25 °C).
2. Peske käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
3. Avage ADYNOVI blisterpakend, eemaldades sellelt kate. Eemaldage BAXJECT III süsteem blistrist.
4. Asetage pulbriviaal tasasele pinnale nii, et lahustiviaal oleks ülal (joonis 1). Lahustiviaalil on sinine triip. Ärge eemaldage sinist korki enne, kui teil seda hiljem teha palutakse.
5. Hoidke ühe käega BAXJECT III süsteemis olevat pulbriviaali ja vajutage teise käega tugevalt lahustiviaalile, kuni süsteem on täielikult kokku vajunud ning lahusti voolab alla pulbriviaali (joonis 2). Ärge kallutage süsteemi enne, kui ülekanne on lõppenud.
6. Veenduge, et lahusti ülekanne oleks lõppenud. Keerutage õrnalt, kuni kogu materjal on lahustunud (joonis 3). Veenduge, et pulber oleks täielikult lahustunud, muidu ei pääse kogu manustamiskõlblikuks muudetud lahus läbi seadme filtri. Toode lahustub kiiresti (tavaliselt

vähem kui 1 minutiga). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist peab lahus olema selge, värvitu ja vöörosakesteta.

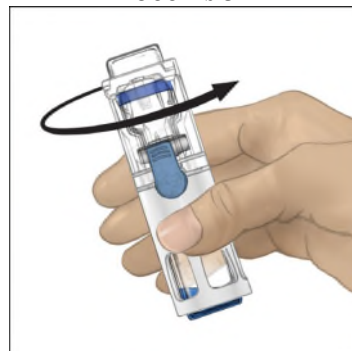
Joonis 1



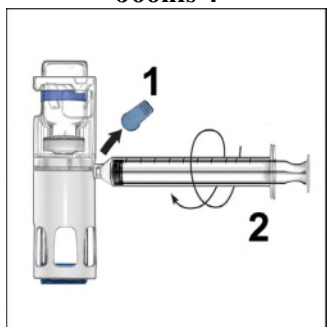
Joonis 2



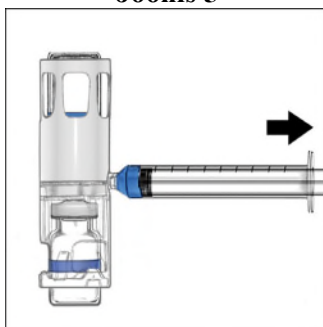
Joonis 3



Joonis 4



Joonis 5



Manustamine

- Kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust enne manustamist visuaalselt tahkete osakeste ja värvuse muutuse suhtes.
 - Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on läbipaistev ja värvitu.
 - Ärge kasutage lahust, kui täheldate selles tahkeid osakesi või kui selle värvus on muutunud.
- Manustage võimalikult kiiresti, aga mitte hiljem kui 3 tundi pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Manustamise etapid

1. Eemaldage seadmelt BAXJECT III sinine kork (joonis 4). **Ärge tõmmake süstlasse õhku.** Ühendage süstal seadmega BAXJECT III Hi-Flow. Soovitav on kasutada Luer-lukuga süstalt.
2. Pöörake süsteem tagurpidi nii, et pulbrivial oleks ülal. Sisestage manustamiskõlblikuks muudetud lahus süstlasse, tõmmates kolbi aeglaselt tagasi (joonis 5).
3. Ühendage süstal seadmest lahti; kinnitage sobiv nõel ja süstige intravenoosselt. Kui patsiendile tuleb manustada rohkem kui üks viaal ravimit ADYNOVI, võib ühte süstlasse tõmmata mitme viaali sisu.
4. Manustage maksimaalselt 5 minuti jooksul (maksimaalse infusioonikiirusega 10 ml minutis).

Iga kord pärast ADYNOVI manustamist tuleb kirja panna ravimpreparaadi nimi ja partii number. Blistriga on kaasas äratõmmatavad kleebsised.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viin
Austria
medinfoEMEA@takeda.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08. jaanuar 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. november 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 250 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti
ADYNOVI 500 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti
ADYNOVI 1 000 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

ADYNOVI 250 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalselt 250 RÜ inimese VIII hüübimisfaktorit (rDNA) (alfarurioktokog pegooli), mis vastab 2 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmise järel kontsentratsioonile 125 RÜ/ml.

ADYNOVI 500 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalselt 500 RÜ inimese VIII hüübimisfaktorit (rDNA) (alfarurioktokog pegooli), mis vastab 2 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmise järel kontsentratsioonile 250 RÜ/ml.

ADYNOVI 1 000 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti

Üks viaal sisaldab nominaalselt 1 000 RÜ inimese VIII hüübimisfaktorit (rDNA) (alfarurioktokog pegooli), mis vastab 2 ml lahustiga manustamiskõlblikuks muutmise järel kontsentratsioonile 500 RÜ/ml.

Ravimi tugevust (rahvusvahelistes ühikutes) määratakse kromogeense analüüsiga. ADYNOVI spetsiifiline aktiivsus on ligikaudu 3800...6000 RÜ/mg valgu kohta.

Alfarurioktokog pegool (PEGüleeritud inimese VIII hüübimisfaktor (rDNA)) on valk, mis sisaldab 2332 aminohapet molekulmassiga ligikaudu 280 kDa, mis on konjugeeritud 20 kDa polüetüleenglükooliga (PEG). Seda toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakkudes (CHO).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks pulbriviaal sisaldab 0,45 mmol (10 mg) naatriumi, vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti (süstelahuse pulber).

Pulber: valge kuni valkjās sõmer pulber.

Lahusti: läbipaistev ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Veritsuse ravi ja profülaktika A-hemofiiliat põdevatel (VIII hüübimisfaktori kaasasündinud puudulikkus) 12 aastastel ja vanematel patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab toimuma hemofiilia ravis kogenud arsti järelevalve all.

Varem ravimata patsiendid

ADYNOVI ohutus ja efektiivsus varem ravimata patsientidel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Ravi jälgimine

Ravikuuri ajal on soovitatav mõõta VIII faktori sisaldust, et määrata manustatav annus ja korduvinfusioonide sagedus. Patsientide individuaalne ravivastus VIII faktorile võib erineda, mistõttu on erinevad poolväärtusajad ja taastumine. Kehakaalul põhinev annus võib ala- või ülekaalulistel patsientidel vajada kohandamist. Tõsiste kirurgiliste operatsioonide korral on hädavajalik asendusravi täpne jälgimine hüübimisanalüüside (plasma VIII faktori aktiivsus) abil.

Ühes väliuuringus leiti viiteid sellele, et plasma VIII faktori sisaldust saab jälgida kas kromogeense substraatanalüüsi või üheetapilise hüübimisanalüüsi abil, mida kliinilistes laborites regulaarselt kasutatakse.

Annustamine

Asendusravi annus ja kestus sõltub VIII faktori puudulikkuse raskusest, verejooksu kohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

Manustatud VIII faktori ühikute arvu väljendatakse rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis on seotud VIII faktorit sisaldavatele preparaatidele kehtiva WHO (Maailma Terviseorganisatsiooni) standardiga. VIII faktori aktiivsust plasmas väljendatakse kas protsendina (normaalse inimplasma suhtes) või eelistatult rahvusvahelistes ühikutes (VIII faktori plasmasisalduse rahvusvahelise standardi suhtes).

Üks VIII faktori aktiivsuse rahvusvaheline ühik (RÜ) on võrdne VIII faktori kogusega normaalse inimplasma ühes ml-s.

Vajaduspõhine ravi

VIII faktori vajaliku annuse arvutamine põhineb empiirilisel leiul, et 1 RÜ VIII faktorit kehakaalu kilogrammi kohta tõstab plasma VIII faktori aktiivsust 2 RÜ/dl võrra. Vajalik annus määratakse järgmise valemi abil.

Vajalikud rahvusvahelised ühikud (RÜ) = kehakaal (kg) × soovitud VIII faktori tõus (%) × 0,5

Manustatava ravimi kogus ja manustamise sagedus peavad igal üksikjuhtumil alati lähtuma kliinilisest efektiivsusest.

Järgmiste hemorraagiajuhtude korral ei tohi VIII faktori aktiivsus jääda vastaval perioodil alla antud plasma aktiivsuse taseme (% tavalisest või RÜ/dl).

Järgmist tabelit 1 võib kasutada annustamisjuhisena verejooksujuhtude ja kirurgiliste operatsioonide korral:

Tabel 1. Verejooksujuhtude ja kirurgilise operatsiooni korral annuse määramise juhend

Hemorraagia aste / kirurgilise protseduuri tüüp	VIII faktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Annuste sagedus (tunnid) / ravi kestus (päevad)
Hemorraagia Varajane hemartroos, lihasesisene verejooks või suuõõne verejooks	20 ... 40	Korrake süste iga 12 kuni 24 tunni tagant. Vähemalt 1 päev, kuni verejooks, millele viitab valu, on taandunud, või kuni paranemiseni.
Ulatuslikum hemartroos, lihasesisene verejooks või hematoom	30 ... 60	Korrake süste iga 12 kuni 24 tunni tagant 3...4 päeva jooksul või kauem, kuni valu ja äge vigastus on taandunud.
Eluohtlikud hemorraagiad.	60 ... 100	Korrake süste iga 8 kuni 24 tunni tagant, kuni oht on taandunud.
Kirurgiline operatsioon <i>Väiksem</i> Muu hulgas hamba eemaldamine. <i>Suurem</i>	30 ... 60 80 ... 100 (enne ja pärast operatsiooni)	Iga 24 tunni tagant vähemalt 1 päev, kuni saavutatakse paranemine. Korrake süste iga 8 kuni 24 tunni tagant, kuni haav on piisavalt paranenud, ning seejärel jätkake ravi veel vähemalt 7 päeva, et hoida VIII faktori aktiivsus vahemikus 30...60% (RÜ/dl).

Profülaktika

Pikaajalise profülaktika soovituslik annus on 40... 50 RÜ ADYNOVI kehakaalu kilogrammi kohta kaks korda nädalas 3... 4-päevaste intervallidega. Annuste ja manustamisintervallide reguleerimist võib kaaluda saavutatud VIII faktori taseme ning individuaalse verejooksule kalduvuse alusel (vt lõigud 5.1, 5.2).

Lapsed

Vajaduspõhise ravi annused lastel (12...18-aastased) on samad, mis täiskasvanud patsientidel. Profülaktiline ravi 12- kuni < 18-aastastel patsientidel on sama nagu täiskasvanud patsientidel. Praegu olemasolevad andmed alla 12-aastaste patsientide kohta on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2. Annuste ja manustamisintervallide reguleerimist võib kaaluda saavutatud VIII faktori taseme ning individuaalse verejooksule kalduvuse alusel (vt lõigud 5.1, 5.2).

Manustamisviis

ADYNOVI on intravenoosseks kasutamiseks.

Määratud manustamiskiirus peab olema patsiendile mugav kuni maksimaalse kiiruseni 10 ml/min.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, alfaoktokog lähtemolekuli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Teadaolev allergiline reaktsioon hiirelt või hamstrilt pärit valgu suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus

ADYNOVI kasutamisega seoses on teatatud allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas anafülaksiast. Ravimpreparaat sisaldab väga väikeses koguses hiire ja hamstri valke. Ülitundlikkuse sümptomite avaldumisel tuleb soovitada patsientidel ravimpreparaadi kasutamine kohe katkestada ja arsti poole pöörduda. Patsienti tuleb informeerida allergiliste reaktsioonide varajastest nähtudest, nagu lööve, kogu keha urtikaaria, pitsitustunne rinnus, vilisev hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia.

Šoki korral tuleb rakendada šoki standardset meditsiinilist ravi.

Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A hemofiiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse raskuse ja VIII hüübimisfaktori süsteemse saadavusega. Risk on suurim ekspositsiooni esimese 50 päeva jooksul, kuid kestab kogu ülejäänud elu.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüside abil. Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

Immuuntolerantsuse indutseerimine (ITI)

Kliinilisi andmeid ADYNOVI kasutamise kohta ITI korral pole saadaval.

Kardiovaskulaarsed sündmused

Olemasolevate kardiovaskulaarhaiguse riskiteguritega patsientidel võib asendusravi VIII faktoriga suurendada kardiovaskulaarhaiguste riski.

Kateetriga seotud tüsistused ravi ajal

Kui on tarvis kasutada kesket veenile juurdepääsu seadet (*central venous access device*, CVAD), tuleb kaaluda CVAD-ga seotud tüsistuste, sh lokaalsete infektsioonide, baktereemia ja tromboosi riski kateetri paigalduskohal.

Abiainetega seotud kaalutlused

Ravim sisaldab kuni 12,42 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 0,62%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Sõltuvalt kehakaalust ja

annusest võib patsient saada rohkem kui ühe viaali. Seda tuleb kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul arvestada.

On tungivalt soovitatav, et iga kord, kui ADYNOVI patsiendile manustatakse, registreeritaks toote nimi ja partii number, et säilitada seos patsiendi ja ravimipartii vahel.

Lapsed

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui ka lastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimetest inimese VIII hüübimisfaktori (rDNA) ja teiste ravimite vahel ei ole teateid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

VIII faktoriga pole loomadel reproduktsooniuringuid tehtud. Arvestades, et A-hemofiilia esineb naistel harva, puuduvad kogemused VIII faktori kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal. Seega tohib VIII faktorit raseduse ja imetamise ajal kasutada vaid siis, kui see on selgelt näidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ADYNOVI ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Harvadel juhtudel on täheldatud ülitundlikkus- või allergilisi reaktsioone (sh angioödeemi, põletus- ja kipitustunnet süstekohal, külmavärinaid, õhetust, kogu keha urtikaariat, peavalu, nõgestõbe, hüpotensiooni, letargiat, iiveldust, rahutust, tahhükardiat, pitsitustunnet rinnus, „sipelgate jooksmise tunnet“, oksendamist, hingeldust) ning mõnel juhul võivad need lõppeda tõsise anafülaksiaga (sh šokiga).

A-hemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga, sealhulgas ADYNOVI'ga, võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest annab üldseisund ise märku ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hematoloogia keskusega. (vt lõik 5.1)

Kõrvaltoimete tabel

ADYNOVI ohutust hinnati 365 varasemalt ravitud patsiendil, kellel oli raske A-hemofiilia (VIII faktori sisaldus oli vähem kui 1% normaalväärtusest) ja kes said vähemalt ühe annuse ADYNOVI, 6 lõpule viidud mitmekeskuselises prospektiivses avatud kliinilises uuringus ning 1 käimasolevas kliinilises uuringus.

Allpool olev tabel on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside ja eelisterminite tasemete järgi.

Esinemissagedusi on hinnatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. ADYNOVI korral teatatud kõrvaltoimed

MedDRA standardne organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus patsiendi kohta
Vere ja lümfisüsteemi häired	VIII faktori inhibitsioon	Aeg-ajalt (PTP)*
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Aeg-ajalt
	Anafülaktiline reaktsioon**	Teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
	Pearinglus	Sage
Silma kahjustused	Silma hüperemia	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Kuumahood	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Diarröa	Sage
	Iiveldus	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Sage
	Sügelev lööve	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	Sage
Uuringud	Suurenenud eosinofiilide arv	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioonid	Aeg-ajalt
* Esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske A-hemofiiliaga patsiente. PTP = varem ravitud patsiendid (<i>previously treated patients</i>) Sageduse arvutamisel arvestati kõigi kõrvaltoimetega, omavahel seotud ja seoseta. ** Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ülitundlikkus

Ülitundlikkuse korral täheldatud sündmus oli kerge mööduv lööve, mis tekkis ühel 2-aastaselt patsiendil, kellel oli ADYNOVI'ga ravi ajal ka varem lööve tekkinud.

Lapsed

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja tõsidus on lastel eeldatavalt samad kui täiskasvanutelgi. ADYNOVI ohutust hinnati 38 uuritaval vanuses < 6 aastat ja 34 uuritaval vanuses 6 kuni < 12 aastat, kellel oli kogunenud vastavalt 2880 ekspositsioonipäeva (ED) ja 2975 ekspositsioonipäeva (ED). Keskmise (SD) vanus oli vastavalt 3,3 (1,55) ja 8,1 (1,92) aastat.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Rekombinantse VIII hüübimisfaktori üleannustamise sümptomitest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, VIII hüübimisfaktor, ATC-kood: B02BD02.

VIII faktori / von Willebrandi faktori kompleks koosneb kahest molekulist (VIII faktor ja von Willebrandi faktor), millel on erinevad füsioloogilised funktsioonid. Hemofiiliaga patsiendile infundeerimisel seondub VIII faktor patsiendi vereringes von Willebrandi faktoriga. Aktiveeritud VIII faktor toimib aktiveeritud IX faktori kosfaktorina, kiirendades X faktori konversiooni aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud X faktor konverteerib protrombiini trombiiniks. Trombiin muudab seejärel fibrinogeeni fibriiniks ja moodustub verehüüve. A-hemofiilia on sooga seotud pärilik verehüübehaigus, mida põhjustab VIII hüübimisfaktori:C vähenenud tase ja mille tagajärjeks on tugev verejooks liigestesse, lihastesse või siseorganitesse kas spontaanselt või tahtmatu või kirurgilise trauma tõttu. Asendusravi tõstab VIII faktori sisaldust plasmas, võimaldades nii faktori puudulikkust ajutiselt korrigeerida ning vähendada soodumust verejooksu tekkimiseks.

Alfarurioktokog pegool on pegüleeritud pikendatud poolväärtusajaga rekombinantne inimese VIII faktor. Alfarurioktokog pegool on alfaoktokogi kovalentne konjugaat, mis koosneb 2332 aminohappest ja polüetüleenglükoolreagendist (PEG) (MW 20 kDa). Alfarurioktokog pegooli ravitoime tuleb alfaoktokogi, mida toodetakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja rakkudes. Alfaoktokog konjugeeritakse seejärel kovalentselt PEG reagendiga. PEG on konjugeeritud alfaoktokogiga plasma poolväärtusaja suurendamiseks.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

ADYNOVI ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat hinnati keskses mitmekeskses avatud prospektiivses kliinilises uuringus, mis võrdles kaks korda nädalas rakendatava profülaktilise raviskeemi efektiivsust vajaduspõhise raviga ja kus määrati kindlaks hemostaatiline efektiivsus veritsusepisoodide ravis. Kokku 137 raske A-hemofiiliaga meessoost varasemalt ravitud patsienti (vanuses 12...65 eluaastat) said vähemalt ühe ADYNOVI infusiooni. Kaksikümmend viis uuritavat 137-st olid noorukid (vanuses 12 kuni alla 18 eluaasta).

Immunogeensus

Mitte ülelgi uuritaval, kes osalesid 6-st lõpule viidud eelnevalt ravitud patsientide kliinilisest uuringust ühel või rohkemal, ei tekkinud püsivaid neutraliseerivaid antikehi (inhibiitorid) VIII faktori vastu suurusjärgus $\geq 0,6$ Bethesda ühikut ml kohta (BÜ/ml) (Bethesda testi Nijmegeni modifikatsiooni põhjal). Ühel patsiendil tekkisid lühiajaliselt antikehad VIII faktori vastu madalaima positiivse piirmäära ulatuses (0,6 BÜ) personaliseeritud profülaktilise ravi jooksul, mille VIII hüübimisfaktori eesmärgipärane tase oli 8...12%.

Eelnevalt < 6 aasta ravimile allumatu raskete A-hemofiiliaga patsientide käimasoleva uuringu vahekokkuvõtetes teatati 9-st ADYNOVI-raviga seotud VIII faktori vastase inhibiitori tekkejuhust.

Profülaktiline ravi

Uuritavad said kas profülaktilist ravi ($n = 120$) ADYNOVI'ga annuses 40...50 RÜ kg kohta kaks korda nädalas või vajaduspõhise ravi ($n = 17$) ADYNOVI'ga annuses 10...60 RÜ kg kohta 6 kuu jooksul. Annustamisintervallide mediaan oli 3,6 päeva ja keskmine annus (SD) oli 48,7 (4,4) RÜ/kg. Sada kaheksateist 120-st (98%) profülaktilist ravi saanud uuritavast jätkas esialgse soovitusliku raviskeemiga ilma annust reguleerimata ja 2 uuritavat suurendas profülaktilise ravi ajal annust sihtliigestesse veritsuse tõttu 60 RÜ-ni/kg kohta.

Protokollipõhises populatsioonis, st populatsioonis, kellele manustati ravimit protokollispetsiifiliste annustamisnõuete järgi, järgisid profülaktilises ravirühmas kokku 101 uuritavat kaks korda nädalas manustamise raviskeemi ja 17 uuritavat vajaduspõhise ravi rühmas raviti episoodiliselt. Aasta peale

arvutatud veritsussageduse (*annualised bleed rate*, ABR) mediaan vajaduspõhise ravi rühmas oli 41,5, võrreldes 1,9-ga profülaktilise kaks korda nädalas manustamise raviskeemi korral. Liigese ABR-i (Q1; Q3) mediaan oli vajaduspõhise ravi rühmas 38,1 (24,5; 44,6), võrreldes 0,0-ga (0,0; 2,0) profülaktilise ravi rühmas, ja spontaanse ABR-i mediaan oli vajaduspõhise ravi rühmas 21,6 (11,2; 33,2), võrreldes 0,0-ga (0,0; 2,2) profülaktilise ravi rühmas. Täielikult analüüsitud populatsiooni tulemused olid sarnased protokollipõhise populatsiooni tulemustega. Tasub märkida, et ABR ei ole eri erinevate faktori kontsentratsioonide korral ja eri kliiniliste uuringute vahel võrreldav.

Profülaktilise ravi rühmas ei tekkinud neljakümnel uuritaval 101-st (40%) veritsusepisoodi, 58 uuritaval 101-st (57%) ei tekkinud liigesesse veritsuse episoodi ja 58 uuritaval 101-st (57%) ei tekkinud spontaanseid veritsusepisoodi. Kõigil uuritavatel vajaduspõhise ravi rühmas tekkis veritsusepisood, mis hõlmas liigesesisest või spontaanse veritsuse episoodi.

Veritsuste ravi

Protokollipõhises populatsioonis raviti ADYNOVI'ga kokku 518 veritsusepisoodi. Nendest vajaduspõhise ravi rühmas tekkis 361 veritsusepisoodi (n = 17 uuritavat) ja profülaktilise ravi rühmas 157 (n = 61 uuritavat). Mediaanannus infusiooni kohta kõigi veritsusepisoodide raviks protokollipõhises populatsioonis oli 32,0 (kvartiilidevaheline ulatus (IQR): 21,5) RÜ/kg. Ühtekokku saadi 95,9% veritsustest kontrolli alla 1 või 2 infusiooniga ja 85,5% korral ainult 1 infusiooniga. 518 veritsustest hinnati 96,1% ADYNOVI'le ravivastuse suhtes suurepäraseks (valu täielik kadumine ja veritsuse objektiivsete nähtude kadu pärast ühte infusiooni) või heaks (valu selge leevenemine ja/või veritsusnähtude paranemine pärast ühte infusiooni).

Lapsed vanuses < 12 aasta

Laste uuringus annustati ravimit kokku 66 raske A-hemofiiliaga varasemalt ravitud patsiendile (PTP) (32 uuritavat vanuses < 6 aastat ja 34 uuritavat vanuses 6 kuni < 12 aastat). Profülaktiline raviskeem oli 40 kuni 60 RÜ/kg ADYNOVI kaks korda nädalas. Keskmine annus (SD) oli 54,3 (6,3) RÜ/kg ja infusioonide sageduse mediaan nädala kohta oli 1,87. Üldise ABR-i mediaanprotokollipõhise populatsiooni 65 uuritaval oli 2,0 (IQR: 3,9) ja spontaansete ning liigesesisest veritsuste ABR-ide mediaan oli mõlemal juhul 0 (IQR: 1,9). Profülaktilise ravi rühma kahekümne neljal uuritaval 65-st (37%) ei tekkinud veritsusepisoodi, 47 uuritaval 65-st (72%) ei tekkinud liigesesisest veritsusi ja 43 uuritaval 65-st (66%) ei tekkinud spontaanseid veritsusi.

Laste uuringus täheldatud 70 veritsusest saadi 82,9% kontrolli alla 1 infusiooniga ja 91,4% 1 või 2 infusiooniga. Veritsuse kontrolli hinnati suurepäraseks (valu täielik leevenemine ja veritsuse objektiivsete nähtude lakkamine pärast ühte infusiooni) või heaks (valu selge leevenemine ja/või veritsuse nähtude paranemine pärast ühte infusiooni) 63 veritsuse korral 70-st (90,0%).

Perioperatiivne ravi (kirurgiline profülaktika)

Kirurgiliste operatsioonide uuringus 21 uuritaval isikul tehti ja hinnati kokku 21 tõsist kirurgilist protseduuri ja veel 5 kerget kirurgilist protseduuri. Tõsiste operatsioonide korral oli operatsioonieelne algannus vahemikus 36 RÜ/kg kuni 109 RÜ/kg (mediaan: 63 RÜ/kg) ja operatsioonijärgne koguanus vahemikus 186 RÜ/kg kuni 1320 RÜ/kg (mediaan: 490 RÜ/kg). Ulatuslike operatsioonide koguanuste mediaan oli 553 RÜ/kg (vahemik: 248...1394 RÜ/kg) ja väikeste operatsioonide koguanuste mediaan 106 RÜ/kg (vahemik: 76...132 RÜ/kg).

Perioperatiivse hemostaasi tõhusust hinnati suurepäraseks (verekaotus väiksem või võrdne sama tüüpi protseduuri korral eeldatavata verekaotusega ilma hemofiiliata patsiendil ja vereülekaneks vajalike verekomponentide hulk väiksem või sarnane ilma hemofiiliata populatsioonil vajaliku hulga) kõigi 26 (21 tõsist, 5 kerget) protseduuri korral. Täheldatud operatsiooniaegse verekaotuse mediaan (kvartiilidevaheline ulatus, IQR) (n = 14) oli 10,0 (20,0) ml, võrreldes prognoositud keskmise verekaotusega (n = 14) 150,0 (140,0) ml ulatuslike ortopeediliste operatsioonide korral.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ADYNOVI[®]ga läbi viidud uuringute tulemused VIII hüübimisfaktori kaasasündinud puudulikkusega laste populatsiooni ühe või mitme alarühma kohta. Lisateavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

Pikaajaline profülaktiline ravi lastel ja täiskasvanutel

ADYNOVI pikaajalist ohutust ja efektiivsust veritsuse profülaktikas ja ravis hinnati 216 lapsel ja täiskasvanul, eelnevalt ravitud raske A-hemofiiliaga patsiendil, kes olid varasemalt kas osalenud teistes ADYNOVI uuringutes või ei olnud varem ravi ADYNOVI[®]ga saanud. Ravitud populatsioonis said uuritavad fikseeritud annusena kas 40 kuni 50 RÜ/kg vanuses ≥ 12 aastat või 40 kuni 60 RÜ/kg vanuses < 12 aastat kaks korda nädalas. Annust kohandati suuruseni 80 RÜ/kg kaks korda nädalas, kui see oli tarvilik VIII faktori minimaalse toimiva taseme säilitamiseks $> 1\%$ juures. Uuritavad, kes eelistasid personaliseeritud (farmakokineetiliselt kohandatud) profülaktilist ravi, said annuse kuni 80 RÜ/kg infusiooni kohta vähemalt kaks korda nädalas, mille eesmärk oli saavutada VIII faktori minimaalne toimiv tase suurusjärgus $\geq 3\%$. Profülaktilise raviskeemi ABR-id, veritsuskohad ja etioloogia on toodud tabelis 3.

Tabel 3. Aasta peale arvatud veritsussagedus profülaktilise ravi järgi (ravikavatsusega populatsioon)

Veritsuskoha etioloogia	Kaks korda nädalas (N = 186)	Iga 5 päeva tagant (N = 56)	Iga 7 päeva tagant (N = 15)	FK-kohandatud ^a (N = 25)
	Keskmine [Punkthinnang – 95% usaldusvahemik]			
Üldine	2,2 [1,85...2,69]	2,1 [1,54...2,86]	2,7 [1,44...5,20]	2,6 [1,70...4,08]
Liiges	1,2 [0,96...1,58]	1,1 [0,81...1,55]	2,0 [0,90...4,62]	1,4 [0,91...2,17]
Spontaanne	1,2 [0,92...1,56]	1,3 [0,87...2,01]	1,8 [0,78...4,06]	1,0 [0,54...1,71]
<i>Punkthinnangud ja 95% usaldusvahemikud saadi negatiivse binoomjaotusega üldistatud lineaarse mudeli põhjal logaritmilise seose funktsiooniga.</i> <i>Mitme raviskeemi alusel annuseid saavad uuritavad kaasati mitme raviskeemi kokkuvõtetesse.</i> <i>Hõlmab kõiki osalejaid (täiskasvanud ja alla 18-aastased lapsed) uuringutes Kaks korda nädalas ja FK-kohandatud. Alla 12-aastaseid lapsi ei kaasatud uuringutes "Iga 5 päeva tagant" ja "Iga 7 päeva tagant".</i> <i>N = Analüüsi kaasatud uuritavate arv</i> <i>^a Eesmärgiks VIII faktori aktiivsuse minimaalne toimiv tase $\geq 3\%$ normaalsest.</i>				

Tähelepanu: aasta peale arvatud veritsussagedus ei ole võrreldav erinevate faktorite kontsentratsioonide ja erinevate kliiniliste uuringute vahel.

Pikaajalist hemostaatilist efektiivsust hinnati 910 ADYNOVI[®]ga ravitud veritsuste puhul ja see oli suurepärane või hea 88,5%-l juhtudest. Erinevates vanusekategooriates ja fikseeritud annusega ning FK-kohandatud raviskeemiga rühmades oli $> 85\%$ ravitud veritsuste hinnanguks suurepärane või hea. Enamik veritsuse juhtusid raviti ühe (74,0%) või kahe (15,4%) infusiooniga.

Personaliseeritud profülaktiline ravi kliinilises uuringus PROPEL noorukitel ja täiskasvanutel

ADYNOVI ohutust ja efektiivsust hinnati prospektiivses randomiseeritud mitmekeskuselises avatud uuringus 121-l (115 randomiseeritud) varasemalt ravitud raske A-hemofiiliaga noorukil (12...18-aastased) ja täiskasvanul 12-kuulise raviperioodi jooksul. Uuringus võrreldi 2 FK-põhist profülaktilist ADYNOVI annustamisskeemi, mille eesmärk oli saavutada VIII hüübimisfaktori minimaalne toimiv tase 1...3% annustamisega kaks korda nädalas (N = 57) või 8...12% annustamisega üle päeva (N = 58), hinnates uuritavate osakaalu, kes saavutasid kokku 0 ABR-i teise 6-kuulise uuringuperioodi jooksul.

Keskmise profülaktilise annuse suurus 1...3%-lise ja 8...12%-lise taseme rühmades oli 3866,1 RÜ/kg aastas [keskmiselt (SD) infusiooni/nädalas = 2,3 (0,58)] ja 7532,8 RÜ/kg aastas [(keskmiselt (SD) infusiooni/nädalas = 3,6 (1,18)], vastavalt. Pärast annuse kohandamist esimese 6-kuulise profülaktilise ravi perioodil jäid teise 6-kuulise perioodi minimaalsed toimivad mediaantasetemed vahemikku (ühetaolise hüübimisanalüüsi hinnangul ja arvatuna ette nähtud infusiooni vahemiku lõpuni) 2,10 RÜ/dl kuni 3,00 RÜ/dl 1...3%-lise minimaalse toimiva taseme rühmas ja vahemikku

10,70 RÜ/dl kuni 11,70 RÜ/dl 8...12%-lise minimaalse toimiva taseme rühmas, mis näitas, et annustamine 2 profülaktilises raviskeemis oli asjakohane eesmärgipärase VIII faktori minimaalse toimiva taseme saavutamiseks ja säilitamiseks.

Uuringu esmane tulemusnäitaja ei saavutatud ravikavatsusega populatsioonis ($p=0,0545$), kelle kogu aasta peale arvatud veritsussagedus oli teise 6-kuulise perioodi jooksul 0, kuid saavutati protokollipõhises populatsioonis ($p=0,0154$). Randomiseeritud uuritavate osakaal, kes saavutasid kogu ABR-iks, spontaanseks ABR-iks ja spontaanseks aasta peale arvatud liigesesse veritsussageduseks (*annualized joint bleeding rates*, AJBRid) 0 teise 6-kuulise uuringuperioodi jooksul, on toodud tabelis 4.

Tabel 4. Aasta peale arvatud veritsussagedus 0 teisel 6-kuulisel uuringuperioodil

	Uuritavate osakaal, kellel ei esinenud veritsust 6 kuu jooksul [Punkthinnang – 95% usaldusvahemik]	
	Ravikavatsusega populatsioon	
	1...3%-line minimaalne toimiv tase (N = 57)	8...12%-line minimaalne toimiv tase (N = 58)
Kogu ABR 0	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
Spontaanne ABR 0	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
Spontaanne AJBR 0	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]
<i>ABR = aasta peale arvatud veritsussagedus. AJBR = aasta peale arvatud liigesesse veritsussagedus. Aasta peale arvatud veritsussagedus määrati jagades verejooksude arvu jälgimisperioodi pikkusega aastates.</i>		
	Uuritavate osakaal, kellel ei esinenud veritsust 6 kuu jooksul [Punkthinnang – 95% usaldusvahemik]	
	Protokollipõhine populatsioon	
	1...3%-line minimaalne toimiv tase (N = 52)	8...12%-line minimaalne toimiv tase (N = 43)
Kogu ABR 0	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
Spontaanne ABR 0	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
Spontaanne AJBR 0	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]
<i>ABR = aasta peale arvatud veritsussagedus. AJBR = aasta peale arvatud liigesesse veritsussagedus. Protokollipõhine populatsioon = kõik uuritavad, kes lõpetasid teise 6-kuulise profülaktilise ravi perioodi ja, kellel ei esinenud olulisi kõrvalkaldeid protokollist, mis mõjutaksid uuringu tulemust. Aasta peale arvatud veritsussagedus määrati jagades veritsuste arvu jälgimisperioodi pikkusega aastates.</i>		

Pange tähele, et aasta peale arvatud veritsussagedus ei ole võrreldav erinevate faktorite kontsentratsioonide ja erinevate kliiniliste uuringute vahel.

Teise 6-kuulise uuringuperioodi kõik ABR-id, spontaansed ABR-id ja spontaansed AJBR-id on toodud tabelis 5.

Tabel 5. Aasta peale arvatud veritsussagedus teisel 6-kuulisel uuringuperioodil

	Ravikavatsusega populatsioon			
	1...3%-line minimaalne toimiv tase (N = 57)		8...12%-line minimaalne toimiv tase (N = 53)	
	Mediaan	Keskmine (SD)	Mediaan	Keskmine (SD)
Kogu ABR	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
Spontaanne ABR	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
Spontaanne AJBR	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
<i>ABR = aasta peale arvatud veritsussagedus. AJBR = aasta peale arvatud liigesesse veritsussagedus. Aasta peale arvatud veritsussagedus määrati jagades veritsuste arvu jälgimisperioodi pikkusega aastates.</i>				
	Protokollipõhine populatsioon			
	1...3%-line minimaalne toimiv tase (N = 52)		8...12%-line minimaalne toimiv tase (N = 43)	
	Mediaan	Keskmine (SD)	Mediaan	Keskmine (SD)
Kogu ABR	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
Spontaanne ABR	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
Spontaanne AJBR	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)

*ABR = aasta peale arvutatud veritsussagedus. AJBR = aasta peale arvutatud liigesesse veritsussagedus.
Protokollipõhine populatsioon = kõik uuritavad, kes lõpetasid teise 6-kuulise profülaktilise ravi perioodi ja, kellel ei esinenud olulisi kõrvalreaktsioone protokollist, mis mõjutaksid uuringu tulemusi.
Aasta peale arvutatud veritsussagedus määrati jagades veritsus arvu jälgimisperioodi pikkusega aastates.*

ADYNOVI'ga raviti kokku 242 veritsusepisoodi 66-l uuritaval; nendest 1...3%-lise minimaalse toimiva tasemega rühmas esines 155 veritsusepisoodi 40-l uuritaval ja 8...12%-lise minimaalse toimiva tasemega rühmas 87 veritsusepisoodi 26-l uuritaval. Enamik veritsuse juhtusid (86,0%; 208/242) raviti 1 või 2 infusiooniga ja veritsusepisoodi lahenemisel anti ravi hinnanguks suurepärase või hea 84,7%-l (205/242) juhtudest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

ADYNOVI farmakokineetikat hinnati ristuvast uuringus alfaoktokog iga 26 uuritaval (18 täiskasvanut ja 8 noorukit) ning 22 uuritaval (16 täiskasvanut ja 6 noorukit) pärast 6 kuu pikkust ravi ADYNOVI'ga. Plasma VIII faktori aktiivsust hinnati üheetapilise hüübimisanalüüsi ja kromogeense analüüsiga.

Noorukite ja täiskasvanute populatsioonis on ADYNOVI poolväärtusaeg 1,4...1,5 korda pikem rekombinantse täispikkuses inimese VIII hüübimisfaktori (alfaoktokog) poolväärtusajast, määratuna vastavalt üheetapilise hüübimis- ja kromogeense analüüsi alusel. Täheldati ka AUC suurenemist ja kliirensi vähenemist, võrreldes lähtemolekuliga alfaoktokog. Hüübivuse taastumise määr oli ravimpreparaatide korral võrreldav. Farmakokineetiliste parameetrite muutus oli sarnane nii täiskasvanute ja noorukite populatsioonide kui ka üheetapilise ning kromogeense substraatanalüüsi vahel.

Farmakokineetilised omadused lastel

39 alla 18-aastaselt uuritaval (ravikavatsuslik analüüs) arvutatud farmakokineetilised parameetrid on saadaval 14 lapse (2 kuni < 6 eluaastat), 17 vanema lapse (6 kuni < 12 eluaastat) ja 8 nooruki (12 kuni < 18 eluaastat) kohta. Poolväärtusaeg laste populatsioonis oli 1,3 kuni 1,5 korda pikem, kasutades nii üheetapilist hüübimis- kui ka kromogeenset analüüsi. ADYNOVI keskmine kliirens (kehakaalu alusel) oli alla 12-aastastel lastel täiskasvanute omast suurem ja keskmine poolväärtusaeg lühem.

Alla 12-aastastel lastel võib olla vajalik suurem annus, vt lõik 4.2.

Tabel 6. Farmakokineetilised parameetrid kromogeense analüüsi korral (Aritmeetiline keskmine $\pm$ SD)

Farmakokineetilised parameetrid	ADYNOVI Täiskasvanud (18-aastased ja vanemad) N = 18 Annus: 45 $\pm$ 5 RÜ/kg	ADYNOVI Noorukid (12 kuni < 18 aastat) N = 8 Annus: 45 $\pm$ 5 RÜ/kg	ADYNOVI Lapspatsiendid (6 kuni < 12 aastat) N = 17 Annus: 50 $\pm$ 10 RÜ/kg	ADYNOVI Lapspatsiendid (< 6 aastat) N = 14 Annus: 50 $\pm$ 10 RÜ/kg
Ülesehitus	Individuaalne farmakokineetika valimiga ^a		Populatsiooni farmakokineetika juhusliku valimiga ^b	
Lõplik poolväärtusaeg [h]	15,01 $\pm$ 3,89	13,80 $\pm$ 4,01	11,93 $\pm$ 2,58	12,99 $\pm$ 8,75
MRT [h]	19,70 $\pm$ 5,05	17,73 $\pm$ 5,44	17,24 $\pm$ 3,73	18,74 $\pm$ 12,60
CL [ml/(kg·h)] ^d	2,16 $\pm$ 0,75	2,58 $\pm$ 0,84	2,80 $\pm$ 0,67	3,49 $\pm$ 1,21
Hüübivuse taastumise määr [(RÜ/dl)/(RÜ/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-lõpmatus} [RÜ·h/dl]	2589 $\pm$ 848	1900 $\pm$ 841	2259 $\pm$ 514	2190 $\pm$ 1593
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} [RÜ/dl]	145 $\pm$ 29	117 $\pm$ 28	na ^c (130 $\pm$ 24)	na ^c (117 $\pm$ 16)

Lühendid: C_{max}: maksimaalne täheldatud aktiivsus; AUC: kõveraallane pindala; MRT: keskmine residentsusaeg; CL: kliirens; V_{ss}: kehakaaluga kohandatud jaotusruumala stabiilses olekus.

^a Individuaalne farmakokineetika 12 infusioonijärgse proovi alusel.

^b Populatsiooni farmakokineetika mudel 3 infusioonijärgse proovi alusel randomiseeritud proovivõtugraafiku alusel.

^c NA, pole kohaldatav, kuna hüübivuse taastumise määr ja C_{max} lastel määrati kindlaks individuaalse farmakokineetika alusel. Individuaalse farmakokineetika alusel kindlaks määratud hüübivuse taastumise määra ja C_{max} -i tulemused on toodud sulgudes.

^d Kliirensi analüüs ei hõlmanud kliirensiväärtust 12,18 ml/(kg·h) 122 001 patsiendil vanuserühmas 12 kuni < 18 aastat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringus Jaava makaakidega ilmnes keskmise annuse rühmas (350 RÜ/kg) kahel loomal neeru vakuolisatsioon. Vakuolisatsioonid ei paranenud 2 nädala möödudes. Prekliinilises uuringus täheldatud neeru vakuolisatsiooni olulisus inimesele ei ole teada, lokaalse tolerantsuse ja immunogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Mittekliinilised andmed piirduvad 1-kuuse ekspositsiooniga ja ADYNOVI'ga uuringuid noorloomadel ei teostatud. Seega polnud võimalik teha järeldusi PEG-i erinevatesse kudedesse/elunditesse akumulereerumise riskide kohta, mis on olulised lastel ADYNOVI pikaajalise kasutamise seisukohast. Genotoksilisuse, kantserogeensuse, reproduktsioonitoksilisuse ega noorukite toksilisuse uuringuid ADYNOVI'ga pole teostatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber

Mannitool (E421)
Trehaloosdihüdraat
Histidiin
Glutatioon
Naatriumkloriid
Kaltsiumkloriididihüdraat (E509)
Tris(hüdroksümetüül)aminometaan
Polüsorbaat 80 (E433)

Lahusti

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat.

Ravimpreparaati võib enne avamist hoida maksimaalselt 3 kuud toatemperatuuril (kuni 30 °C). 3 kuu pikkuse toatemperatuuril hoidmise perioodi lõpp tuleb märkida ravimpreparaadi karbile. See kuupäev ei tohi kunagi olla hilisem välispakendile märgitud algsest kõlblikkusajast. Ravimpreparaati ei tohi lubatud ajaperioodi lõpus külmkappi tagasi panna, vaid see tuleb ära kasutada või hävitada.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 3 tunni jooksul temperatuuril kuni 30 °C. Kui manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Mitte hoida külmkapis.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.

ADYNOVI seadmega BAXJECT II Hi-Flow: hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

ADYNOVI süsteemis BAXJECT III: hoida hermeetiliselt suletud blisterpakendit välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüübi klaasviaal, mis sisaldab 250 RÜ, 500 RÜ või 1 000 RÜ pulbrit ning on suletud klorobutüülkummist punnkorgiga.

I tüüpi klaasviaal, mis sisaldab 2 ml süstevett ning on suletud klorobutüül- või bromobutüülkummist punnkorgiga.

Ravimpreparaat on saadaval ühes järgmistest konfiguratsioonidest:

- ADYNOVI seadmega BAXJECT II Hi-Flow: iga pakend sisaldab pulbriviaali, lahustiviaali ja manustamiskõlblikuks muutmise seadet (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI süsteemis BAXJECT III: iga pakend sisaldab hermeetiliselt suletud blisterpakendis kasutusvalmis süsteemi BAXJECT III. Pulbriviaal ja lahustiviaal on manustamiskõlblikuks muutmiseks eelnevalt kokku pandud.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

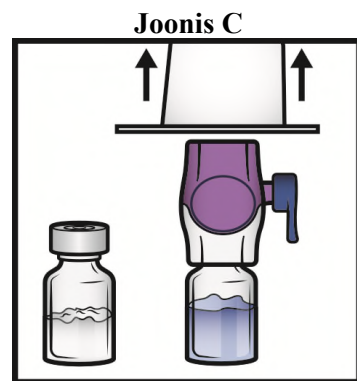
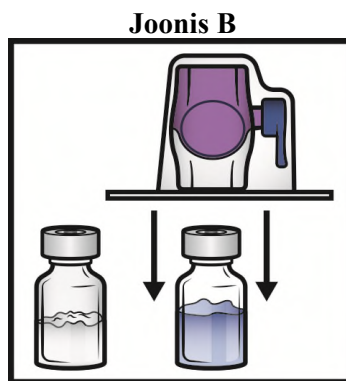
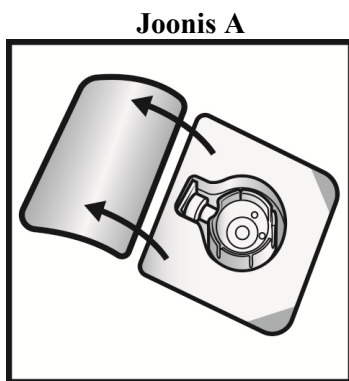
Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaati tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvuse muutuse suhtes. Lahus peab olema selge või kergelt opalestseeruv. Ärge kasutage lahuseid, mis on hägused või mis sisaldavad nähtavaid osakesi.

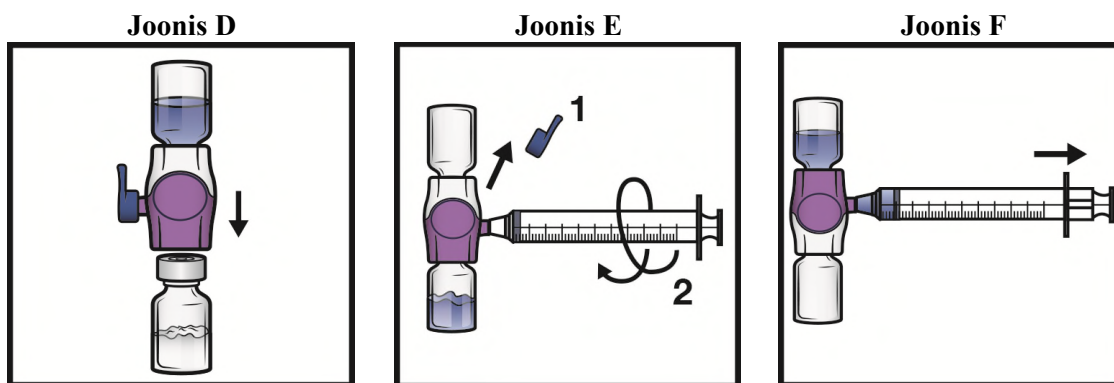
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on lahuse pH 6,7...7,3. Osmolaalsus on ≥ 380 mOsmol/kg.

Ettevalmistamine ja manustamiskõlblikuks muutmine seadmega BAXJECT II Hi-Flow

Kasutage ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks ainult pakendis olevat lahuseviaali ja vastavat seadet.

1. Kasutage manustamiskõlblikuks muutmise ajal aseptilist (puhast ja mikroobivaba) tehnikat ning tasast tööpinda.
2. Enne kasutamist laske pulbri- ja lahustiviaalidel soojeneda toatemperatuurini (15 °C...25 °C).
3. Eemaldage pulbri- ja lahustiviaalidelt plastkorgid.
4. Puhastage kummist punnkorgid alkoholiga immutatud lapiga ja laske korkidel enne kasutamist kuivada.
5. Avage seadme BAXJET II Hi-Flow pakend, eemaldades kate pakendi sisemust puudutamata (joonis A). Ärge võtke seadet pakendist välja.
6. Pöörake pakend ümber ja suruge seda otse alla, et sisestada läbipaistev plastoga täielikult läbi lahustiviaali punnkorgi (joonis B).
7. Hoidke seadme BAXJET II Hi-Flow pakendi äärtest kinni ja tõmmake pakend seadmelt ära (joonis C). Ärge eemaldage seadmelt BAXJECT II Hi-Flow sinist korki. Ärge puudutage paljastunud lillat plastoga.
8. Pöörake süsteem ümber nii, et lahustiviaal oleks ülal. Sisestage lilla plastoga kiiresti täielikult pulbriviaali punnkorki, surudes seda otse alla (joonis D). Vaakum tõmbab lahusti pulbriviaali.
9. Keerutage õrnalt, kuni pulber on täielikult lahustunud. Ärge pange lahust pärast manustamiskõlblikuks muutmist külmkappi.





Manustamine

- Kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust enne manustamist visuaalselt tahkete osakeste ja värvuse muutuse suhtes.
 - Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on läbipaistev ja värvitu.
 - Ärge kasutage lahust, kui täheldate selles tahkeid osakesi või kui selle värvus on muutunud.
- Manustage võimalikult kiiresti, aga mitte hiljem kui 3 tundi pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Manustamise etapid

1. Eemaldage seadmelt BAXJECT II Hi-Flow sinine kork (joonis E). **Ärge tõmmake süstlasse õhku.** Ühendage süstal seadmega BAXJECT II Hi-Flow. Soovitav on kasutada Luer-lukuga süstalt.
2. Pöörake süsteem tagurpidi nii, et pulbriviaal oleks ülal. Sisestage manustamiskõlblikuks muudetud lahus süstlasse, tõmmates kolbi aeglaselt tagasi (joonis F).
3. Ühendage süstal seadmest lahti; kinnitage sobiv nõel ja süstige intravenoosselt. Kui patsiendile tuleb manustada rohkem kui üks viaal ADYNOVI-t, võib ühte süstlasse tõmmata mitme viaali sisu.
Iga ADYNOVI viaali manustamiskõlblikuks muutmiseks lahustiga on vaja eraldi BAXJECT II Hi-Flow seadet.
4. Manustage maksimaalselt 5 minuti jooksul (maksimaalse infusioonikiirusega 10 ml minutis).

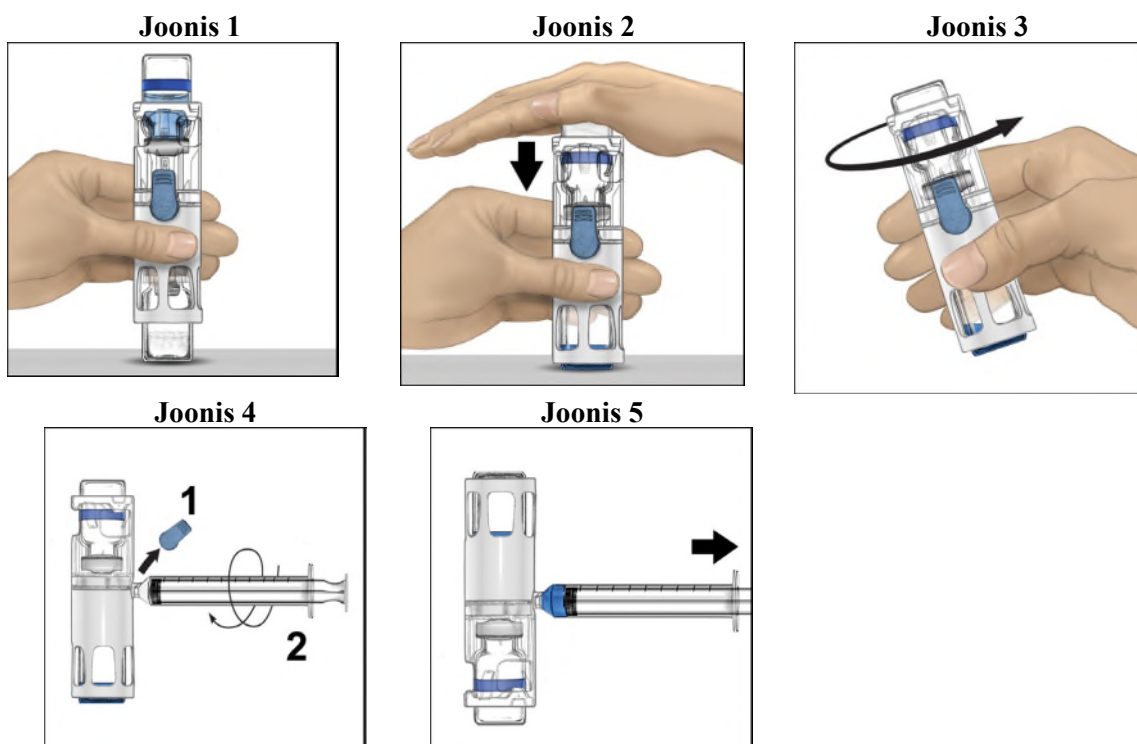
Iga kord pärast ADYNOVI manustamist tuleb kirja panna ravimpreparaadi nimi ja partii number. Pulbriviaaliga on kaasas äratõmmatavad kleebised.

Lahustamine BAXJECT III süsteemiga

Mitte kasutada, kui blister pole täielikult kattega suletud

1. Kui preparaati hoitakse külmkapis, tuleb suletud blister (sisaldab manustamissüsteemiga eelnevalt ühendatud pulbri ja lahusti viaale) külmkapist välja võtta ja oodata, kuni see soojeneb toatemperatuurini (15 °C...25 °C).
2. Peske käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
3. Avage ADYNOVI blisterpakend, eemaldades sellelt kate. Eemaldage BAXJECT III süsteem blistrist.
4. Asetage pulbriviaal tasasele pinnale nii, et lahustiviaal oleks ülal (joonis 1). Lahustiviaalil on sinine triip. Ärge eemaldage sinist korki enne, kui teil seda hiljem teha palutakse.
5. Hoidke ühe käega BAXJECT III süsteemis olevat pulbriviaali ja vajutage teise käega tugevalt lahustiviaalile, kuni süsteem on täielikult kokku vajunud ning lahusti voolab alla pulbriviaali (joonis 2). Ärge kallutage süsteemi enne, kui ülekanne on lõppenud.
6. Veenduge, et lahusti ülekanne oleks lõppenud. Keerutage õrnalt, kuni kogu materjal on lahustunud (joonis 3). Veenduge, et pulber oleks täielikult lahustunud, muidu ei pääse kogu manustamiskõlblikuks muudetud lahus läbi seadme filtri. Toode lahustub kiiresti (tavaliselt

vähem kui 1 minutiga). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist peab lahus olema selge, värvitu ja võõrosakesteta.



Manustamine

- Kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust enne manustamist visuaalselt tahkete osakeste ja värvuse muutuse suhtes.
 - Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on läbipaistev ja värvitu.
 - Ärge kasutage lahust, kui täheldate selles tahkeid osakesi või kui selle värvus on muutunud.
- Manustage võimalikult kiiresti, aga mitte hiljem kui 3 tundi pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Manustamise etapid

1. Eemaldage seadmelt BAXJECT III sinine kork (joonis 4). **Ärge tõmmake süstlasse õhku.** Ühendage süstal seadmega BAXJECT III Hi-Flow. Soovitav on Luer-lukuga süstalt.
2. Pöörake süsteem tagurpidi nii, et pulbrivial oleks ülal. Sisestage manustamiskõlblikuks muudetud lahus süstlasse, tõmmates kolbi aeglaselt tagasi (joonis 5).
3. Ühendage süstal seadmest lahti; kinnitage sobiv nõel ja süstige intravenoosselt. Kui patsiendile tuleb manustada rohkem kui üks vial ravimit ADYNOVI, võib ühte süstlasse tõmmata mitme viali sisu.
4. Manustage maksimaalselt 5 minuti jooksul (maksimaalse infusioonikiirusega 10 ml minutis).

Iga kord pärast ADYNOVI manustamist tuleb kirja panna ravimpreparaadi nimi ja partii number. Blistriga on kaasas äratõmmatavad kleebised.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viin
Austria
medinfoEMEA@takeda.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08. jaanuar 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. november 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloajärgne ohutuse uuring (PASS): aju soonkestapõimikusse ja muudesse kudedesse/elunditesse PEG-i akumulatsioonide potentsiaalsete mõjude uurimiseks peab müügiloa hoidja läbi viima ja esitama müügiloajärgse ohutuse uuringu tulemused vastavalt kokkulepitud protokollile.	Q3/Q4 2030

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND (SEADE BAXJECT II HI-FLOW)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ADYNOVI 250 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti

alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 250 RÜ alfarurioktokog pegooli, pärast manustamiskõlblikuks muutmist 50 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan, polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 pulbriviaal, 1 viaal 5 ml lahustiga, 1 seade BAXJECT II Hi-Flow.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

3 kuu pikkuse toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1247/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADYNOVI 250

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT (SEADE BAXJECT II HI-FLOW)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADYNOVI 250 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber

alfarurioktokog pegool
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

250 RÜ

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (SEADE BAXJECT II HI-FLOW)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 500 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti

alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 500 RÜ alfarurioktokog pegooli, pärast manustamiskõlblikuks muutmist 100 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan, polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 pulbriviaal, 1 viaal 5 ml lahustiga, 1 seade BAXJECT II Hi-Flow.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

3 kuu pikkuse toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1247/007

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADYNOVI 500

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT (SEADE BAXJECT II HI-FLOW)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADYNOVI 500 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber

alfarurioktokog pegool
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 RÜ

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND (SEADE BAXJECT II HI-FLOW)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ADYNOVI 1 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti

alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 1 000 RÜ alfarurioktokog pegooli, pärast manustamiskõlblikuks muutmist 200 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan, polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 pulbriviaal, 1 viaal 5 ml lahustiga, 1 seade BAXJECT II Hi-Flow.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

3 kuu pikkuse toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1247/011

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADYNOVI 1000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT (SEADE BAXJECT II HI-FLOW)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADYNOVI 1 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber

alfarurioktokog pegool
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 000 RÜ

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND (SEADE BAXJECT II HI-FLOW)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ADYNOVI 2 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti

alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 2 000 RÜ alfarurioktokog pegooli, pärast manustamiskõlblikuks muutmist 400 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan, polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 pulbriviaal, 1 viaal 5 ml lahustiga, 1 seade BAXJECT II Hi-Flow.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

3 kuu pikkuse toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1247/013

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADYNOVI 2000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT (SEADE BAXJECT II HI-FLOW)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADYNOVI 2 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber

alfarurioktokog pegool
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 000 RÜ

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND (SEADE BAXJECT II HI-FLOW)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ADYNOVI 3 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti

Alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 3 000 RÜ alfarurioktokog pegooli, pärast manustamiskõlblikuks muutmist 600 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan, polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 pulbriviaal, 1 viaal 5 ml lahustiga, 1 seade BAXJECT II Hi-Flow.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

3 kuu pikkuse toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1247/015

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADYNOVI 3000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT (SEADE BAXJECT II HI-FLOW)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADYNOVI 3 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber

alfarurioktokog pegool
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3 000 RÜ

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

LAHUSTIVIAALI SILT (SEADE BAXJECT II HI-FLOW)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lahusti ADYNOVI jaoks
Süstevesi
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (SÜSTEEM BAXJECT III)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 250 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti

alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 250 RÜ alfarurioktokog pegooli, pärast manustamiskõlblikuks muutmist 50 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan, polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 pulbriviaal ja 1 viaal 5 ml lahustiga, mis on süsteemis BAXJECT III eelnevalt kokku pandud.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

3 kuu pikkuse toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1247/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADYNOVI 250

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDI SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 250 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti
alfarurioktokog pegool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Baxalta Innovations GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud.
Pulbri- ja lahustiviaal, mis on süsteemis BAXJECT III eelnevalt kokku pandud.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KOKKUPANEMISJUHISTEGA SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 250

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Baxalta Innovations GmbH

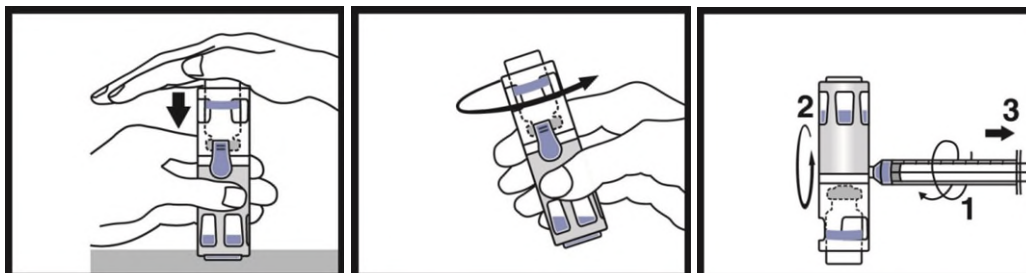
3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADYNOVI 250

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (SÜSTEEM BAXJECT III)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 500 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti

alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 500 RÜ alfarurioktokog pegooli, pärast manustamiskõlblikuks muutmist 100 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan, polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 pulbriviaal ja 1 viaal 5 ml lahustiga, mis on süsteemis BAXJECT III eelnevalt kokku pandud.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

3 kuu pikkuse toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1247/008

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADYNOVI 500

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDI SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 500 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti
alfarurioktokog pegool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Baxalta Innovations GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud.
Pulbri- ja lahustiviaal, mis on süsteemis BAXJECT III eelnevalt kokku pandud.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KOKKUPANEMISJUHISTEGA SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 500

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Baxalta Innovations GmbH

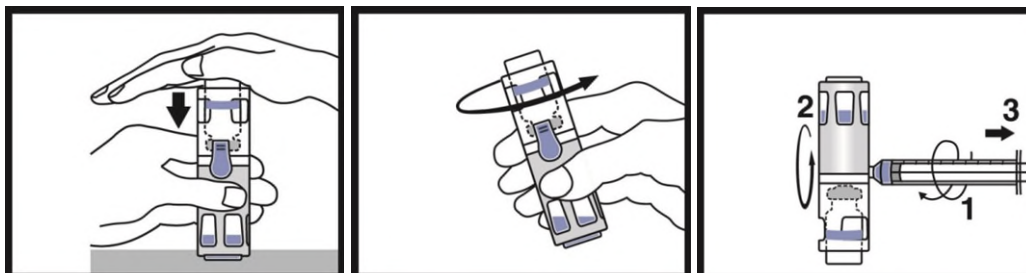
3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADYNOVI 500

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (SÜSTEEM BAXJECT III)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 1 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti

alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 1 000 RÜ alfarurioktokog pegooli, pärast manustamiskõlblikuks muutmist 200 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan, polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 pulbriviaal ja 1 viaal 5 ml lahustiga, mis on süsteemis BAXJECT III eelnevalt kokku pandud.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

3 kuu pikkuse toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1247/012

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADYNOVI 1000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDI SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 1 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti
alfarurioktokog pegool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Baxalta Innovations GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud.
Pulbri- ja lahustiviaal, mis on süsteemis BAXJECT III eelnevalt kokku pandud.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KOKKUPANEMISJUHISTEGA SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 1 000

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Baxalta Innovations GmbH

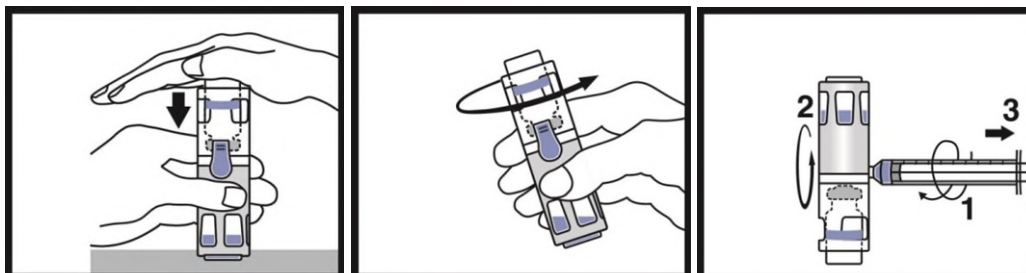
3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADYNOVI 1 000

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (SÜSTEEM BAXJECT III)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 2 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti

alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 2 000 RÜ alfarurioktokog pegooli, pärast manustamiskõlblikuks muutmist 400 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan, polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 pulbriviaal ja 1 viaal 5 ml lahustiga, mis on süsteemis BAXJECT III eelnevalt kokku pandud.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

3 kuu pikkuse toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1247/014

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADYNOVI 2000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDI SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 2 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti
alfarurioktokog pegool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Baxalta Innovations GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud.
Pulbri- ja lahustiviaal, mis on süsteemis BAXJECT III eelnevalt kokku pandud.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KOKKUPANEMISJUHISTEGA SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 2 000

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Baxalta Innovations GmbH

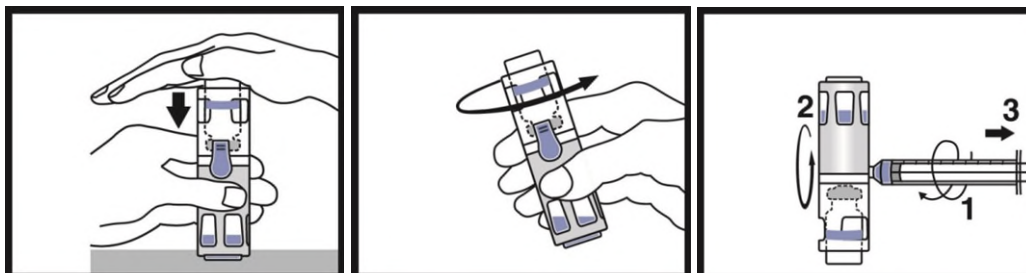
3. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADYNOVI 2 000

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND (SÜSTEEM BAXJECT III)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ADYNOVI 3 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti

Alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 3 000 RÜ alfarurioktokog pegooli, pärast manustamiskõlblikuks muutmist 600 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan, polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 pulbriviaal ja 1 viaal 5 ml lahustiga, mis on süsteemis BAXJECT III enne kokku pandud.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

3 kuu pikkuse toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1247/016

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADYNOVI 3000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDI SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 3 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti
alfarurioktokog pegool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Baxalta Innovations GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud.
Pulbri- ja lahustiviaal, mis on süsteemis BAXJECT III enne kokku pandud.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KOKKUPANEMISJUHISTEGA SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 3 000

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Baxalta Innovations GmbH

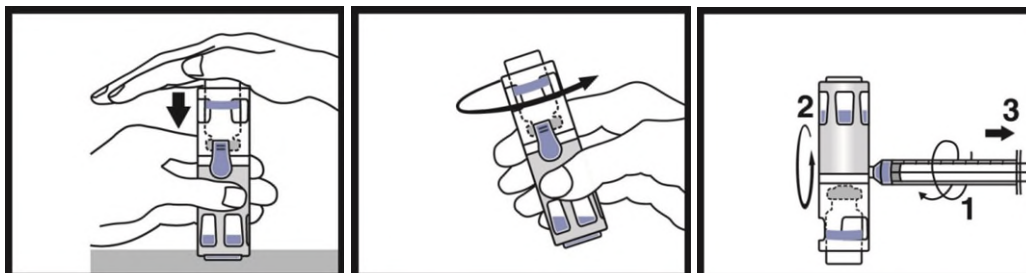
3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADYNOVI 3 000

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

LAHUSTIVIAALI SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lahusti ADYNOVI jaoks
Süstevesi
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (SEADE BAXJECT II HI-FLOW)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 250 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti

alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 250 RÜ alfarurioktokog pegooli, pärast manustamiskõlblikuks muutmist 125 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan, polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 pulbriviaal, 1 viaal 2 ml lahustiga, 1 seade BAXJECT II Hi-Flow.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

3 kuu pikkuse toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1247/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADYNOVI 250

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT (SEADE BAXJECT II HI-FLOW)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADYNOVI 250 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber

alfarurioktokog pegool
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

250 RÜ

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (SEADE BAXJECT II HI-FLOW)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 500 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti

alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 500 RÜ alfarurioktokog pegooli, pärast manustamiskõlblikuks muutmist 250 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan, polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 pulbriviaal, 1 viaal 2 ml lahustiga, 1 seade BAXJECT II Hi-Flow.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

3 kuu pikkuse toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1247/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADYNOVI 500

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT (SEADE BAXJECT II HI-FLOW)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADYNOVI 500 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber

alfarurioktokog pegool
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

500 RÜ

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND (SEADE BAXJECT II HI-FLOW)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ADYNOVI 1 000 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti

alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 1 000 RÜ alfarurioktokog pegooli, pärast manustamiskõlblikuks muutmist 500 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan, polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 pulbriviaal, 1 viaal 2 ml lahustiga, 1 seade BAXJECT II Hi-Flow.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

3 kuu pikkuse toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1247/009

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADYNOVI 1000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT (SEADE BAXJECT II HI-FLOW)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADYNOVI 1 000 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber

alfarurioktokog pegool
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 000 RÜ

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

LAHUSTIVIAALI SILT (SEADE BAXJECT II HI-FLOW)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lahusti ADYNOVI jaoks
Süstevesi
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (SÜSTEEM BAXJECT III)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 250 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti

alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 250 RÜ alfarurioktokog pegooli, pärast manustamiskõlblikuks muutmist 125 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan, polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 pulbriviaal ja 1 viaal 2 ml lahustiga, mis on süsteemis BAXJECT III eelnevalt kokku pandud.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

3 kuu pikkuse toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1247/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADYNOVI 250

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDI SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 250 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti
alfarurioktokog pegool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Baxalta Innovations GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud.
Pulbri- ja lahustiviaal, mis on süsteemis BAXJECT III eelnevalt kokku pandud.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KOKKUPANEMISJUHISTEGA SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 250

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Baxalta Innovations GmbH

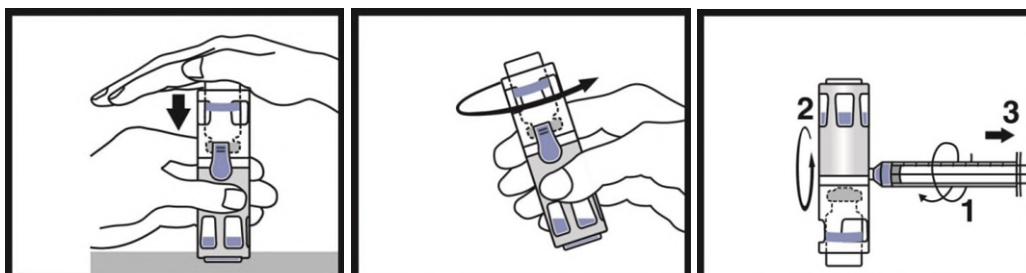
3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADYNOVI 250

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (SÜSTEEM BAXJECT III)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 500 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti

alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 500 RÜ alfarurioktokog pegooli, pärast manustamiskõlblikuks muutmist 250 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan, polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 pulbriviaal ja 1 viaal 2 ml lahustiga, mis on süsteemis BAXJECT III eelnevalt kokku pandud.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

3 kuu pikkuse toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1247/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADYNOVI 500

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDI SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 500 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti
alfarurioktokog pegool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Baxalta Innovations GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud.
Pulbri- ja lahustiviaal, mis on süsteemis BAXJECT III eelnevalt kokku pandud.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KOKKUPANEMISJUHISTEGA SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 500

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Baxalta Innovations GmbH

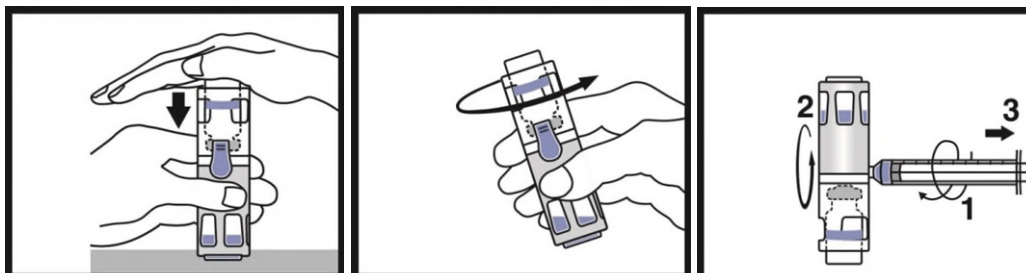
3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADYNOVI 500

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (SÜSTEEM BAXJECT III)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 1 000 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti

alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal: 1 000 RÜ alfarurioktokog pegooli, pärast manustamiskõlblikuks muutmist 500 RÜ/ml.

3. ABIAINED

Abiained: mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan, polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 pulbriviaal ja 1 viaal 2 ml lahustiga, mis on süsteemis BAXJECT III eelnevalt kokku pandud.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

3 kuu pikkuse toatemperatuuril säilitamise lõppkuupäev:

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viin
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1247/010

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ADYNOVI 1000

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDI SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 1 000 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti
alfarurioktokog pegool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Baxalta Innovations GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Kasutage ravimit 3 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Mitte kasutada, kui pakend on avatud või kahjustatud.
Pulbri- ja lahustiviaal, mis on süsteemis BAXJECT III eelnevalt kokku pandud.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KOKKUPANEMISJUHISTEGA SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADYNOVI 1 000

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Baxalta Innovations GmbH

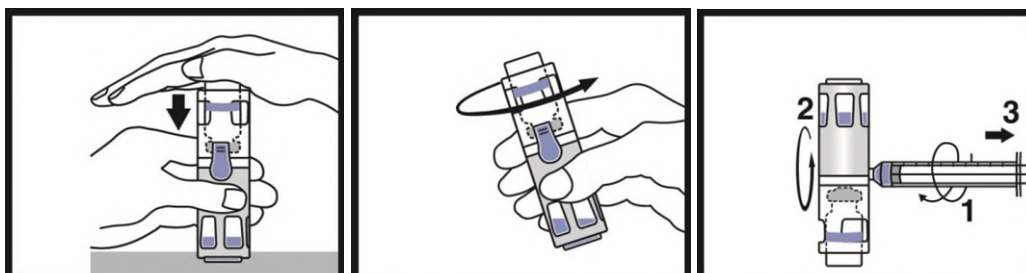
3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAALI SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADYNOVI 1 000

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

LAHUSTIVIAALI SILT (SÜSTEEM BAXJECT III)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lahusti ADYNOVI jaoks
Süstevesi
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ADYNOVI 250 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti
ADYNOVI 500 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti
ADYNOVI 1 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti
ADYNOVI 2 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti
ADYNOVI 3 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti

alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ADYNOVI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ADYNOVI kasutamist
3. Kuidas ADYNOVI kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ADYNOVI säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ADYNOVI ja milleks seda kasutatakse

ADYNOVI sisaldab toimeainet alfarurioktokog pegooli, mis on pegüleeritud inimese VIII hüübimisfaktor. Inimese VIII hüübimisfaktorit on toime kestuse pikendamiseks modifitseeritud. VIII faktor on vajalik vere hüübimiseks ja veritsuste peatamiseks. A-hemofiiliaga (VIII faktori kaasasündinud puudulikkusega) patsientidel seda faktorit ei ole või see ei toimi õigesti.

Ravimit ADYNOVI kasutatakse veritsuste raviks ja ennetamiseks A-hemofiiliat (VIII faktori puudulikkusest tingitud pärilikku veritsushaigust) põdevatel patsientidel alates 12 aasta vanusest.

2. Mida on vaja teada enne ADYNOVI kasutamist

ADYNOVI ei tohi kasutada

- kui olete alfarurioktokog pegooli, alfaoktokogi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete hiirelt või hamstrilt pärit valkude suhtes allergiline.

Kui te pole selles kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Oluline on registreerida oma ADYNOVI partii number. Iga kord, kui saate uue ADYNOVI pakendi, märkige üles kuupäev ja partii number (mis on pakendil pärast {partii numbri lühendit}) ja hoidke seda teavet turvalises kohas.

Enne ADYNOVI kasutamist pidage nõu oma arstiga.

On harvaesinev oht, et teil tekib ADYNOVI suhtes anafülaktiline reaktsioon (raske äkiline allergiline reaktsioon). Peaksite olema teadlik allergiliste reaktsioonide varajastest sümptomitest, nagu lööve, nõgestõbi, kublad, üldine sügelus, huulte ja keele turse, hingamisraskused, kähisev hingamine, pitsitustunne rinnus, üldine halb enesetunne ja peapööritus. Need võivad olla anafülaktilise šoki varased sümptomid; täiendavad sümptomid võivad muu hulgas olla äärmiselt tugev peapööritus, teadvuse kadu ja äärmiselt tugevad hingamisraskused.

Kui ilmneb mõni nendest sümptomitest, katkestage otsekohe süstimine ja võtke ühendust oma arstiga. Rasked sümptomid, nagu hingamisraskus ja (peaaegu) minestamine, vajavad kiiret erakorralist ravi.

Kui põete südamehaigust, teavitage sellest oma arsti, kuna on suurem risk vere hüübimisega (koagulatsiooniga) seotud tüsistuste tekkeks.

Patsiendid, kellel tekivad VIII faktori inhibiitorid

Inhibiitorite (antikehade) teke on teadaolev tüsistus, mis võib tekkida ravi ajal kõigi VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega. Need inhibiitorid, eriti kui nende tase on kõrge, takistavad ravimi õiget toimimist ja teid või teie last jälgitakse nende inhibiitorite tekke suhtes hoolikalt. Kui ADYNOVI raviga ei ole teie või teie lapse veritsus kontrolli all, teavitage sellest kohe oma arsti.

Kateetriga seotud tüsistused

Kui on tarvis kasutada kesket veenile juurdepääsu seadet, tuleb arvestada sellega seotud tüsistuste, sh lokaalsete infektsioonide, bakterite veres esinemise ja kateetri paigalduskoha tromboosi riski.

Lapsed ja noorukid

Ravimit ADYNOVI võib kasutada ainult noorukitel ja täiskasvanutel (alates 12. eluaastast). Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad ka noorukitele.

Muud ravimid ja ADYNOVI

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Naistel esineb A-hemofiilia ainult harva. Seetõttu ei ole andmed ADYNOVI raseduse ja imetamise ajal kasutamise kohta kättesaadavad.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ADYNOVI ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

ADYNOVI sisaldab naatriumi

ADYNOVI sisaldab vähem kui 12,42 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 0,62%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Sõltuvalt teie kehakaalust ja ADYNOVI annusest võite saada mitu viaali. Seda tuleb arvesse võtta, kui olete madala soolasisaldusega dieedil.

3. Kuidas ADYNOVI kasutada

Ravi ADYNOVI'ga alustatakse A-hemofiiliat põdevatel patsientidel kogenud arsti juhendamisel.

Arst arvutab ADYNOVI annuse sõltuvalt teie seisundist ja kehakaalust ning sellest, kas seda kasutatakse veritsuse ennetamiseks või raviks. Manustamise sagedus ja kestus sõltuvad sellest, kui hästi ADYNOVI teie jaoks toimib. Tavaliselt on asendusravi ADYNOVI'ga eluaegne.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Veritsuse ennetamine

ADYNOVI tavaline annus on 40...50 RÜ kg kehakaalu kohta, manustatuna 2 korda nädalas.

Veritsuse ravi

ADYNOVI annus arvutatakse vastavalt teie kehakaalule ja soovitatavale VIII faktori sisaldusele. VIII faktori sihtsisaldus sõltub veritsuse raskusastmest ja asukohast.

Kui teile tundub, et ADYNOVI toime pole piisav, pidage nõu oma arstiga.

Arst tellib sobivad laboratoorsed analüüsid, et veenduda, et teie VIII faktori sisaldus on piisav. See on eriti oluline, kui teil on plaanis tõsine operatsioon.

Kasutamine lastel ja noorukitel

ADYNOVI võib kasutada ainult noorukitel ja täiskasvanutel (alates 12. eluaastast). Ka noorukitel arvutatakse annus kehakaalu kohta ja annus on sama, mis täiskasvanutel.

Kuidas ADYNOVI manustatakse

ADYNOVI süstitakse tavaliselt veeni (intravenoosselt) ja seda teeb teie arst või meditsiiniõde. Teie või keegi teine võib samuti ADYNOVI süstida, kuid ainult pärast vastava koolituse läbimist. Ravimi enesele ise manustamise üksikasjalikud juhised on toodud selle pakendi infolehe lõpus.

Kui te kasutate ADYNOVI rohkem, kui ette nähtud

Kasutage ADYNOVI alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. Kui süstite ADYNOVI soovitatust suuremas koguses, võtke võimalikult kiiresti ühendust oma arstiga.

Kui te unustate ADYNOVI kasutada

Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral saamata. Tehke järgmine süst plaanitud ajal ja jätkake ravi arsti juhiste järgi.

Kui te lõpetate ADYNOVI kasutamise

Ärge lõpetage ADYNOVI kasutamist arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Raskete ja ootamatute allergiliste reaktsioonide (anafülaksia) ilmnemisel tuleb süstimine **kohe katkestada**. Peate **otsekohe oma arstiga ühendust võtma**, kui teil tekib mõni järgmistest varajastest allergilise reaktsiooni sümptomitest:

- lööve, nõgestõbi, kublad, üldine sügelus;
- huulte ja keele turse;
- hingamisraskused, kähisev hingamine, pitsitustunne rinnus;
- üldine halb enesetunne;
- peapööritus ja teadvuse kadu.

Rasked sümptomid, nagu hingamisraskus ja (peaaegu) minestamine, vajavad kiiret erakorralist ravi.

Patsientidel, keda on varem ravitud VIII hüübimisfaktoriga (ravikuuri kestus kauem kui 150 ravipäeva), võivad harva (vähem kui ühel patsiendil 100st) tekkida inhibeerivad antikehad (vt lõik 2). Kui see juhtub, võib teie ravimi toime lõppeda ja võib tekkida püsiv veritsus. Sel juhul peate kohe konsulteerima oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)
Peavalu

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)
Iiveldus
Kõhulahtisus
Lööve
Pearinglus
Nõgestõbi

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)
Õhetus, allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)
VIII faktori inhibiitorid (patsientidel, keda on varem ravitud VIII faktoriga (rohkem kui 150 ravipäeva vältel))
Teatud tüüpi valgete vereliblede arvu suurenemine
Infusiooni reaktsioon
Silmade punetus
Ravimist tingitud nahareaktsioon

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Potentsiaalselt eluohtlikud reaktsioonid (anafülaksia)

Lisakõrvaltoimed lastel

Eeldatav kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja tõsidus on lastel sama kui täiskasvanutelgi.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ADYNOVI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Kõlblikkusaja jooksul võib pulbriviaali hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) ühe perioodina maksimaalselt 3 kuud. Sel juhul aegub ravim 3 kuu pikkuse perioodi lõpus või ravimpreparaadi viaalile trükitud kõlblikkusajal, sõltuvalt sellest, kumb kuupäev enne kätte jõuab. Märkige 3 kuu pikkuse toatemperatuuril hoidmise perioodi lõpp välisele karbile. Ravimpreparaati ei tohi pärast toatemperatuuril hoidmist külmkapis hoida. Ärge pange lahust pärast ettevalmistamist külmkappi.

Kasutage ravimpreparaati 3 tunni jooksul pärast pulbri täielikku lahustumist.

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks. Hävitage kogu kasutamata lahus nõuetekohaselt.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ADYNOVI sisaldab

- Toimeaine on alfarurioktokog pegool (pegüleeritud inimese VIII hüübimisfaktor, mis on valmistatud rekombinantse DNA tehnoloogia abil). Iga pulbriviaal sisaldab nominaalselt 250, 500, 1 000, 2 000 või 3 000 RÜ alfarurioktokog pegooli.
- Lahustiviaal sisaldab 5 ml süstevett.
- Teised koostisosad on mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriidihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan ja polüsorbaat 80. Vt lõik 2, „ADYNOVI sisaldab naatriumi“.

Kuidas ADYNOVI välja näeb ja pakendi sisu

ADYNOVI on saadaval süstelahuse pulbri ja lahusti (süstelahuse pulbri) kujul. Pulber on valge või valkjas sõmer pulber. Lahusti on selge ja värvitu lahus. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on lahus selge, värvitu ja võõrosakesteta.

Iga pakend sisaldab pulbriviaali, lahustiviaali ja manustamiskõlblikuks muutmise seadet (BAXJECT II Hi-Flow).

Müügiloa hoidja

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viin
Austria

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

Vistor hf.
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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Ettevalmistamise ja manustamise juhend

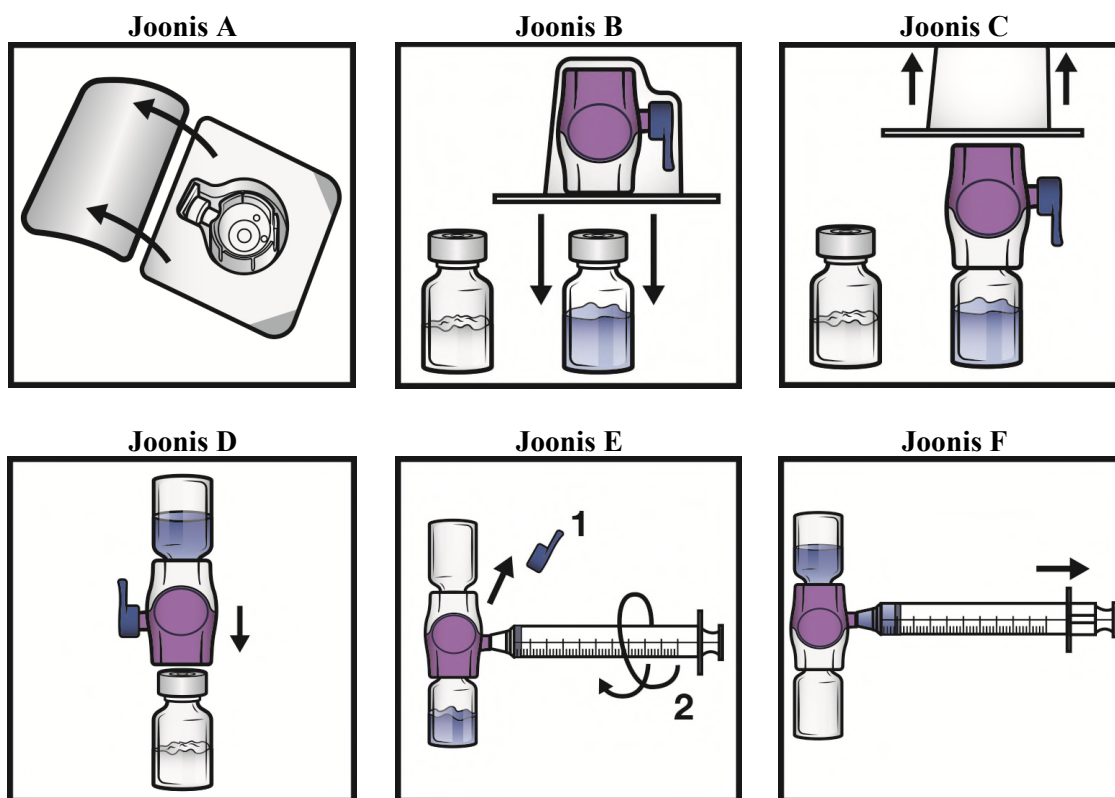
Kasutage lahuse ettevalmistamiseks ainult lahustit ja manustamiskõlblikuks muutmise seadet, mis on kaasas iga ADYNOVI pakendiga. Pulbrit ei tohi segada teiste ravimpreparaatide ega lahustitega ega kasutada teiste manustamiskõlblikuks muutmise seadmetega.

Iga kord pärast ADYNOVI manustamist tuleb kirja panna ravimpreparaadi nimi ja partii number. Pulbriviaaliga on kaasas äratõmmatavad kleebised.

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised

- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etikettidel ja karbil.
 - Ärge kasutage seadet BAXJECT II Hi-Flow, kui selle steriilne kinnitussüsteem või pakend on kahjustatud või kulunud.
1. Kasutage manustamiskõlblikuks muutmise protseduuri ajal aseptilist (puhast ja mikroobivaba) tehnikat ning tasast tööpinda.
 2. Enne kasutamist laske pulbri- ja lahustiviaalidel soojeneda toatemperatuurini (15 °C...25 °C).
 3. Eemaldage pulbri- ja lahustiviaalidelt plastkorgid.
 4. Puhastage kummist punnkorgid alkoholiga immutatud lapiga ja laske korkidel enne kasutamist kuivada.
 5. Avage seadme BAXJET II Hi-Flow pakend, eemaldades kate pakendi sisemust puudutamata (joonis A). Ärge võtke seadet pakendist välja.
 6. Pöörake pakend ümber ning suruge seda otse alla, et sisestada läbipaistev plastoga täielikult läbi lahustiviaali punnkorgi (joonis B).
 7. Hoidke seadme BAXJET II Hi-Flow pakendi äärtest kinni ja tõmmake pakend seadmelt ära (joonis C). Ärge eemaldage seadmelt BAXJECT II Hi-Flow sinist korki. Ärge puudutage paljastunud lillat plastoga.
 8. Pöörake süsteem ümber nii, et lahustiviaal oleks ülal. Sisestage lilla plastoga kiiresti täielikult pulbriviaali punnkorki, surudes seda otse alla (joonis D). Vaakum tõmbab lahusti pulbri viaali.

9. Keerutage õrnalt, kuni pulber on täielikult lahustunud. Ärge pange lahust pärast manustamiskõlblikuks muutmist külmkappi.



Süstimise juhised

Tähtis märkus:

- Kontrollige valmistatud lahust enne manustamist tahkete osakeste ja värvuse muutuste suhtes (lahus peab olema läbipaistev, värvitu ja võõrosakesteta). Ärge kasutage ravimit ADYNOVI, kui lahus pole täiesti läbipaistev või täielikult lahustunud.
- Eemaldage seadmelt BAXJECT II Hi-Flow sinine kork (joonis E). **Ärge tõmmake süstlasse õhku.** Ühendage süstal seadmega BAXJECT II Hi-Flow. Soovitav on kasutada Luer-lukuga süstalt.
 - Pöörake süsteem tagurpidi nii, et pulbrivial oleks ülal). Sisestage manustamiskõlblikuks muudetud lahus süstlasse, tõmmates kolbi aeglaselt tagasi (joonis F).
 - Ühendage süstal seadmest lahti; kinnitage sobiv nõel ja süstige intravenoosselt. Kui patsiendile tuleb manustada rohkem kui üks vial ravimit ADYNOVI, võib ühte süstlasse tõmmata mitme viali sisu.
Iga ADYNOVI viali manustamiskõlblikuks muutmiseks lahustiga on vaja eraldi BAXJECT II Hi-Flow seadet.
 - Manustage maksimaalselt 5 minuti jooksul (maksimaalse infusioonikiirusega 10 ml minutis).
 - Hävitage kogu kasutamata lahus nõuetekohaselt.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Vajaduspõhine ravi

Järgmiste hemorraagiajuhtude korral ei tohi VIII faktori aktiivsus jääda vastaval perioodil alla antud plasma aktiivsuse taseme (% tavalisest või RÜ/dl). Järgmist tabelit võib kasutada annustamisjuhiseks verejooksujuhtude ja kirurgilise operatsiooni korral.

Tabel 1. Verejooksu juhtude ja kirurgilise operatsiooni korral annuse määramise juhend

Hemorraagia aste / kirurgilise protseduuri tüüp	VIII faktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Annuste sagedus (tunnid) / ravi kestus (päevad)
Hemorraagia Varajane hemartroos, lihasesisene verejooks või suuõõne verejooks	20 ... 40	Korrake süste iga 12...24 tunni tagant. Vähemalt 1 päev, kuni verejooks, millele viitab valu, on taandunud, või kuni paranemiseni.
Ulatuslikum hemartroos, lihasesisene verejooks või hematoom	30 ... 60	Korrake süste iga 12...24 tunni tagant 3...4 päeva jooksul või kauem, kuni valu ja äge vigastus on taandunud.
Eluohtlikud hemorraagiad.	60 ... 100	Korrake süste iga 8...24 tunni tagant, kuni oht on taandunud.
Kirurgiline operatsioon <i>Väiksem</i> Muu hulgas hamba eemaldamine. <i>Suurem</i>	30 ... 60 80 ... 100 (enne ja pärast operatsiooni)	Iga 24 tunni tagant vähemalt 1 päev, kuni saavutatakse paranemine. Korrake süste iga 8...24 tunni tagant, kuni haav on piisavalt paranenud, ning seejärel jätkake ravi veel vähemalt 7 päeva, et hoida VIII faktori aktiivsus vahemikus 30...60% (RÜ/dl).

Profülaktika

Pikaajalise profülaktika soovituslik annus on 40...50 RÜ ADYNOVI kehakaalu kilogrammi kohta kaks korda nädalas 3...4-päevaste intervallidega. Annuste ja manustamisintervallide reguleerimist võib kaaluda saavutatud VIII faktori taseme ning individuaalse verejooksule kalduvuse alusel.

Lapsed

Vajaduspõhise ravi annused lastel (2...18-aastased) on samad, mis täiskasvanud patsientidel. Profülaktiline ravi 12- kuni < 18-aastastel patsientidel on sama nagu täiskasvanud patsientidel. Ravimi ADYNOVI pikaajaline ohutus alla 12-aastastel patsientidel ei ole veel kindlaks tehtud. Annuste ja manustamisintervallide reguleerimist võib kaaluda saavutatud VIII faktori taseme ning individuaalse verejooksule kalduvuse alusel.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ADYNOVI 250 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti
ADYNOVI 500 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti
ADYNOVI 1 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti
ADYNOVI 2 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti
ADYNOVI 3 000 RÜ / 5 ml süstelahuse pulber ja lahusti

Alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ADYNOVI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ADYNOVI kasutamist
3. Kuidas ADYNOVI kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ADYNOVI säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ADYNOVI ja milleks seda kasutatakse

ADYNOVI sisaldab toimeainet alfarurioktokog pegool, mis on pegüleeritud inimese VIII hüübimisfaktor. Inimese VIII hüübimisfaktorit on toime kestuse pikendamiseks modifitseeritud. VIII faktor on vajalik vere hüübimiseks ja veritsuste peatamiseks. A-hemofiiliaga (faktori VIII kaasasündinud puudulikkusega) patsientidel seda faktorit ei ole või see ei toimi õigesti.

Ravimit ADYNOVI kasutatakse veritsuse raviks ja ennetamiseks A-hemofiiliat (VIII hüübimisfaktori puudulikkusest tingitud pärilik veritsushaigus) põdevatel patsientidel alates 12 aasta vanusest.

2. Mida on vaja teada enne ADYNOVI kasutamist

ADYNOVI ei tohi kasutada

- kui olete alfarurioktokog pegooli, alfaoktokogi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete hiirelt või hamstrilt pärit valkude suhtes allergiline.

Kui te pole selles kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Oluline on registreerida oma ADYNOVI partii number. Iga kord, kui saate uue ADYNOVI paketi, märkige üles kuupäev ja partii number (mis on pakendil pärast {partii numbri lühendit}) ja hoidke seda teavet turvalises kohas.

Enne ADYNOVI kasutamist pidage nõu oma arstiga.

On harvaesinev oht, et teil tekib ADYNOVI suhtes anafülaktiline reaktsioon (raske äkiline allergiline reaktsioon). Peaksite olema teadlik allergiliste reaktsioonide varajastest sümptomitest, nagu lööve, nõgestõbi, kublad, üldine sügelus, huulte ja keele turse, hingamisraskused, kähisev hingamine, pitsitustunne rinnus, üldine halb enesetunne ja peapööritus. Need võivad olla anafülaktilise šoki varased sümptomid; täiendavad sümptomid võivad muu hulgas olla äärmiselt tugev peapööritus, teadvuse kadu ja äärmiselt tugevad hingamisraskused.

Kui ilmneb mõni nendest sümptomitest, katkestage otsekohe süstimine ja võtke ühendust oma arstiga. Rasked sümptomid, nagu hingamisraskus ja (peaaegu) minestamine, vajavad kiiret erakorralist ravi.

Kui põete südamehaigust, teavitage sellest oma arsti, kuna on suurem risk vere hüübimisega (koagulatsiooniga) seotud tüsistuste tekkeks.

Patsiendid, kellel tekivad VIII faktori inhibiitorid

Inhibiitorite (antikehade) teke on teadaolev tüsistus, mis võib tekkida ravi ajal kõigi VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega. Need inhibiitorid, eriti kui nende tase on kõrge, takistavad ravimi õiget toimimist ja teid või teie last jälgitakse nende inhibiitorite tekke suhtes hoolikalt. Kui ADYNOVI raviga ei ole teie või teie lapse veritsus kontrolli all, teavitage sellest kohe oma arsti.

Kateetriga seotud tüsistused

Kui on tarvis kasutada kesket veenile juurdepääsu seadet, tuleb arvestada sellega seotud tüsistuste, sh lokaalsete infektsioonide, bakterite veres esinemise ja kateetri paigalduskoha tromboosi riski.

Lapsed ja noorukid

Ravimit ADYNOVI võib kasutada ainult noorukitel (alates 12. eluaastast). Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad ka noorukitele.

Muud ravimid ja ADYNOVI

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Naistel esineb A-hemofiilia ainult harva. Seetõttu ei ole andmed ADYNOVI raseduse ja imetamise ajal kasutamise kohta kättesaadavad.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ADYNOVI ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

ADYNOVI sisaldab naatriumi

ADYNOVI sisaldab vähem kui 12,42 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 0,62%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Sõltuvalt teie kehakaalust ja ADYNOVI annusest võite saada mitu viaali. Seda tuleks arvesse võtta, kui olete madala soolasisaldusega dieedil.

3. Kuidas ADYNOVI kasutada

Ravi ADYNOVI'ga alustatakse A-hemofiiliat põdevatel patsientidel kogenud arsti juhendamisel.

Arst arvutab ADYNOVI annuse sõltuvalt teie seisundist ja kehakaalust ning sellest, kas seda kasutatakse veritsuse ennetamiseks või raviks. Manustamise sagedus ja kestus sõltuvad sellest, kui hästi ADYNOVI teie jaoks toimib. Tavaliselt on asendusravi ADYNOVI'ga eluaegne.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Veritsuse ennetamine

ADYNOVI tavaline annus on 40...50 RÜ kg kehakaalu kohta, manustatuna 2 korda nädalas.

Veritsuse ravi

ADYNOVI annus arvutatakse vastavalt teie kehakaalule ja soovitatavale VIII faktori sisaldusele. VIII faktori sihtsisaldus sõltub veritsuse raskusastmest ja asukohast.

Kui teile tundub, et ADYNOVI toime pole piisav, pidage nõu oma arstiga.

Arst tellib sobivad laboratoorsed analüüsid, et veenduda, et teie VIII faktori sisaldus on piisav. See on eriti oluline, kui teil on plaanis tõsine operatsioon.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Ravimit ADYNOVI võib kasutada ainult noorukitel (alates 12 aasta vanusest). Ka noorukitel arvutatakse annus kehakaalu kohta ja annus on sama, mis täiskasvanutel.

Kuidas ADYNOVI manustatakse

Ravimit ADYNOVI süstitakse tavaliselt veeni (intravenoosselt) ja seda teeb teie arst või meditsiiniõde. Teie või keegi teine võib samuti ravimit ADYNOVI süstida, kuid ainult pärast vastava koolituse läbimist. Ravimi enesele ise manustamise üksikasjalikud juhised on toodud selle pakendi infolehe lõpus.

Kui te kasutate ADYNOVI rohkem, kui ette nähtud

Kasutage ADYNOVI alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. Kui süstite ravimit ADYNOVI soovitatust suuremas koguses, võtke võimalikult kiiresti ühendust oma arstiga.

Kui te unustate ADYNOVI kasutada

Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral saamata. Tehke järgmine süst plaanitud ajal ja jätkake ravi arsti juhiste järgi.

Kui te lõpetate ADYNOVI kasutamise

Ärge lõpetage ADYNOVI kasutamist arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Raskete ja ootamatute allergiliste reaktsioonide (anafülaksia) ilmnemisel tuleb süstimine **kohe katkestada**. Peate **otsekohe oma arstiga ühendust võtma**, kui teil tekib mõni järgmistest varajastest allergilise reaktsiooni sümptomitest:

- lööve, nõgestõbi, kublad, üldine sügelus;
- huulte ja keele turse;
- hingamisraskused, kähisev hingamine, pitsitustunne rinnus;
- üldine halb enesetunne;
- peapööritus ja teadvuse kadu.

Rasked sümptomid, nagu hingamisraskus ja (peaaegu) minestamine, vajavad kiiret erakorralist ravi.

Patsientidel, keda on varem ravitud VIII hüübimisfaktoriga (ravikuuri kestus kauem kui 150 ravipäeva), võivad harva (vähem kui ühel patsiendil 100st) tekkida inhibeerivad antikehad (vt lõik 2). Kui see juhtub, võib teie ravimi toime lõppeda ja võib tekkida püsiv veritsus. Sel juhul peate kohe konsulteerima oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)
Peavalu

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)
Iiveldus
Kõhulahtisus
Lööve
Pearinglus
Nõgestõbi

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)
Õhetus, allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)
VIII faktori inhibiitorid (patsientidel, keda on varem ravitud VIII faktoriga (rohkem kui 150 ravipäeva vältel))
Teatud tüüpi valgete vereliblede arvu suurenemine
Infusiooni reaktsioon
Silmade punetus
Ravimist tingitud nahareaktsioon

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Potentsiaalselt eluohtlikud reaktsioonid (anafülaksia)

Lisakõrvaltoimed lastel

Eeldatav kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja tõsidus on lastel sama kui täiskasvanutelgi.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ADYNOVI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida blistrit välispakendis valguse eest kaitstult.

Kõlblikkusaja jooksul võib pulbriviaali hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) ühe perioodina maksimaalselt 3 kuud. Sel juhul aegub ravim 3 kuu pikkuse perioodi lõpus või ravimpreparaadi viaalile trükitud kõlblikkusajal, sõltuvalt sellest, kumb kuupäev enne kätte jõuab. Märkige 3 kuu pikkuse toatemperatuuril hoidmise perioodi lõpp välisele karbile. Ravimpreparaati ei tohi pärast toatemperatuuril hoidmist külmkapis hoida. Ärge pange lahust pärast ettevalmistamist külmkappi.

Kasutage ravimpreparaati 3 tunni jooksul pärast pulbri täielikku lahustumist.

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks. Hävitage kogu kasutamata lahus nõuetekohaselt.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ADYNOVI sisaldab

- Toimeaine on alfarurioktokog pegool (pegüleeritud inimese VIII hüübimisfaktor, mis on valmistatud rekombinantse DNA tehnoloogia abil). Iga pulbriviaal sisaldab nominaalselt 250, 500, 1 000, 2 000 või 3 000 RÜ alfarurioktokog pegooli.
- Lahustiviaal sisaldab 5 ml süstevett.
- Teised koostisosad on mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan ja polüsorbaat 80. Vt lõik 2, „ADYNOVI sisaldab naatriumi“.

Kuidas ADYNOVI välja näeb ja pakendi sisu

ADYNOVI on saadaval süstelahuse pulbri ja lahusti kujul (süstelahuse pulber). Pulber on valge või valkjas sõmer pulber. Lahusti on selge ja värvitu lahus. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on lahus selge, värvitu ja võõrosakesteta.

Müügiloo hoidja

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viin
Austria

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

Vistor hf.
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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Ettevalmistamise ja manustamise juhend

Ravimit ADYNOVI ei tohi segada teiste ravimpreparaatide ega lahustitega.

Iga kord pärast ravimi ADYNOVI manustamist tuleb kirja panna ravimpreparaadi nimi ja partii number. Blistriga on kaasas äratõmmatavad kleebised.

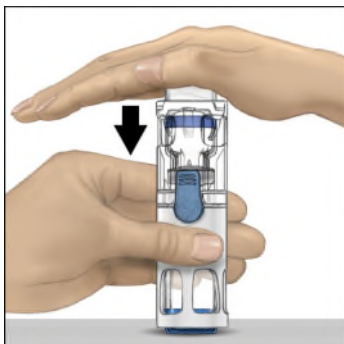
Manustamiskõlblikuks muutmise juhised

- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etikettidel ja karbil.
 - Mitte kasutada, kui blister pole kattega täielikult suletud.
 - Ärge pange lahust pärast valmistamist külmkappi.
1. Kui preparaati hoitakse külmkapis, tuleb suletud blister (sisaldab manustamissüsteemiga eelnevalt ühendatud pulbri ja lahusti viaale) külmkapist välja võtta ja oodata, kuni see soojeneb toatemperatuurini (15 °C...25 °C).
 2. Peske käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
 3. Avage ADYNOVI blisterpakend, eemaldades sellelt kaas. Eemaldage BAXJECT III süsteem blistrist.
 4. Asetage pulbriviaal tasasele pinnale nii, et lahustiviaal oleks ülal (joonis 1). Lahustiviaalil on sinine triip. Ärge eemaldage sinist korki enne, kui teil seda hiljem teha palutakse.
 5. Hoidke ühe käega BAXJECT III süsteemis olevat pulbriviaali ja vajutage teise käega tugevalt lahustiviaalile, kuni süsteem on täielikult kokku vajunud ning lahusti voolab alla pulbriviaali (joonis 2). Ärge kallutage süsteemi enne, kui ülekanne on lõppenud.
 6. Veenduge, et lahusti ülekanne oleks lõppenud. Keerutage õrnalt, kuni kogu materjal on lahustunud (joonis 3). Veenduge, et pulber oleks täielikult lahustunud, muidu ei pääse kogu manustamiskõlblikuks muudetud lahus läbi seadme filtri. Toode lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minutiga). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist peab lahus olema selge, värvitu ja võõrosakesteta.

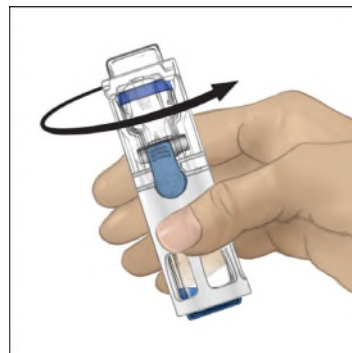
Joonis 1:



Joonis 2:



Joonis 3:



Joonis 4:

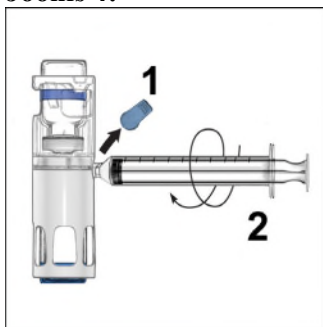
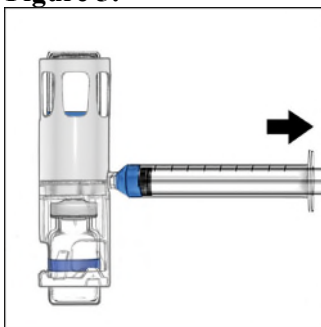


Figure 5:



Süstamise juhised

Manustamisel tuleb järgida aseptilist (puhast ja mikroobivaba) tehnikat.

Tähtis märkus:

- Kontrollige valmistatud lahust enne manustamist tahkete osakeste ja värvuse muutuste suhtes (lahus peab olema läbipaistev, värvitu ja võõrosakesteta). Ärge kasutage lahust, kui see pole täiesti läbipaistev või täielikult lahustunud.
1. Eemaldage seadmelt BAXJECT III sinine kork (joonis 4). **Ärge tõmmake süstlasse õhku.** Ühendage süstal seadmega BAXJECT III. Soovitav on kasutada Luer-lukuga süstalt.
 2. **Pöörake süsteem tagurpidi** nii, et pulbrivial oleks ülal. Sisestage manustamiskõlblikuks muudetud lahus süstlasse, tõmmates kolbi aeglaselt tagasi (joonis 5).
 3. Ühendage süstal seadmest lahti; kinnitage libliknõel süstlale ja süstige manustamiskõlblikuks muudetud lahust veeni. Lahust tuleb manustada aeglaselt, võttes arvesse patsiendi mugavust, ning mitte kiiremini kui 10 ml minutis. (Vt lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“.)
 4. Hävitage kogu kasutamata lahus nõuetekohaselt.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Vajaduspõhine ravi

Järgmiste hemorraagiajuhtude korral ei tohi VIII faktori aktiivsus jääda vastaval perioodil alla antud plasma aktiivsuse taseme (% tavalisest või RÜ/dl). Järgmist tabelit võib kasutada annustamisjuhiseks verejooksujuhtude ja kirurgiliste operatsioonide korral:

Tabel 1. Verejooksu juhtude ja kirurgilise operatsiooni korral annuse määramise juhend

Hemorraagia aste / kirurgilise protseduuri tüüp	VIII faktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Annuste sagedus (tunnid) / ravi kestus (päevad)
Hemorraagia Varajane hemartroos, lihasesisene verejooks või suuõõne verejooks	20 ... 40	Korrake süste iga 12...24 tunni tagant. Vähemalt 1 päev, kuni verejooks, millele viitab valu, on taandunud, või kuni paranemiseni.
Ulatuslikum hemartroos, lihasesisene verejooks või hematoom	30 ... 60	Korrake süste iga 12...24 tunni tagant 3...4 päeva jooksul või kauem, kuni valu ja äge vigastus on taandunud.
Eluohtlikud hemorraagiad.	60 ... 100	Korrake süste iga 8...24 tunni tagant, kuni oht on taandunud.
Kirurgiline operatsioon <i>Väiksem</i> Muu hulgas hamba eemaldamine. <i>Suurem</i>	30 ... 60 80 ... 100 (enne ja pärast operatsiooni)	Iga 24 tunni tagant vähemalt 1 päev, kuni saavutatakse paranemine. Korrake süste iga 8...24 tunni tagant, kuni haav on piisavalt paranenud, ning seejärel jätkake ravi veel vähemalt 7 päeva, et hoida VIII faktori aktiivsus vahemikus 30...60% (RÜ/dl).

Profülaktika

Pikaajalise profülaktika soovituslik annus on 40...50 RÜ ADYNOVI kehakaalu kilogrammi kohta kaks korda nädalas 3...4-päevaste intervallidega. Annuste ja manustamisintervallide reguleerimist võib kaaluda saavutatud VIII faktori taseme ning individuaalse verejooksule kalduvuse alusel.

Lapsed

Vajaduspõhise ravi annused lastel (12...18-aastased) on samad, mis täiskasvanud patsientidel. Profülaktiline ravi 12- kuni < 18-aastastel patsientidel on sama nagu täiskasvanud patsientidel. Ravimi ADYNOVI pikaajaline ohutus alla 12-aastastel patsientidel ei ole veel kindlaks tehtud. Annuste ja manustamisintervallide reguleerimist võib kaaluda saavutatud VIII faktori taseme ning individuaalse verejooksule kalduvuse alusel.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ADYNOVI 250 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti
ADYNOVI 500 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti
ADYNOVI 1 000 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti

alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

- ▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.



Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ADYNOVI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ADYNOVI kasutamist
3. Kuidas ADYNOVI kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ADYNOVI säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ADYNOVI ja milleks seda kasutatakse

5.

ADYNOVI sisaldab toimeainet alfarurioktokog pegooli, mis on pegüleeritud inimese VIII hüübimisfaktor. Inimese VIII hüübimisfaktorit on toime kestuse pikendamiseks modifitseeritud. VIII faktor on vajalik vere hüübimiseks ja veritsuste peatamiseks. A-hemofiiliaga (VIII hüübimisfaktori kaasasündinud puudulikkus) patsientidel seda faktorit ei ole või see ei toimi õigesti.

Ravimit ADYNOVI kasutatakse veritsuse raviks ja ennetamiseks A-hemofiiliat (VIII hüübimisfaktori puudulikkusest tingitud pärilik veritsushaigus) põdevatel patsientidel alates 12 aasta vanusest.

2. Mida on vaja teada enne ADYNOVI kasutamist

ADYNOVI ei tohi kasutada

- kui olete alfarurioktokog pegooli, alfaoktokogi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete hiirelt või hamstrilt pärit valkude suhtes allergiline.

Kui te pole selles kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Oluline on registreerida oma ADYNOVI partii number. Niisiis, iga kord, kui saate uue ADYNOVI paketi, märkige üles kuupäev ja partii number (mis on pakendil pärast {partii numbri lühendit}) ja hoidke seda teavet turvalises kohas.

Enne ADYNOVI kasutamist pidage nõu oma arstiga.

On harvaesinev oht, et teil tekib ADYNOVI suhtes anafülaktiline reaktsioon (raske äkiline allergiline reaktsioon). Peaksite olema teadlik allergiliste reaktsioonide varajastest sümptomitest, nagu lööve, nõgestõbi, kublad, üldine sügelus, huulte ja keele turse, hingamisraskused, kähisev hingamine, pitsitustunne rinnus, üldine halb enesetunne ja peapööritus. Need võivad olla anafülaktilise šoki varased sümptomid; täiendavad sümptomid võivad muu hulgas olla äärmiselt tugev peapööritus, teadvuse kadu ja äärmiselt tugevad hingamisraskused.

Kui ilmneb mõni nendest sümptomitest, katkestage otsekohe süstimine ja võtke ühendust oma arstiga. Rasked sümptomid, nagu hingamisraskus ja (peaaegu) minestamine, vajavad kiiret erakorralist ravi.

Kui põete südamehaigust, teavitage sellest oma arsti, kuna on suurem risk vere hüübimisega (koagulatsiooniga) seotud tüsistuste tekkeks.

Patsiendid, kellel tekivad faktori VIII inhibiitorid

Inhibiitorite (antikehade) teke on teadaolev tüsistus, mis võib tekkida ravi ajal kõigi VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega. Need inhibiitorid, eriti kui nende tase on kõrge, takistavad ravimi õiget toimimist ja teid või teie last jälgitakse nende inhibiitorite teke suhtes hoolikalt. Kui ADYNOVI raviga ei ole teie või teie lapse veritsus kontrolli all, teavitage sellest kohe oma arsti.

Kateetriga seotud tüsistused

Kui on tarvis kasutada kesksel veenile juurdepääsu seadet, tuleb kaaluda arvestada sellega seotud tüsistuste, sh lokaalsete infektsioonide, bakterite veres esinemise ja kateetri paigalduskoha tromboosi riski.

Lapsed ja noorukid

Ravimit ADYNOVI võib kasutada ainult noorukitel (alates 12. eluaastast). Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad ka noorukitele.

Muud ravimid ja ADYNOVI

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Naistel esineb A-hemofiilia ainult harva. Seetõttu ei ole andmed ADYNOVI raseduse ja imetamise ajal kasutamise kohta kättesaadavad.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ADYNOVI ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

ADYNOVI sisaldab naatriumi

ADYNOVI sisaldab vähem kui 12,42 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 0,62%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Sõltuvalt teie kehakaalust ja ADYNOVI annusest võite saada mitu viaali. Seda tuleks arvesse võtta, kui olete madala soolasisaldusega dieedil.

3. Kuidas ADYNOVI kasutada

Ravi ADYNOVI'ga alustatakse A-hemofiiliat põdevatel patsientidel kogenud arsti juhendamisel.

Arst arvutab ADYNOVI annuse sõltuvalt teie seisundist ja kehakaalust ning sellest, kas seda kasutatakse veritsuse ennetamiseks või raviks. Manustamise sagedus ja kestus sõltuvad sellest, kui hästi ADYNOVI teie jaoks toimib. Tavaliselt on asendusravi ADYNOVI'ga eluaegne.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Veritsuse ennetamine

ADYNOVI tavaline annus on 40...50 RÜ kg kehakaalu kohta, manustatuna 2 korda nädalas.

Veritsuse ravi

ADYNOVI annus arvutatakse vastavalt teie kehakaalule ja soovitatavale VIII faktori sisaldusele. VIII faktori sihtsisaldus sõltub veritsuse raskusastmest ja asukohast.

Kui teile tundub, et ADYNOVI toime pole piisav, pidage nõu oma arstiga.

Arst tellib sobivad laboratoorsed analüüsid, et veenduda, et teie VIII faktori sisaldus on piisav. See on eriti oluline, kui teil on plaanis tõsine operatsioon.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Ravimit ADYNOVI võib kasutada ainult noorukitel (alates 12. eluaastast). Ka noorukitel arvutatakse annus kehakaalu kohta ja annus on sama, mis täiskasvanutel.

Kuidas ADYNOVI manustatakse

Ravimit ADYNOVI süstitakse tavaliselt veeni (intravenoosselt) ja seda teeb teie arst või meditsiiniõde. Teie või keegi teine võib samuti ravimit ADYNOVI süstida, kuid ainult pärast vastava koolituse läbimist. Ravimi enesele ise manustamise üksikasjalikud juhised on toodud selle pakendi infolehe lõpus.

Kui te kasutate ADYNOVI rohkem, kui ette nähtud

Kasutage ravimit ADYNOVI alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. Kui süstite ravimit ADYNOVI soovitatust suuremas koguses, võtke võimalikult kiiresti ühendust oma arstiga.

Kui te unustate ADYNOVI kasutada

Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral saamata. Tehke järgmine süst plaanitud ajal ja jätkake ravi arsti juhiste järgi.

Kui te lõpetate ADYNOVI kasutamise

Ärge lõpetage ADYNOVI kasutamist arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Raskete ja ootamatute allergiliste reaktsioonide (anafülaksia) ilmnemisel tuleb süstimine **kohe katkestada**. Peate **otsekohe oma arstiga ühendust võtma**, kui teil tekib mõni järgmistest varajastest allergilise reaktsiooni sümptomitest:

- lööve, nõgestõbi, kublad, üldine sügelus;
- huulte ja keele turse;
- hingamisraskused, kähisev hingamine, pitsitustunne rinnus;
- üldine halb enesetunne;
- peapööritus ja teadvuse kadu.

Rasked sümptomid, nagu hingamisraskus ja (peaaegu) minestamine, vajavad kiiret erakorralist ravi.

Patsientidel, keda on varem ravitud VIII hüübimisfaktoriga (ravikuuri kestus kauem kui 150 ravipäeva), võivad harva (vähem kui ühel patsiendil 100st) tekkida inhibeerivad antikehad (vt lõik 2). Kui see juhtub, võib teie ravimi toime lõppeda ja võib tekkida püsiv veritsus. Sel juhul peate kohe konsulteerima oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)
Peavalu

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)
Iiveldus
Kõhulahtisus
Lööve
Pearinglus
Nõgestõbi

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)
Õhetus, allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)
VIII faktori inhibiitorid (patsientidel, keda on varem ravitud VIII faktoriga (rohkem kui 150 ravipäeva vältel))
Teatud tüüpi valgete vereliblede arvu suurenemine
Infusiooni reaktsioon
Silmade punetus
Ravimist tingitud nahareaktsioon

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Potentsiaalselt eluohtlikud reaktsioonid (anafülaksia)

Lisakõrvaltoimed lastel

Eeldatav kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja tõsidus on lastel eeldatavalt samad kui täiskasvanutelgi.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ADYNOVI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis valguse eest kaitstult.

Kõlblikkusaja jooksul võib pulbriviaali hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) ühe perioodina maksimaalselt 3 kuud. Sel juhul aegub ravim 3 kuu pikkuse perioodi lõpus või ravimpreparaadi viaalile trükitud kõlblikkusajal, sõltuvalt sellest, kumb kuupäev enne kätte jõuab. Märkige 3 kuu pikkuse toatemperatuuril hoidmise perioodi lõpp välisele karbile. Ravimpreparaati ei tohi pärast toatemperatuuril hoidmist külmkapis hoida. Ärge pange lahust pärast ettevalmistamist külmkappi.

Kasutage ravimpreparaati 3 tunni jooksul pärast pulbri täielikku lahustumist.

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks. Hävitage kogu kasutamata lahus nõuetekohaselt.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ADYNOVI sisaldab

- Toimeaine on alfarurioktokog pegool (pegüleeritud inimese VIII hüübimisfaktor, mis on valmistatud rekombinantse DNA tehnoloogia abil). Iga pulbriviaal sisaldab nominaalselt 250, 500 või 1 000 RÜ alfarurioktokog pegooli.
- Lahustiviaal sisaldab 2 ml süstevett.
- Teised koostisosad on mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan ja polüsorbaat 80. Vt lõik 2, „ADYNOVI sisaldab naatriumi“.

Kuidas ADYNOVI välja näeb ja pakendi sisu

ADYNOVI on saadaval süstelahuse pulbri ja lahusti kujul (süstelahuse pulber). Pulber on valge või valkjas sõmer pulber. Lahusti on selge ja värvitu lahus. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on lahus selge, värvitu ja võõrosakesteta.

Iga pakend sisaldab pulbriviaali, lahustiviaali ja manustamiskõlblikuks muutmise seadet (BAXJECT II Hi-Flow).

Müügiloa hoidja

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viin
Austria

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Ettevalmistamise ja manustamise juhend

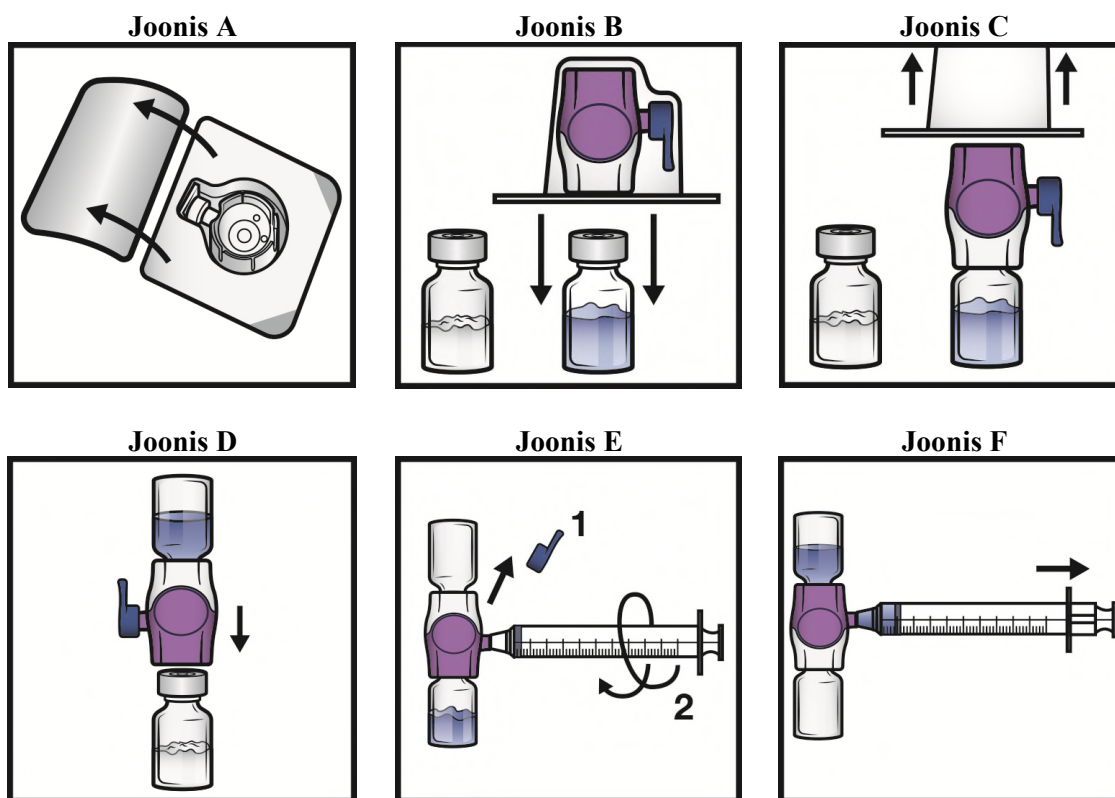
Kasutage lahuse ettevalmistamiseks ainult lahustit ja manustamiskõlblikuks muutmise seadet, mis on kaasas igas ADYNOVI pakendis. Pulbrit ei tohi segada teiste ravimpreparaatide ega lahustitega ega kasutada teiste manustamiskõlblikuks muutmise seadmetega.

Iga kord pärast ADYNOVI manustamist tuleb kirja panna ravimpreparaadi nimi ja partii number. Pulbriviaaliga on kaasas äratõmmatavad kleebised.

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised

- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud siltidel ja karbil.
 - Ärge kasutage seadet BAXJECT II Hi-Flow, kui selle steriilne barjäär või pakend on kahjustatud või kulunud.
1. Kasutage manustamiskõlblikuks muutmise ajal aseptilist (puhast ja mikroobivaba) tehnikat ning tasast tööpinda.
 2. Enne kasutamist laske pulbri- ja lahustiviaalidel soojeneda toatemperatuurini (15 °C...25 °C).
 3. Eemaldage pulbri- ja lahustiviaalidelt plastkorgid.
 4. Puhastage kummist punnkorgid alkoholiga immutatud lapiga ja laske korkidel enne kasutamist kuivada.
 5. Avage seadme BAXJET II Hi-Flow pakend, eemaldades kate pakendi sisemust puudutamata (joonis A). Ärge võtke seadet pakendist välja.
 6. Pöörake pakend ümber ja suruge seda otse alla, et sisestada läbipaistev plastikust oga täielikult lahustiviaali punnkorki (joonis B).
 7. Hoidke seadme BAXJET II Hi-Flow pakendi äärtest kinni ja tõmmake pakend seadmelt ära (joonis C). Ärge eemaldage seadmelt BAXJECT II Hi-Flow sinist korki. Ärge puudutage paljastunud lillat plastoga.
 8. Pöörake süsteem ümber nii, et lahustiviaal oleks ülal. Sisestage lilla plastoga kiiresti täielikult pulbriviaali punnkorki, surudes seda otse alla (joonis D). Vaakum tõmbab lahusti pulbri viaali.

9. Keerutage õrnalt, kuni pulber on täielikult lahustunud. Ärge pange lahust pärast manustamiskõlblikuks muutmist külmkappi.



Süstimise juhised

Tähtis märkus:

- Kontrollige valmistatud lahust enne manustamist tahkete osakeste ja värvuse muutuste suhtes (lahus peab olema läbipaistev, värvitu ja võõrosakesteta). Ärge kasutage ravimit ADYNOVI, kui lahus pole täiesti läbipaistev või täielikult lahustunud.
- Eemaldage seadmelt BAXJECT II Hi-Flow sinine kork (joonis E). **Ärge tõmmake süstlasse õhku.** Ühendage süstal seadmega BAXJECT II Hi-Flow. Soovitatakse kasutada Luer-lukuga süstalt.
 - Pöörake süsteem tagurpidi nii, et pulbrivial oleks ülal. Sisestage manustamiskõlblikuks muudetud lahus süstlasse, tõmmates kolbi aeglaselt tagasi (joonis F).
 - Ühendage süstal seadmest lahti; kinnitage sobiv nõel ja süstige intravenoosselt. Kui patsiendile tuleb manustada rohkem kui üks vial ravimit ADYNOVI, võib ühte süstlasse tõmmata mitme viali sisu.
Eraldi seadet BAXJECT II Hi-Flow on vaja iga ADYNOVI viali lahustiga manustamiskõlblikuks muutmiseks.
 - Manustage maksimaalselt 5 minuti jooksul (maksimaalse infusioonikiirusega 10 ml minutis).
 - Hävitage kogu kasutamata lahus nõuetekohaselt.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Vajaduspõhine ravi

Järgmiste hemorraagiajuhtude korral ei tohi VIII faktori aktiivsus jääda vastaval perioodil alla antud plasma aktiivsuse taseme (% tavalisest või RÜ/dl). Järgmist tabelit võib kasutada annustamisjuhisenä verejooksujuhtude ja kirurgiliste operatsioonide korral:

Tabel 1. Verejooksu juhtude ja kirurgilise operatsiooni korral annuse määramise juhend

Hemorraagia aste / kirurgilise protseduuri tüüp	VIII faktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Annuste sagedus (tunnid) / ravi kestus (päevad)
Hemorraagia Varajane hemartroos, lihasesisene verejooks või suuõõne verejooks	20 ... 40	Korrake süste iga 12...24 tunni tagant. Vähemalt 1 päev, kuni verejooks, millele viitab valu, on taandunud, või kuni paranemiseni.
Ulatuslikum hemartroos, lihasesisene verejooks või hematoom	30 ... 60	Korrake süste iga 12...24 tunni tagant 3...4 päeva jooksul või kauem, kuni valu ja äge vigastus on taandunud.
Eluohtlikud hemorraagiad.	60 ... 100	Korrake süste iga 8...24 tunni tagant, kuni oht on taandunud.
Kirurgiline operatsioon <i>Väiksem</i> Muu hulgas hamba eemaldamine. <i>Suurem</i>	30 ... 60 80 ... 100 (enne ja pärast operatsiooni)	Iga 24 tunni tagant vähemalt 1 päev, kuni saavutatakse paranemine. Korrake süste iga 8...24 tunni tagant, kuni haav on piisavalt paranenud, ning seejärel jätkake ravi veel vähemalt 7 päeva, et hoida faktori VIII aktiivsus vahemikus 30...60% (RÜ/dl).

Profülaktika

Pikaajalise profülaktika soovituslik annus on 40...50 RÜ ADYNOVI kehakaalu kilogrammi kohta kaks korda nädalas 3...4-päevaste intervallidega. Annuste ja manustamisintervallide reguleerimist võib kaaluda saavutatud VIII faktori taseme ning individuaalse verejooksule kalduvuse alusel.

Lapsed

Vajaduspõhise ravi annused lastel (12...18-aastased) on samad, mis täiskasvanud patsientidel. Profülaktiline ravi 12- kuni < 18-aastastel patsientidel on sama nagu täiskasvanud patsientidel. Ravimi ADYNOVI pikaajaline ohutus alla 12-aastastel patsientidel ei ole veel kindlaks tehtud. Annuste ja manustamisintervallide reguleerimist võib kaaluda saavutatud VIII faktori taseme ning individuaalse verejooksule kalduvuse alusel.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ADYNOVI 250 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti
ADYNOVI 500 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti
ADYNOVI 1 000 RÜ / 2 ml süstelahuse pulber ja lahusti

Alfarurioktokog pegool (pegüleeritud rekombinantne inimese VIII hüübimisfaktor)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ADYNOVI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ADYNOVI kasutamist
3. Kuidas ADYNOVI kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ADYNOVI säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ADYNOVI ja milleks seda kasutatakse

ADYNOVI sisaldab toimeainet alfarurioktokog pegooli, mis on pegüleeritud inimese VIII hüübimisfaktor. Inimese VIII hüübimisfaktorit on toime kestuse pikendamiseks modifitseeritud. VIII faktor on vajalik vere hüübimiseks ja veritsuste peatamiseks. A-hemofiiliaga (VIII hüübimisfaktori kaasasündinud puudulikkus) patsientidel seda faktorit ei ole või see ei toimi õigesti.

Ravimit ADYNOVI kasutatakse veritsuse raviks ja ennetamiseks A-hemofiiliat (VIII hüübimisfaktori puudulikkusest tingitud pärilik veritsushaigus) põdevatel patsientidel alates 12 aasta vanusest.

2. Mida on vaja teada enne ADYNOVI kasutamist

ADYNOVI ei tohi kasutada

- kui olete alfarurioktokog pegooli, alfaoktokogi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete hiirelt või hamstrilt pärit valkude suhtes allergiline.

Kui te pole selles kindel, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Oluline on registreerida oma ADYNOVI partii number. Niisiis, iga kord, kui saate uue ADYNOVI paketi, märkige üles kuupäev ja partii number (mis on pakendil pärast {partii numbri lühendit}) ja hoidke seda teavet turvalises kohas.

Enne ADYNOVI kasutamist pidage nõu oma arstiga.

On harvaesinev oht, et teil tekib ADYNOVI suhtes anafülaktiline reaktsioon (raske äkiline allergiline reaktsioon). Peaksite olema teadlik allergiliste reaktsioonide varajastest sümptomitest, nagu lööve, nõgestõbi, kublad, üldine sügelus, huulte ja keele turse, hingamisraskused, kähisev hingamine, pitsitustunne rinnus, üldine halb enesetunne ja peapööritus. Need võivad olla anafülaktilise šoki varased sümptomid; täiendavad sümptomid võivad muu hulgas olla äärmiselt tugev peapööritus, teadvuse kadu ja äärmiselt tugevad hingamisraskused.

Kui ilmneb mõni nendest sümptomitest, katkestage otsekohe süstimine ja võtke ühendust oma arstiga. Rasked sümptomid, nagu hingamisraskus ja (peaaegu) minestamine, vajavad kiiret erakorralist ravi.

Kui põete südamehaigust, teavitage sellest oma arsti, kuna on suurem risk vere hüübimisega (koagulatsiooniga) seotud tüsistuste tekkeks.

Patsiendid, kellel tekivad faktori VIII inhibiitorid

Inhibiitorite (antikehade) teke on teadaolev tüsistus, mis võib tekkida ravi ajal kõigi VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega. Need inhibiitorid, eriti kui nende tase on kõrge, takistavad ravimi õiget toimimist ja teid või teie last jälgitakse nende inhibiitorite tekke suhtes hoolikalt. Kui ADYNOVI raviga ei ole teie või teie lapse veritsus kontrolli all, teavitage sellest kohe oma arsti.

Kateetriga seotud tüsistused

Kui on tarvis kasutada kesket veenile juurdepääsu seadet, tuleb kaaluda arvestada sellega seotud tüsistuste, sh lokaalsete infektsioonide, bakterite veres esinemise ja kateetri paigalduskoha tromboosi riski.

Lapsed ja noorukid

Ravimit ADYNOVI võib kasutada ainult noorukitel (alates 12. eluaastast). Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad ka noorukitele.

Muud ravimid ja ADYNOVI

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Naistel esineb A-hemofiilia ainult harva. Seetõttu ei ole andmed ADYNOVI raseduse ja imetamise ajal kasutamise kohta kättesaadavad.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ADYNOVI ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

ADYNOVI sisaldab naatriumi

ADYNOVI sisaldab vähem kui 12,42 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 0,62%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Sõltuvalt teie kehakaalust ja ADYNOVI annusest võite saada mitu viaali. Seda tuleks arvesse võtta, kui olete madala soolasisaldusega dieedil.

3. Kuidas ADYNOVI kasutada

Ravi ADYNOVI'ga alustatakse A-hemofiiliat põdevatel patsientidel kogenud arsti juhendamisel.

Arst arvutab ADYNOVI annuse sõltuvalt teie seisundist ja kehakaalust ning sellest, kas seda kasutatakse veritsuse ennetamiseks või raviks. Manustamise sagedus ja kestus sõltuvad sellest, kui hästi ADYNOVI teie jaoks toimib. Tavaliselt on asendusravi ADYNOVI'ga eluaegne.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Veritsuse ennetamine

ADYNOVI tavaline annus on 40...50 RÜ kg kehakaalu kohta, manustatuna 2 korda nädalas.

Veritsuse ravi

ADYNOVI annus arvutatakse vastavalt teie kehakaalule ja soovitatavale VIII faktori sisaldusele. VIII faktori sihtsisaldus sõltub veritsuse raskusastmest ja asukohast.

Kui teile tundub, et ADYNOVI toime pole piisav, pidage nõu oma arstiga.

Arst tellib sobivad laboratoorsed analüüsid, et veenduda, et teie VIII faktori sisaldus on piisav. See on eriti oluline, kui teil on plaanis tõsine operatsioon.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Ravimit ADYNOVI võib kasutada ainult noorukitel (alates 12. eluaastast). Ka noorukitel arvutatakse annus kehakaalu kohta ja annus on sama, mis täiskasvanutel.

Kuidas ADYNOVI manustatakse

Ravimit ADYNOVI süstitakse tavaliselt veeni (intravenoosselt) ja seda teeb teie arst või meditsiiniõde. Teie või keegi teine võib samuti ravimit ADYNOVI süstida, kuid ainult pärast vastava koolituse läbimist. Ravimi enesele ise manustamise üksikasjalikud juhised on toodud selle pakendi infolehe lõpus.

Kui te kasutate ADYNOVI rohkem, kui ette nähtud

Kasutage ravimit ADYNOVI alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. Kui süstite ravimit ADYNOVI soovitatust suuremas koguses, võtke võimalikult kiiresti ühendust oma arstiga.

Kui te unustate ADYNOVI kasutada

Ärge süstige kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral saamata. Tehke järgmine süst plaanitud ajal ja jätkake ravi arsti juhiste järgi.

Kui te lõpetate ADYNOVI kasutamise

Ärge lõpetage ADYNOVI kasutamist arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Raskete ja ootamatute allergiliste reaktsioonide (anafülaksia) ilmnemisel tuleb süstimine **kohe katkestada**. Peate **otsekohe oma arstiga ühendust võtma**, kui teil tekib mõni järgmistest varajastest allergilise reaktsiooni sümptomitest:

- lööve, nõgestõbi, kublad, üldine sügelus;
- huulte ja keele turse;
- hingamisraskused, kähisev hingamine, pitsitustunne rinnus;
- üldine halb enesetunne;
- peapööritus ja teadvuse kadu.

Rasked sümptomid, nagu hingamisraskus ja (peaaegu) minestamine, vajavad kiiret erakorralist ravi.

Patsientidel, keda on varem ravitud VIII hüübimisfaktoriga (ravikuuri kestus kauem kui 150 ravipäeva), võivad harva (vähem kui ühel patsiendil 100st) tekkida inhibeerivad antikehad (vt lõik 2). Kui see juhtub, võib teie ravimi toime lõppeda ja võib tekkida püsiv veritsus. Sel juhul peate kohe konsulteerima oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)
Peavalu

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)
Iiveldus
Kõhulahtisus
Lööve
Pearinglus
Nõgestõbi

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)
Õhetus, allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)
VIII faktori inhibiitorid (patsientidel, keda on varem ravitud VIII faktoriga (rohkem kui 150 ravipäeva vältel))
Teatud tüüpi valgete vereliblede arvu suurenemine
Infusiooni reaktsioon
Silmade punetus
Ravimist tingitud nahareaktsioon

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Potentsiaalselt eluohtlikud reaktsioonid (anafülaksia)

Lisakõrvaltoimed lastel

Eeldatav kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja tõsidus on lastel eeldatavalt samad kui täiskasvanutelgi.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ADYNOVI säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida blistrit välispakendis valguse eest kaitstult.

Kõlblikkusaja jooksul võib pulbriviaali hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) ühe perioodina maksimaalselt 3 kuud. Sel juhul aegub ravim 3 kuu pikkuse perioodi lõpus või ravimpreparaadi viaalile trükitud kõlblikkusajal, sõltuvalt sellest, kumb kuupäev enne kätte jõuab. Märkige 3 kuu pikkuse toatemperatuuril hoidmise perioodi lõpp välisele karbile. Ravimpreparaati ei tohi pärast toatemperatuuril hoidmist külmkapis hoida. Ärge pange lahust pärast ettevalmistamist külmkappi.

Kasutage ravimpreparaati 3 tunni jooksul pärast pulbri täielikku lahustumist.

See ravimpreparaat on ainult ühekordseks kasutamiseks. Hävitage kogu kasutamata lahus nõuetekohaselt.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ADYNOVI sisaldab

- Toimeaine on alfarurioktokog pegool (pegüleeritud inimese VIII hüübimisfaktor, mis on valmistatud rekombinantse DNA tehnoloogia abil). Iga pulbriviaal sisaldab nominaalselt 250, 500 või 1 000 RÜ alfarurioktokog pegooli.
- Lahustiviaal sisaldab 2 ml süstevett.
- Teised koostisosad on mannitool, trehaloosdihüdraat, histidiin, glutatioon, naatriumkloriid, kaltsiumkloriididihüdraat, tris(hüdroksümetüül)aminometaan ja polüsorbaat 80. Vt lõik 2, „ADYNOVI sisaldab naatriumi“.

Kuidas ADYNOVI välja näeb ja pakendi sisu

ADYNOVI on saadaval süstelahuse pulbri ja lahusti kujul (süstelahuse pulber). Pulber on valge või valkjas sõmer pulber. Lahusti on selge ja värvitu lahus. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on lahus selge, värvitu ja võõrosakesteta.

Müügiloa hoidja

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viin
Austria

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

Vistor hf.
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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMA@takeda.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Ettevalmistamise ja manustamise juhend

Ravimit ADYNOVI ei tohi segada teiste ravimpreparaatide ega lahustitega.

Iga kord pärast ADYNOVI manustamist tuleb kirja panna ravimpreparaadi nimi ja partii number. Pulbriviaaliga on kaasas äratõmmatavad kleebised.

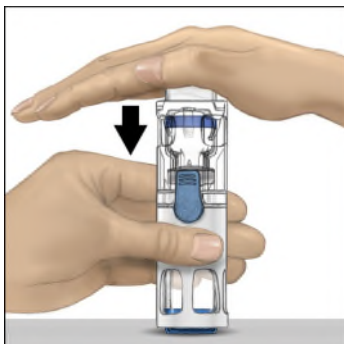
Manustamiskõlblikuks muutmise juhised

- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud siltidel ja karbil.
 - Mitte kasutada, kui blister pole täielikult kattega suletud
 - Ärge pange lahust pärast ettevalmistamist külmkappi.
1. Kui preparaati hoitakse külmkapis, tuleb suletud blister manustamissüsteemiga eelnevalt ühendatud pulbri ja lahusti viaale) külmkapist välja võtta ja oodata, kuni see soojeneb toatemperatuurini (15 °C...25 °C).
 2. Peske käed hoolikalt seebi ja sooja veega.
 3. Avage ADYNOVI blisterpakend, eemaldades sellelt kate. Eemaldage BAXJECT III süsteem blistrist.
 4. Asetage pulbriviaal tasasele pinnale nii, et lahustiviaal oleks ülal (joonis 1). Lahustiviaalil on sinine triip. Ärge eemaldage sinist korki enne, kui teil seda hiljem teha palutakse.
 5. Hoidke ühe käega BAXJECT III süsteemis olevat pulbriviaali ja vajutage teise käega tugevalt lahustiviaalile, kuni süsteem on täielikult kokku vajunud ning lahusti voolab alla pulbriviaali (joonis 2). Ärge kallutage süsteemi enne, kui ülekanne on lõppenud.
 6. Veenduge, et lahusti ülekanne oleks lõppenud. Keerutage õrnalt, kuni kogu materjal on lahustunud (joonis 3). Veenduge, et pulber oleks täielikult lahustunud, muidu ei pääse kogu manustamiskõlblikuks muudetud lahus läbi seadme filtri. Toode lahustub kiiresti (tavaliselt vähem kui 1 minutiga). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist peab lahus olema selge, värvitu ja võõrosakesteta.

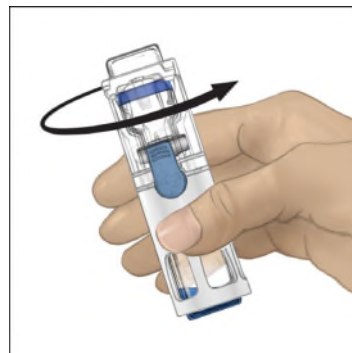
Joonis 1:



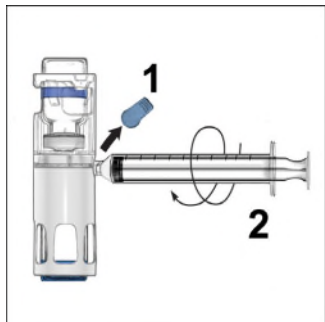
Joonis 2:



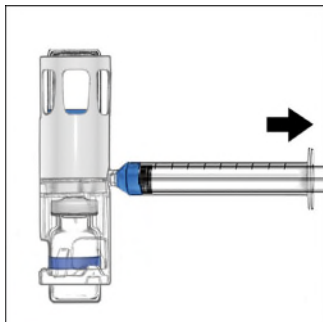
Joonis 3:



Joonis 4:



Joonis 5:



Süstamise juhised

Manustamisel tuleb järgida aseptilist (puhast ja mikroobivaba) tehnikat.

Tähtis märkus:

- Kontrollige valmistatud lahust enne manustamist tahkete osakeste ja värvuse muutuste suhtes (lahus peab olema läbipaistev, värvitu ja võõrosakesteta). Ärge kasutage lahust, kui see pole täiesti läbipaistev või täielikult lahustunud.
- Eemaldage seadmelt BAXJECT III sinine kork (joonis 4). **Ärge tõmmake süstlasse õhku.** Ühendage süstal seadmega BAXJECT III. Soovitatakse kasutada Luer-lukuga süstalt.
 - Pöörake süsteem tagurpidi nii, et pulbrivial oleks ülal. Sisestage manustamiskõlblikuks muudetud lahus süstlasse, tõmmates kolbi aeglaselt tagasi (joonis 5).
 - Ühendage süstal seadmest lahti; kinnitage libliknõel süstlale ja süstige manustamiskõlblikuks muudetud lahus veeni. Lahust tuleb manustada aeglaselt, võttes arvesse patsiendi mugavust, ning mitte kiiremini kui 10 ml minutis. (Vt lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“.)
 - Hävitage kogu kasutamata lahus nõuetekohaselt.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Vajaduspõhine ravi

Järgmiste hemorraagiajuhtude korral ei tohi VIII faktori aktiivsus jääda vastaval perioodil alla antud plasma aktiivsuse taseme (% tavalisest või RÜ/dl). Järgmist tabelit võib kasutada annustamisjuhisenä verejooksujuhtude ja kirurgiliste operatsioonide korral:

Tabel 1. Verejooksu juhtude ja kirurgilise operatsiooni korral annuse määramise juhend

Hemorraagia aste / kirurgilise protseduuri tüüp	VIII faktori vajalik tase (% või RÜ/dl)	Annuste sagedus (tunnid) / ravi kestus (päevad)
Hemorraagia Varajane hemartroos, lihasesisene verejooks või suuõõne verejooks	20 ... 40	Korrake süste iga 12...24 tunni tagant. Vähemalt 1 päev, kuni verejooks, millele viitab valu, on taandunud, või kuni paranemiseni.
Ulatuslikum hemartroos, lihasesisene verejooks või hematoom	30 ... 60	Korrake süste iga 12...24 tunni tagant 3...4 päeva jooksul või kauem, kuni valu ja äge vigastus on taandunud.
Eluohtlikud hemorraagiad.	60 ... 100	Korrake süste iga 8...24 tunni tagant, kuni oht on taandunud.
Kirurgiline operatsioon <i>Väiksem</i> Muu hulgas hamba eemaldamine. <i>Suurem</i>	30 ... 60 80 ... 100 (enne ja pärast operatsiooni)	Iga 24 tunni tagant vähemalt 1 päev, kuni saavutatakse paranemine. Korrake süste iga 8...24 tunni tagant, kuni haav on piisavalt paranenud, ning seejärel jätkake ravi veel vähemalt 7 päeva, et hoida faktori VIII aktiivsus vahemikus 30...60% (RÜ/dl).

Profülaktika

Pikaajalise profülaktika soovituslik annus on 40...50 RÜ ADYNOVI kehakaalu kilogrammi kohta kaks korda nädalas 3...4-päevaste intervallidega. Annuste ja manustamisintervallide reguleerimist võib kaaluda saavutatud VIII faktori taseme ning individuaalse verejooksule kalduvuse alusel.

Lapsed

Vajaduspõhise ravi annused lastel (12...18-aastased) on samad, mis täiskasvanud patsientidel. Profülaktiline ravi 12- kuni < 18-aastastel patsientidel on sama nagu täiskasvanud patsientidel. Ravimi ADYNOVI pikaajaline ohutus alla 12-aastastel patsientidel ei ole veel kindlaks tehtud. Annuste ja manustamisintervallide reguleerimist võib kaaluda saavutatud VIII faktori taseme ning individuaalse verejooksule kalduvuse alusel.