

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 250 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADYNOVI 500 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADYNOVI 1000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADYNOVI 2000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADYNOVI 3000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ADYNOVI 250 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 250 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegola, što odgovara koncentraciji od 50 IU/ml nakon rekonstitucije s 5 ml otapala.

ADYNOVI 500 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 500 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegola, što odgovara koncentraciji od 100 IU/ml nakon rekonstitucije s 5 ml otapala.

ADYNOVI 1000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 1000 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegola, što odgovara koncentraciji od 200 IU/ml nakon rekonstitucije s 5 ml otapala.

ADYNOVI 2000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 2000 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegola, što odgovara koncentraciji od 400 IU/ml nakon rekonstitucije s 5 ml otapala.

ADYNOVI 3000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 3000 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegola, što odgovara koncentraciji od 600 IU/ml nakon rekonstitucije s 5 ml otapala.

Potentnost (IU) je određena korištenjem kromogenog testa. Specifična aktivnost lijeka ADYNOVI je otprilike 3800-6000 IU/mg proteina.

Rurioktokog alfa pegol (ljudski koagulacijski faktor VIII (rDNA) s dodatkom polietilenglikola (PEG)) protein je sastavljen od 2332 aminokiseline i molekularne mase od oko 280 kDa konjugiran s 20 kDa polietilenglikola (PEG). Proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNA u staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna bočica s praškom sadrži 0,45 mmol (10 mg) natrija, vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju (prašak za otopinu za injekciju)

Prašak: bijeli do bjelkasti drobljivi prašak.

Otapalo: bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) koji imaju 12 i više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

Prethodno neliječeni bolesnici

Sigurnost i djelotvornost lijeka ADYNOVI u prethodno neliječenih bolesnika nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Praćenje liječenja

Tijekom trajanja liječenja, odgovarajuće određivanje razina faktora VIII savjetuje se kao vodič u određivanje doze koju treba primijeniti i učestalosti ponavljanja infuzija. Pojedini bolesnici mogu različito reagirati na faktor VIII, pokazujući različitu duljinu poluvijeka i povrata. Doza koja se bazira na tjelesnoj težini može zahtijevati prilagodbu u bolesnika s premalom ili prekomjernom težinom. Naročito u slučaju većih kirurških zahvata neophodno je precizno praćenje nadomjesne terapije uz pomoć ispitivanja koagulacije (aktivnosti faktora VIII u plazmi).

Ispitivanje na terenu pokazalo je da se razine faktora VIII u plazmi mogu pratiti uz pomoć testa s kromogenim supstratom ili jednostupanjskog testa koagulacije koji se rutinski koriste u kliničkim laboratorijima.

Doziranje

Doza i trajanje nadomjesnog liječenja ovisi o težini nedostatka faktora VIII, o mjestu i opsegu krvarenja te o kliničkom stanju bolesnika.

Broj primijenjenih jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (engl. *International Units*, IU), koje su povezane s trenutnim standardom Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) za koncentrat za lijekove s faktorom VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se u postotku (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili bolje u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodne standarde za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII odgovara količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje kod krvarenja

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskom saznanju da 1 IU faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl. Potrebna doza određuje se uz pomoć sljedeće formule:

Potreban broj međunarodnih jedinica (IU) = tjelesna težina (kg) x željeno povećanje faktora VIII (%) x 0,5

Količina koja će se primjenjivati i učestalost primjene uvijek trebaju biti usmjerene na kliničku učinkovitost u pojedinačnom slučaju.

U slučaju sljedećih događaja krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod zadane razine aktivnosti u plazmi (u % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem razdoblju.

Sljedeća Tablica 1 može se koristiti za usmjeravanje doziranja pri epizodama krvarenja i kirurških zahvata:

Tablica 1: Vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i kirurških zahvata

Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doza (sati)/trajanje liječenja (dani)
Krvarenje Početna hemartroza, krvarenje u mišiću ili usnoj šupljini.	20 – 40	Ponavljati injekcije svakih 12 do 24 sata. Najmanje 1 dan, dok se ne zaustavi krvarenje na koje upućuje bol, ili do zacjeljenja.
Jača hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematoma	30 – 60	Ponoviti injekcije svakih 12 do 24 sata tijekom 3-4 dana ili dulje do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Ponoviti injekcije svakih 8 do 24 sata dok se ne ukloni opasnost.
Kirurški zahvati <i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata tijekom najmanje 1 dana, do zacjeljenja.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i poslije kirurškog zahvata)	Ponoviti injekcije svakih 8 do 24 sata do odgovarajućeg zacjeljivanja rane, a zatim nastaviti liječenje još najmanje 7 dana da bi se aktivnost faktora VIII održavala na razini od 30% do 60% (IU/dl).

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu preporučuje se doza od 40 do 50 IU lijeka ADYNOVI po kg tjelesne težine dvaput tjedno u razmacima od 3 do 4 dana. Prilagodba doza i intervala primjene može se uzeti u obzir na temelju ostvarenih razina FVIII i sklonosti pojedinca krvarenju (vidjeti dijelove 5.1, 5.2).

Pedijatrijska populacija

Doziranje u liječenju kod krvarenja u pedijatrijskih bolesnika (12 do 18 godina) isto je kao i kod liječenja odraslih bolesnika. Profilaktičko liječenje bolesnika koji imaju 12 do <18 godina isto je kao i kod liječenja odraslih bolesnika. Trenutno dostupni podaci za bolesnike mlađe od 12 godina opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2. Prilagodba doza i intervala primjene može se uzeti u obzir na temelju ostvarenih razina FVIII i sklonosti pojedinca krvarenju (vidjeti dijelove 5.1, 5.2).

Način primjene

ADYNOVI se primjenjuje intravenski.

Potrebno je odrediti brzinu primjene koja će biti ugodna za bolesnika, a do najviše 10 ml/min.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, oktokog alfa kao ishodišnu molekulu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznate alergijske reakcije na proteine miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa zabilježene su za ADYNOVI, uključujući anafilaksiju. Lijek sadrži tragove proteina miša i hrčka. Ako se pojave simptomi preosjetljivosti, bolesnicima treba savjetovati da smjesta prestanu uzimati lijek i jave se svome liječniku. Bolesnici trebaju biti informirani o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsima, piskanje u plućima, hipotenziju i anafilaksiju.

U slučaju šoka, potrebno je provesti standardno medicinsko liječenje za šok.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 50 dana izloženosti, ali ostaje prisutan tijekom cijelog života, iako je manje čest.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu niski titar predstavlja manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Indukcija imunološke tolerancije (IIT)

Nema dostupnih kliničkih podataka za upotrebu lijeka ADYNOVI u IIT-u.

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, nadomjesna terapija u kojoj se koristi faktor VIII može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije povezane s kateterom u liječenju

Ako je potreban centralni venski kateter (engl. *central venous access device*, CVAD), treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterijemija i tromboza na mjestu postavljenog katetera.

Razmatranja povezana s pomoćnom tvari

Ovaj lijek sadrži do 12,42 mg natrija po bočici, što odgovara 0,62% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. Ovisno o tjelesnoj masi i doziranju, bolesnik će možda primiti više od jedne bočice. To treba uzeti u obzir kod bolesnika s režimom prehrane s kontroliranim unosom natrija.

Posebno se preporučuje da se prilikom svakog davanja lijeka ADYNOVI bolesniku zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se očuvala poveznica između bolesnika i serije lijeka.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se i na odrasle osobe i na djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu zabilježene interakcije lijekova koji sadrže ljudski koagulacijski faktor VIII (rDNA) s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s faktorom VIII. Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena, nisu dostupni podaci o primjeni faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja. Faktor VIII se stoga u trudnoći i tijekom dojenja smije koristiti samo ako za to postoje jasne indikacije.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ADYNOVI ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Rijetko su opaženi preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, pečenje i peckanje na mjestu injekcije, zimicu, navale crvenila, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje i piskanje u plućima) koje u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući ADYNOVI. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju (vidjeti dio 5.1).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost lijeka ADYNOVI procjenjivana je u 365 prethodno liječenih bolesnika s teškom hemofilijom A (faktor VIII manji od 1% od normalnog) koji su primili najmanje jednu dozu lijeka ADYNOVI u 6 dovršenih multicentričnih, prospektivnih, otvorenih kliničkih ispitivanja i 1 kliničkom ispitivanju u tijeku.

Tablica u nastavku prikazuje nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (organski sustav i preporučeni pojam).

Učestalost pojavljivanja prikazana je prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nije poznato (nije se moglo procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Prijavljene nuspojave za lijek ADYNOVI

MedDRA standardna klasifikacija prema organskim sustavima	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Inhibicija faktora VIII	Manje često (PTPs)*
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Manje često
	Anafilaktička reakcija**	Nije poznato
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Vrlo često
	Omaglica	Često
Poremećaji oka	Okularna hiperemija	Manje često
Krvožilni poremećaji	Navale crvenila	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	Proljev	Često
	Mučnina	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Često
	Osip popraćen svrbežom	Manje često
	Urtikarija	Često
Pretrage	Povećan broj eozinofila	Manje često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Reakcija povezana s infuzijom	Manje često
* Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. <i>previously-treated patients</i>). Pri izračunu učestalosti u obzir su uzeti svi štetni događaji, kako povezani, tako i nepovezani. ** Nuspojave prepoznate tijekom postmarketinškog praćenja.		

Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost

Zabilježeni događaj preosjetljivosti bio je blagi prolazni osip koji nije bio ozbiljan, a koji se pojavio u jednog dvogodišnjeg bolesnika koji je i prethodno bio razvio osip dok je uzimao ADYNOVI.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti jednaki kao u odraslih osoba. Sigurnost lijeka ADYNOVI procjenjivana je u 38 ispitanika < 6 godina i 34 ispitanika u dobi od 6 do < 12 godina koji su nakupili ukupno 2880 dana izloženosti (DI) odnosno 2975 DI. Srednja vrijednost (SD) dobi bila je 3,3 (1,55) odnosno 8,1 (1,92) godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, krvni koagulacijski faktor VIII, ATK oznaka: B02BD02.

Kompleks faktora VIII/von Willebrandova faktora sastoji se od dviju molekula (faktora VIII i von Willebrandova faktora) različitih fizioloških funkcija. Kada se lijek primjeni u bolesnika s hemofilijom, faktor VIII veže se za endogeni von Willebrandov faktor u bolesnikovu krvotoku. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX te tako ubrzava pretvorbu faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i tako omogućuje stvaranje krvnog ugruška. Hemofilija A spolno je vezani nasljedni X-kromosomski poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene razine faktora VIII:C te dovodi do obilnog krvarenja u zglobovima, mišićima ili unutrašnjim organima, bilo spontano ili uzrokovano slučajnom ili kirurškom traumom. Nadomjesnom terapijom povećava se razina faktora VIII u plazmi i tako omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora te korekcija sklonosti krvarenju.

Rurioktokog alfa pegol je pegilirani rekombinantni ljudski faktor VIII pune duljine produljenog poluvijeka. Rurioktokog alfa pegol kovalentni je konjugat oktokoga alfa koji se sastoji od 2332 aminokiseline s reagensom polietilenglikolom (PEG) (MW 20 kDa). Terapijska aktivnost rurioktokog alfa pegola potječe od oktokoga alfa, koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka. Oktokog alfa se potom kovalentno konjugira s reagensom PEG. PEG skupina konjugirana je s oktokogom alfa da bi se povećao poluvijek u plazmi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika lijeka ADYNOVI procijenjene su u pivotalnom multicentričnom, otvorenom, prospektivnom kliničkom ispitivanju u kojem je uspoređivana djelotvornost profilaktičkog režima liječenja uz doziranje dva puta tjedno s liječenjem kod krvarenja i utvrđena hemostatska djelotvornost u liječenju epizoda krvarenja. Ukupno je 137 muških prethodno liječenih bolesnika (u dobi od 12 do 65 godina) s teškom hemofilijom A primalo najmanje jednu infuziju lijeka ADYNOVI. Dvadeset i pet od 137 ispitanika bili su adolescenti (12 do manje od 18 godina).

Imunogenost

Nijedan od ispitanika koji su sudjelovali u nekima od 6 završenih kliničkih ispitivanja provedenih u prethodno liječenih bolesnika (PTPs) nije razvio trajna neutralizirajuća antitijela (inhibitore) na faktor VIII od $\geq 0,6$ BU/ml (na temelju nijmegenske modifikacije testa Bethesda). Jedan je bolesnik razvio prolazni inhibitor faktora VIII na donjoj granici pozitivnosti (0,6 BU) tijekom personalizirane profilakse usmjerene na postizanje razine faktora VIII od 8 – 12%.

Iz ispitivanja koje je u tijeku, a koje se provodi u prethodno neliječenih bolesnika < 6 godina s teškom hemofilijom A, primljena su preliminarna izvješća o 9 slučajeva razvoja inhibitora faktora VIII povezanih s liječenjem lijekom ADYNOVI.

Profilaktičko liječenje

Ispitanici koju su primili profilaksu lijekom (n= 120) ADYNOVI uz dozu od 40-50 IU po kg dvaput tjedno ili liječenje kod krvarenja (n= 17) lijekom ADYNOVI uz dozu od 10-60 IU po kg tijekom šestomjesečnog razdoblja. Medijan intervala doziranja bio je 3,6 dana i srednja doza (SD) bila je 48,7 (4,4) IU/kg. Od 120 ispitanika koji su primali profilaksu, 118 (98%) ih je ostalo na početnom preporučenom režimu bez prilagodbe doze, a 2 su ispitanika povećala svoju dozu na 60 IU/kg tijekom profilakse zbog krvarenja u ciljanim zglobovima.

U populaciji liječenoj prema planu ispitivanja, odnosno kod koje je doziranje bilo prema specifičnim zahtjevima u planu ispitivanja, ukupno 101 ispitanik bio je na režimu doziranja dvaput tjedno u skupini koja je primala profilaksu, a 17 ispitanika liječeno je po epizodi u skupini liječenoj kod krvarenja. Medijan analizirane stope krvarenja (ASK) u skupini liječenoj kod krvarenja iznosio je 41,5 u usporedbi sa 1,9 kod primjene režima profilakse dvaput tjedno. Medijan ASK-a za zglobove (Q1, Q3) u skupini liječenoj kod krvarenja bio je 38,1 (24,5; 44,6) u usporedbi sa 0,0 (0,0; 2,0) kod režima profilakse, a medijan ASK-a za spontano krvarenje bio je 21,6 (11,2; 33,2) u skupini liječenoj kod krvarenja u usporedbi sa 0,0 (0,0; 2,2) kod profilakse. Rezultati za populaciju s potpunim podacima za analizu bili su slični onima za populaciju liječenu prema planu ispitivanja. Napominjemo da ASK nije usporediva između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih ispitivanja.

Od 101 ispitanika 40 (40%) ih nije iskusilo epizode krvarenja, 58 od 101 ispitanika (57%) nije iskusilo epizode krvarenja u zglobovima i 58 od 101 ispitanika (57%) nije iskusilo spontane epizode krvarenja u skupini na profilaksi. Svi ispitanici u skupini liječenoj kod krvarenja doživjeli su epizodu krvarenja, uključujući epizodu krvarenja u zglobovima ili spontanu epizodu krvarenja.

Liječenje epizoda krvarenja

U populaciji liječenoj prema planu ispitivanja, lijekom ADYNOVI liječeno je ukupno 518 epizoda krvarenja. Od tih, 361 epizoda krvarenja (n= 17 ispitanika) pojavile su se u skupini liječenoj kod krvarenja i 157 (n= 61 ispitanika) u skupini na profilaksi. Medijan doze po infuziji za liječenje epizoda krvarenja u populaciji liječenoj po protokolu bio je 32,0 (interkvartilni raspon: 21,5) IU po kg. Sveukupno je 95,9% epizoda krvarenja bilo kontrolirano sa 1 do 2 infuzija i 85,5% sa samo 1 infuzijom. Od 518 epizoda krvarenja, 96,1% bilo je ocijenjeno odlično (potpuno olakšanje bolova i prestanak objektivnih znakova krvarenja nakon pojedinačne infuzije) ili dobro (definitivno olakšanje boli i/ili poboljšanje znakova krvarenja nakon jedne infuzije) u njihovom odgovoru na liječenje lijekom ADYNOVI.

Pedijatrijska populacija < 12 godina

Ukupno 66 prethodno liječenih bolesnika s teškom hemofilijom A (32 ispitanika u dobi <6 godina i 34 ispitanika u dobi od 6 do <12) dobivalo je dozu u pedijatrijskom ispitivanju. Režim profilakse bio je 40 do 60 IU/kg lijeka ADYNOVI dvaput tjedno. Srednja doza (SD) bila je 54,3 (6,3) IU/kg i medijan učestalosti infuzije na tjedan 1,87. Medijan sveukupnog ASK-a bio je 2,0 (interkvartilni raspon: 3,9) za 65 ispitanika u populaciji liječenoj prema planu ispitivanja, a medijan ASK-a za spontane epizode krvarenja i epizode krvarenja u zglobovima bili su 0 (interkvartilni raspon: 1,9). Kod režima profilakse, 24 od 65 ispitanika (37%) nije iskusilo epizode krvarenja, 47 od 65 ispitanika (72%) nije iskusilo epizode krvarenja u zglobovima i 43 od 65 ispitanika (66%) nije iskusilo spontane epizode.

Od 70 epizoda krvarenja zabilježenih tijekom pedijatrijskog ispitivanja, 82,9% kontrolirana su 1 infuzijom, a 91,4% kontrolirana su sa 1 ili 2 infuzije. U 63 od 70 (90%) epizoda krvarenja kontrola krvarenja bila je ocijenjena odlično (potpuno olakšanje bolova i prestanak objektivnih znakova krvarenja nakon pojedinačne infuzije) ili dobro (definitivno olakšanje boli i/ili poboljšanje znakova krvarenja nakon jedne infuzije).

Perioperativno liječenje (kirurška profilaksa)

U 21 pojedinačnog ispitanika u ispitivanju kirurških zahvata proveden je i ocijenjen ukupno 21 veliki kirurški postupak i 5 dodatnih manjih kirurških postupaka. Za veće kirurške zahvate, predoperacijska udarna doza bila je u rasponu od 36 IU/kg do 109 IU/kg (medijan: 63 IU/kg); a postoperacijska ukupna doza u rasponu od 186 IU/kg do 1320 IU/kg (medijan: 490 IU/kg). Medijan ukupne doze za veće kirurške zahvate bio je 553 IU/kg (raspon: 248-1394 IU/kg), a medijan ukupne doze manjih kirurških zahvata bio je 106 IU/kg (raspon: 76-132 IU/kg).

Perioperativna hemostatska djelotvornost ocijenjena je kao odlična (gubitak krvi manji od ili jednak očekivanom za istu vrstu postupka koja je provedena na bolesniku koji nema hemofiliju, a potrebne krvne komponente za transfuzije manje od ili jednake onima koje su očekivane u populaciji koja nema hemofiliju) za svih 26 (21 većih, 5 manjih) postupaka. Medijan (interkvartilni raspon) zabilježenog intraoperacijskog gubitka krvi (n=14) bio je 10,0 (20,0) ml u usporedbi s predviđenim prosječnim gubitkom krvi (n=14) od 150,0 (140,0) ml za veće ortopedске kirurške zahvate.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ADYNOVI u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje nedostatka kongenitalnog faktora VIII. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Dugotrajno profilaktičko liječenje u pedijatrijskih i odraslih ispitanika

Dugoročna sigurnost i djelotvornost lijeka ADYNOVI u profilaksi i liječenju epizoda krvarenja procjenjivana je u 216 pedijatrijskih i odraslih prethodno liječenih bolesnika (PTPs) s teškom hemofilijom A, koji su prethodno sudjelovali u drugim ispitivanjima lijeka ADYNOVI ili kojima je lijek ADYNOVI primijenjen prvi put. U liječenoj populaciji ispitanici su dvaput tjedno primali fiksnu dozu od 40 do 50 IU/kg ako su bili u dobi ≥ 12 godina ili 40 do 60 IU/kg ako su bili u dobi < 12 godina. Doza je prilagođavana do 80 IU/kg dvaput tjedno ako je to bilo potrebno da bi se održala vrijednost najniže razine faktora VIII od $> 1\%$. Ispitanici koji su odabrali personaliziranu (farmakokinetički prilagođenu) profilaksu primali su najmanje dvaput tjedno doze do 80 IU/kg po infuziji kojima su cilj bile vrijednosti najniže razine faktora VIII od $\geq 3\%$. ASK-ovi po profilaktičkom režimu, mjestu krvarenja i etiologiji navedeni su u Tablici 3.

Tablica 3: Anualizirana stopa krvarenja (ASK) po profilaktičkom režimu (populacija ITT)

Etiologija mjesta krvarenja	Dvaput tjedno (N = 186)	Svakih 5 dana (N = 56)	Svakih 7 dana (N = 15)	Prilagođeno prema FK ^a (N = 25)
	Srednja vrijednost [točkovna procjena – 95-postotni interval pouzdanosti]			
Ukupno	2,2 [1,85 – 2,69]	2,1 [1,54 – 2,86]	2,7 [1,44 – 5,20]	2,6 [1,70 – 4,08]
Zglob	1,2 [0,96 – 1,58]	1,1 [0,81 – 1,55]	2,0 [0,90 – 4,62]	1,4 [0,91 – 2,17]
Spontano	1,2 [0,92 – 1,56]	1,3 [0,87 – 2,01]	1,8 [0,78 – 4,06]	1,0 [0,54 – 1,71]

Točkovne procjene i 95-postotni intervali pouzdanosti dobiveni su iz generaliziranog linearnog modela koji odgovara negativnoj binomnoj distribuciji s logaritamskom funkcijom.
Ispitanici koji su primali doze u sklopu više režima obuhvaćeni su sažecima za više režima.
Uključuje sve ispitanike u ispitivanju (odrasli i pedijatrijski ispitanici u dobi < 18 godina.) Za dva puta tjedno i doziranje prilagođeno prema FK, nijedan ispitanik u dobi < 12 godina nije bio uključen u doziranje svakih 5 i 7 dana.
ITT = namjera liječenja; N = broj ispitanika obuhvaćenih analizom
^a Cilj je vrijednost najniže razine aktivnost faktora VIII od $\geq 3\%$ normalne vrijednosti

Potrebno je imati na umu da ASK nije usporediv između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih ispitivanja.

Dugotrajna hemostatska djelotvornost ocijenjena je u 910 epizoda krvarenja u kojima je primijenjen lijek ADYNOVI, i to kao odlična ili dobra u 88,5% epizoda krvarenja. Za sve dobne kategorije te za oba režima, režim s fiksnom dozom, kao i režim s farmakokinetički prilagođenom dozom, rezultati $> 85\%$ liječenja krvarenja ocijenjeni su kao odlični ili dobri. U većine epizoda krvarenja primijenjene su jedna (74,0%) ili dvije (15,4%) infuzije.

Kliničko ispitivanje personalizirane profilakse u adolescenata i odraslih ispitanika PROPEL

Sigurnost i djelotvornost lijeka ADYNOVI procjenjivana je u prospektivnom, randomiziranom, otvorenom multicentričnom ispitivanju 121 (115 randomiziranih) ispitanika, i to adolescenata (u dobi 12 – 18 godina) i odraslih prethodno liječenih bolesnika (PTPs) s teškom hemofilijom A tijekom 12 mjeseci liječenja. Ispitivanjem su se uspoređivala 2 farmakokinetički dizajnirana profilaktička režima doziranja lijeka ADYNOVI kojima su ciljane vrijednosti najniže razine faktora VIII od 1 – 3% kad se dozira dvaput tjedno (N = 57) ili 8 – 12% kad se dozira svaki drugi dan (N = 58), i to ocjenjivanjem udjela sudionika koji su ostvarili ukupni ASK 0 u drugom 6-mjesečnom razdoblju ispitivanja.

Prosječne profilaktičke doze primijenjene u skupinama s vrijednostima najnižih razina od 1 – 3% i 8 – 12 % bile su 3866,1 IU/kg godišnje [prosječan broj (SD) infuzija tjedno = 2,3 (0,58)], odnosno 7532,8 IU/kg godišnje [(prosječan broj (SD) infuzija tjedno = 3,6 (1,18)]. Nakon prilagodbe doze tijekom prvog 6-mjesečnog razdoblja profilakse medijan vrijednosti najnižih razina u drugom 6-mjesečnom razdoblju (na temelju jednostupanjskog testa koagulacije i izračunat do kraja planiranog intervala infuzije) kretao se od 2,10 IU/dl do 3,00 IU/dl u skupini s vrijednostima najniže razine 1 – 3% te od 10,70 IU/dl do 11,70 IU/dl u skupini s vrijednostima najniže razine 8 – 12%, što je pokazalo da je doziranje u 2 profilaktička režima općenito adekvatno za postizanje i održavanje željenih vrijednosti najnižih razina faktora VIII.

Mjera primarnog ishoda ispitivanja, udio ispitanika u populaciji ITT bolesnika čiji je ukupni ASK bio 0 tijekom drugog 6-mjesečnog razdoblja, nije postignuta u populaciji ITT bolesnika ($p = 0,0545$) ali je postignuta u populaciji ispitanika liječenih prema planu ispitivanja ($p = 0,0154$). Udjeli randomiziranih ispitanika čije su vrijednosti ASK-ova za ukupna krvarenja, ASK-ova za spontana krvarenja i anualiziranih stopa krvarenja u zglobovima (ASKZ-ova) za spontana krvarenja iznosile 0 tijekom drugog 6-mjesečnog razdoblja ispitivanja prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4: Anualizirana stopa krvarenja (ASK) jednaka 0, drugo 6-mjesečno razdoblje ispitivanja

	Udio ispitanika bez krvarenja u 6 mjeseci [točkovna procjena – 95-postotni interval pouzdanosti]	
	Populacija ITT	
	Najniža razina 1 – 3% (N = 57)	Najniža razina 8 – 12% (N = 58)
ASK 0 ukupno	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
ASK 0 spontano	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
ASKZ 0 spontano	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]
<i>ASK = anualizirana stopa krvarenja. ASKZ = anualizirana stopa krvarenja u zglobovima. Anualizirana stopa krvarenja utvrđena je dijeljenjem broja krvarenja razdobljem promatranja u godinama.</i>		
	Udio ispitanika bez krvarenja u 6 mjeseci [točkovna procjena – 95-postotni interval pouzdanosti]	
	Populacija liječena prema planu ispitivanja	
	Najniža razina 1 – 3% (N = 52)	Najniža razina 8 – 12% (N = 43)
ASK 0 ukupno	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
ASK 0 spontano	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
ASKZ 0 spontano	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]
<i>ASK = anualizirana stopa krvarenja. ASKZ = anualizirana stopa krvarenja u zglobovima. Populacija liječena prema planu ispitivanja = svi ispitanici u kojih je dovršeno drugo 6-mjesečno profilaktičko liječenje i nije bilo većih odstupanja od plana koja bi utjecala na rezultate ispitivanja. Anualizirana stopa krvarenja utvrđena je dijeljenjem broja krvarenja razdobljem promatranja u godinama.</i>		

Potrebno je imati na umu da ASK nije usporediva između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih ispitivanja.

ASK-ovi za ukupna krvarenja, ASK-ovi za spontana krvarenja i ASKZ-ovi za spontana krvarenja tijekom drugog 6-mjesečnog razdoblja ispitivanja prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5: Anualizirana stopa krvarenja (ASK), drugo 6-mjesečno razdoblje ispitivanja

	(Populacija ITT)			
	Najniža razina 1 – 3% (N = 57)		Najniža razina 8 – 12% (N = 53)	
	Medijan	Srednja vrijednost (SD)	Medijan	Srednja vrijednost (SD)
ASK ukupno	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
ASK spontano	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
ASKZ spontano	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
<i>ASK = anualizirana stopa krvarenja. ASKZ = anualizirana stopa krvarenja u zglobovima.</i>				
<i>Anualizirana stopa krvarenja utvrđena je dijeljenjem broja krvarenja razdobljem promatranja u godinama.</i>				
	Populacija liječena prema planu ispitivanja			
	Najniža razina 1 – 3% (N = 52)		Najniža razina 8 – 12% (N = 43)	
	Medijan	Srednja vrijednost (SD)	Medijan	Srednja vrijednost (SD)
ASK ukupno	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
ASK spontano	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
ASKZ spontano	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
<i>ASK = anualizirana stopa krvarenja. ASKZ = anualizirana stopa krvarenja u zglobovima.</i>				
<i>Populacija liječena prema planu ispitivanja = svi ispitanici u kojih je dovršeno drugo 6-mjesečno profilaktičko liječenje i nije bilo većih odstupanja od plana koja bi utjecala na rezultate ispitivanja.</i>				
<i>Anualizirana stopa krvarenja utvrđena je dijeljenjem broja krvarenja razdobljem promatranja u godinama</i>				

Ukupno 242 epizode krvarenja u 66 ispitanika liječene su lijekom ADYNOVI; 155 krvarenja u 40 ispitanika u skupini s vrijednošću najniže razine 1 – 3% i 87 krvarenja u 26 ispitanika u skupini s vrijednošću najniže razine 8 – 12%. Većina krvarenja (86,0%, 208/242) liječena je pomoću 1 ili 2 infuzije; liječenje krvarenja ocijenjeno je pri završetku epizode krvarenja odličnim ili dobrim u 84,7% (205/242) krvarenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika (PK) lijeka ADYNOVI procijenjena je u ukriženom ispitivanju oktokoga alfa u 26 ispitanika (18 odraslih i 8 adolescenata) i u 22 ispitanika (16 odraslih i 6 adolescenata) nakon 6 mjeseci liječenja lijekom ADYNOVI. Aktivnost faktora VIII u plazmi izmjerena je jednostupanjskim testom koagulacije i kromogenim testom.

ADYNOVI ima prošireni poluvijek od 1,4 do 1,5-puta usporedbi s rekombinantnim ljudskim faktorom koagulacije VIII pune duljine (oktokog alfa) u populaciji adolescenata i odraslih, kako je određeno na temelju jednostupanjskog testa koagulacije odnosno kromogenog testa. Zabilježen je i porast AUC i smanjenje klirensa u usporedbi s nadređenom molekulom oktokog alfa. Prirast po jedinici doze bio je usporediv s oba proizvoda. Promjena PK parametara bila je slična u populaciji odraslih i adolescenata i između jednostupanjskog testa koagulacije i testa s kromogenim supstratom.

Pedijatrijska farmakokinetika

Farmakokinetički parametri izračunati na 39 ispitanika mlađih od 18 godina (analiza populacije s namjerom liječenja) dostupni su za 14 djece (2 do manje od 6 godina), 17 starije djece (6 do manje od 12 godina) i 8 adolescenata (12 do <18 godina). Produljenje poluvijeka u pedijatrijskoj populaciji bilo je 1,3- do 1,5-struko koristeći jednostupanjski test koagulacije i kromogeni test. Srednja vrijednost klirensa (na temelju tjelesne težine) lijeka ADYNOVI bila je veća i srednja vrijednost poluvijeka bila je manja u djece mlađe od 12 godina nego kod odraslih.

Za djecu mlađu od 12 godina možda će biti potrebna veća doza, vidjeti dio 4.2.

Tablica 6: Farmakokinetički parametri pomoću kromogenog testa (Aritmetička sredina ± SD)

FK parametri	ADYNOVI Odrasli (18 godina i stariji) N= 18 Doza: 45 ± 5 IU/kg	ADYNOVI Adolescenti (12-<18 godina) N= 8 Doza: 45 ± 5 IU/kg	ADYNOVI Pedijatrijski bolesnici (6-<12 godina) N= 17 Doza: 50 ± 10 IU/kg	ADYNOVI Pedijatrijski bolesnici (< 6 godina) N= 14 Doza: 50 ± 10 IU/kg
Dizajn	Pojedinačna farmakokinetika s punim uzorkovanjem ^a		Populacijska farmakokinetika s djelomičnim uzorkovanjem ^b	
Terminalni poluvijek [h]	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
MRT [h]	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
CL [mL/(kg·h)] ^d	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Prirast po jedinici doze [(IU/dL)/(IU/kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	np ^c (2,19 ± 0,40)	np ^c (1,90 ± 0,27)
AUC _{0-Inf} [IU·h/dl]	2589 ± 848	1900 ± 841	2259 ± 514	2190 ± 1593
V _{ss} [dl/kg]	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
C _{max} [IU/dl]	145 ± 29	117 ± 28	np ^c (130 ± 24)	np ^c (117 ± 16)

Skraćenice: C_{max}: maksimalna zabilježena aktivnost; AUC: područje ispod krivulje; MRT: srednja vrijednost vremena zadržavanja; CL: klirens; V_{ss}: volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže prilagođen tjelesnoj težini,

^a Pojedinačna farmakokinetika sa 12 uzoraka nakon infuzije.

^b Populacijski farmakokinetički model sa 3 uzorka nakon infuzije na temelju randomiziranog rasporeda vađenja krvi.

^c NP, Nije primjenjivo, kako je prirast po jedinici doze i C_{max} u djece određivan je putem pojedinačne farmakokinetike. Rezultati za prirast po jedinici doze i C_{max} određen pojedinačnom farmakokinetikom su u zagradi.

^d Vrijednost klirensa 12,18 ml/(kg·h) za ispitanika 122001 u dobnoj skupini 12 do < 18 godina nije uključena u analizu klirensa.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u majmuna *Cynomolgus*, dvije životinje pokazale su vakuolizaciju na bubrezima u grupi sa srednjom dozom (350 IU/kg). Vakuolizacije se nisu oporavile nakon 2 tjedna. Nije poznata relevantnost za ljude u pogledu vakuolizacije bubrega u prekliničkim ispitivanjima.

Neklinički podaci ograničeni su na 1 mjesec izlaganja i nisu provedena nikakva ispitivanja lijeka ADYNOVI na mladim životinjama. Prema tome nije moguće donijeti zaključak o potencijalnoj opasnosti PEG nakupljanja u raznim tkivima/organima relevantnoj za kroničnu primjenu lijeka ADYNOVI u pedijatrijskoj populaciji.

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti, kancerogenosti ili reproduktivne toksičnosti s lijekom ADYNOVI.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

manitol (E421)
trehaloza dihidrat
histidin
glutation
natrijev klorid
kalcijev klorid dihidrat (E509)
tris(hidroksimetil)aminometan
polisorbat 80 (E433)

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

2 godine.

Prije otvaranja, lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom razdoblja od najviše 3 mjeseca. Zabilježite datum završetka tromjesečnog čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi na pakiranju lijeka. Taj datum nikad ne bi trebao prijeći datum otisnut na vanjskom pakiranju. Na kraju tog razdoblja lijek ne smijete vratiti natrag u hladnjak, nego iskoristiti ili baciti.

Nakon pripreme:

Kemijska i fizička stabilnost rekonstituiranog lijeka dokazana je tijekom 3 sata pri temperaturi ne višoj od 30 °C. S mikrobiološkog gledišta, osim ako metoda rekonstitucije isključuje rizik kontaminacije mikroorganizmima, lijek je potrebno odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja rekonstituiranog lijeka odgovornost su korisnika. Ne odlagati u hladnjak.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.

ADYNOVI s uređajem BAXJECT II Hi-Flow: bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

ADYNOVI u sustavu BAXJECT III: hermetički zatvoreni blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa I, zatvorena gumenim čepom od klorobutila sadrži 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU ili 3000 IU praška.

Staklena bočica tipa I, zatvorena gumenim čepom od klorobutila ili bromobutila sadrži 5 ml vode za injekcije.

Ovaj lijek dolazi u jednoj od sljedeći konfiguracija:

- ADYNOVI s uređajem BAXJECT II Hi-Flow: Jedno pakiranje sadrži bočicu s praškom, bočicu s otapalom i uređaj za rekonstituciju (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI u sustavu BAXJECT III: Jedno pakiranje sadrži u hermetički zatvorenom blisteru sustav BAXJECT III spreman za korištenje, s bočicom s praškom i bočicom s otapalom već pričvršćenim za rekonstituciju).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

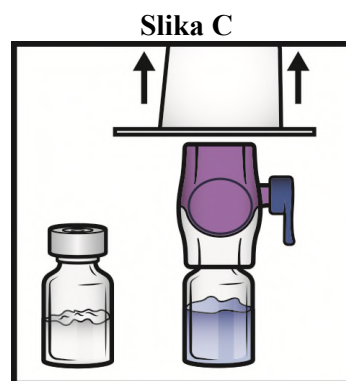
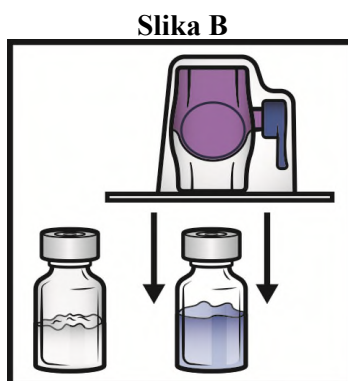
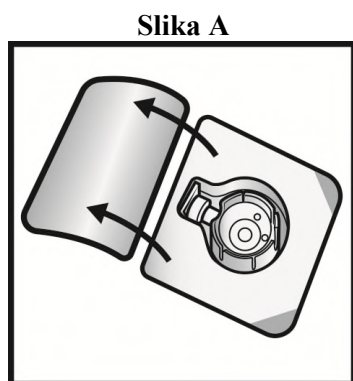
Rekonstituirani lijek treba vizualno pregledati prije primjene kako biste provjerili sadrži li bilo kakve vidljive čestice ili je došlo do promjene boje. Otopina bi trebala biti bistra ili blago opalescentna. Nemojte koristiti otopine koje su mutne ili imaju taloge.

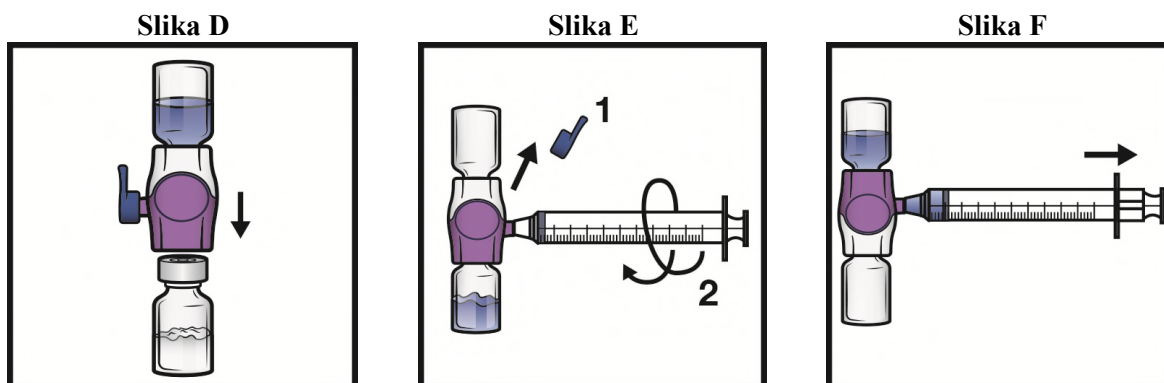
Nakon rekonstitucije otopina ima pH od 6,7 do 7,3. Osmolalnost je ≥ 380 mOsmol/kg.

Priprema i rekonstitucija pomoću uređaja BAXJECT II Hi-Flow:

Za rekonstituciju koristiti samo bočicu s otapalom i uređaj za rekonstituciju koji se nalaze u pakiranju.

1. Koristite antiseptičku tehniku (čisti uvjeti s malim brojem mikroorganizama) i ravnu radnu površinu tijekom postupka rekonstitucije.
2. Prije uporabe pustite da bočice s praškom i otapalom dosegnu sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
3. Skinite plastične zatvarače s bočica s praškom i otapalom.
4. Očistite gumene čepove alkoholnom maramicom i pričekajte da se osuše prije upotrebe.
5. Otvorite pakiranje uređaja BAXJECT II Hi-Flow tako da odlijepite pokrov ne dirajući unutrašnjost (slika A). Nemojte vaditi uređaj iz pakiranja.
6. Okrenite pakiranje naopako. Pritisnite prema dolje kako biste ubacili prozirni plastični šiljak uređaja u pakiranje kroz čep bočice otapala (slika B).
7. Uhvatite pakiranje BAXJECT II Hi-Flow za rub i skinite pakiranje s uređaja (slika C). Nemojte skidati plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II Hi-Flow. Ne dotičite izloženi plastični ljubičasti šiljak.
8. Okrenite sustav naopako tako da je bočica s otapalom na vrhu. Brzo umetnite ljubičasti plastični šiljak do kraja u čep bočice s praškom tako da ga pogurnete prema dolje (slika D). Vakuum će uvući otapalo u bočicu s praškom.
9. Nježno kružeći bočicom miješajte dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte odlagati u hladnjak nakon rekonstitucije.





Primjena

- Vizualno pregledajte rekonstituiranu otopinu prije primjene kako biste isključili prisutnost vidljivih čestica ili promjenu boje.
 - Izgled pripremljene otopine bistar je i bezbojan.
 - Ne koristiti ako primijetite vidljive čestice ili promjenu boje.
- Primijeniti što je prije moguće, ali ne duže od 3 sata nakon pripreme.

Koraci primjene

1. Skinite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II Hi-Flow (slika E). **Ne uvlačite zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku s uređajem BAXJECT II Hi-Flow. Preporučuje se koristiti *luer-lock* štrcaljku.
2. Okrenite sustav naopako (tako da je bočica s otopljenim praškom na vrhu). Uvucite rekonstituiranu otopinu u štrcaljku povlačeći potisnik polako unatrag (slika F).
3. Odvojite štrcaljku, pričvrstite odgovarajuću iglu i injicirajte intravenski. Ako bolesnik treba primiti više od jedne bočice lijeka ADYNOVI, sadržaj više bočica može se uvući u jednu štrcaljku.
Za rekonstituciju svake nove bočice lijeka ADYNOVI s otapalom potreban je novi uređaj BAXJECT II Hi-Flow.
4. Primijenite tijekom razdoblja od najviše 5 minuta (maksimalna brzina primjene je 10 ml po min).

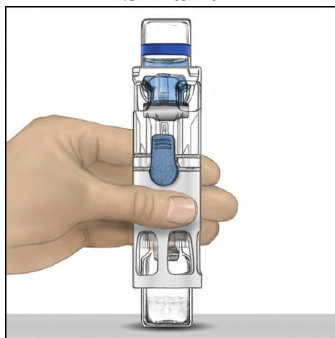
Strogo se preporučuje se da se svaki put kod primjene doze lijeka ADYNOVI evidentira naziv i broj serije lijeka. Odvojive naljepnice nalaze se na bočici s praškom.

Rekonstitucija pomoću sustava BAXJECT III

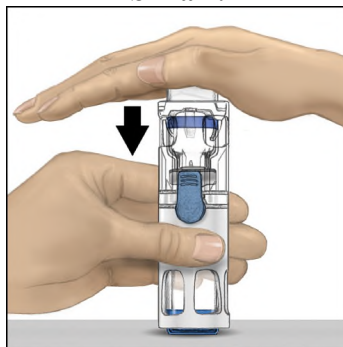
Ne koristiti ako pokrov na blisteru nije u potpunosti zalijepljen.

1. Ako se proizvod i dalje čuva u hladnjaku, uzmite hermetički zatvoreni blister (sadrži bočice praška i otapala već pričvršćene na sustav za rekonstituciju) iz hladnjaka i pričekajte da postigne sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
2. Temeljito operite ruke koristeći sapun i toplu vodu.
3. Otvorite blister lijeka ADYNOVI tako da odlijepite pokrov. Uklonite sustav BAXJECT III iz blistera.
4. Postavite bočicu s praškom na ravnu površinu s bočicom otapala na vrhu (slika 1). Bočica s otapalom ima plavu traku. Ne uklanjajte plavi zatvarač dok ne dobijete upute u kasnijem koraku.
5. Jednom rukom držite bočicu s praškom u sustavu BAXJECT III, drugom rukom čvrsto pritisnite bočicu otapala prema dolje sve dok u potpunosti ne potisnete sustav i otapalo teče u bočicu s praškom (slika 2). Ne nagibajte sustav sve do završetka prijenosa.
6. Provjerite da je prijenos otapala završen. Nježno okrećite bočicu dok se sav materijal ne otopi (slika 3). Pobrinite se da je prašak u potpunosti otopljen, inače sva rekonstituirana otopina neće proći kroz filter uređaja. Prašak se brzo otapa (obično manje od 1 minute). Nakon rekonstitucije otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.

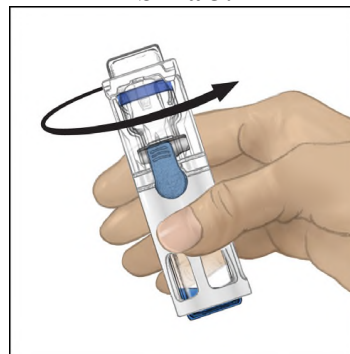
Slika 1:



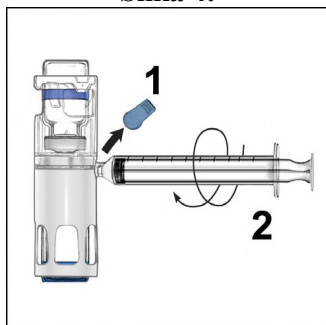
Slika 2:



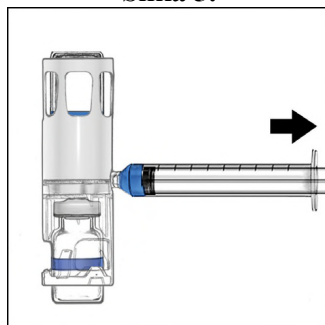
Slika 3:



Slika 4:



Slika 5:



Primjena

- Vizualno pregledajte rekonstituiranu otopinu prije primjene kako biste isključili prisutnost vidljivih čestica ili promjenu boje.
 - Izgled rekonstituirane otopine bistar je i bezbojan.
 - Ne koristiti ako primijetite vidljive čestice ili promjenu boje.
- Primijeniti što je prije moguće, ali ne duže od 3 sata nakon rekonstitucije.

Koraci primjene

1. Skinite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT III (slika 4). **Ne uvlačite zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na uređaj BAXJECT III. Preporučuje se koristiti *luer-lock* štrcaljku.
2. Okrenite sustav naopako (tako da je bočica s otopljenim praškom na vrhu). Uvucite rekonstituiranu otopinu u štrcaljku povlačeći potisnik polako unatrag (slika 5).
3. Odvojite štrcaljku, pričvrstite odgovarajuću iglu i injicirajte intravenski. Ako bolesnik treba primiti više od jedne bočice lijeka ADYNOVI, sadržaj više bočica može se uvući u jednu štrcaljku.
4. Primijenite tijekom razdoblja od najviše 5 minuta (maksimalna brzina primjene je 10 ml po min).

Strogo se preporučuje se da se svaki put kod primjene doze lijeka ADYNOVI evidentira naziv i broj serije lijeka. Odvojive naljepnice nalaze se na blisteru.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Beč
Austrija
medinfoEMEA@takeda.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. siječnja 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 09. studenog 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 250 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADYNOVI 500 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADYNOVI 1000 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ADYNOVI 250 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 250 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegola, što odgovara koncentraciji od 125 IU/ml nakon rekonstitucije s 2 ml otapala.

ADYNOVI 500 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 500 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegola, što odgovara koncentraciji od 250 IU/ml nakon rekonstitucije s 2 ml otapala.

ADYNOVI 1000 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 1000 IU ljudskog koagulacijskog faktora VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegola, što odgovara koncentraciji od 500 IU/ml nakon rekonstitucije s 2 ml otapala.

Potentnost (IU) je određena korištenjem kromogenog testa. Specifična aktivnost lijeka ADYNOVI je otprilike 3800-6000 IU/mg proteina.

Rurioktokog alfa pegol (ljudski koagulacijski faktor VIII (rDNA) s dodatkom polietilenglikola (PEG)) protein je sastavljen od 2332 aminokiseline i molekularne mase od oko 280 kDa konjugiran s 20 kDa polietilenglikola (PEG). Proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNA u staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna bočica s praškom sadrži 0,45 mmol (10 mg) natrija, vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju (prašak za otopinu za injekciju)

Prašak: bijeli do bjelkasti drobljivi prašak.

Otapalo: bistra i bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika 12 godina s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) koji imaju 12 i više godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba provoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

Prethodno neliječeni bolesnici

Sigurnost i djelotvornost lijeka ADYNOVI u prethodno neliječenih bolesnika nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Praćenje liječenja:

Tijekom trajanja liječenja, odgovarajuće određivanje razina faktora VIII savjetuje se kao vodič u određivanje doze koju treba primijeniti i učestalost ponavljanja infuzija. Pojedini bolesnici mogu različito reagirati na faktor VIII, pokazujući različitu duljinu poluvijeka i povrata. Doza koja se bazira na tjelesnoj težini može zahtijevati prilagodbu u bolesnika s premalom ili prekomjernom težinom. Naročito u slučaju većih kirurških zahvata neophodno je precizno praćenje nadomjesne terapije uz pomoć ispitivanja koagulacije (aktivnosti faktora VIII u plazmi).

Ispitivanje na terenu pokazalo je da se razine faktora VIII u plazmi mogu pratiti uz pomoć testa s kromogenim supstratom ili jednostupanjskog testa koagulacije koji se rutinski koriste u kliničkim laboratorijima.

Doziranje

Doza i trajanje nadomjesnog liječenja ovisi o težini nedostatka faktora VIII, o mjestu i opsegu krvarenja te o kliničkom stanju bolesnika.

Broj primijenjenih jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (engl. *International Units*, IU), koje su povezane s trenutačnim standardom Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) za koncentrat za lijekove s faktorom VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se u postotku (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili bolje u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodne standarde za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII odgovara količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Liječenje kod krvarenja

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskom saznanju da 1 IU faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl. Potrebna doza određuje se uz pomoć sljedeće formule:

Potreban broj međunarodnih jedinica (IU) = tjelesna težina (kg) x željeno povećanje faktora VIII (%) x 0,5

Količina koja će se primjenjivati i učestalost primjene uvijek trebaju biti usmjerene na kliničku učinkovitost u pojedinačnom slučaju.

U slučaju sljedećih događaja krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod zadane razine aktivnosti u plazmi (u % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem razdoblju.

Sljedeća Tablica 1 može se koristiti za usmjeravanje doziranja pri epizodama krvarenja i kirurških zahvata:

Tablica 1: Vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i kirurških zahvata

Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doza (sati)/trajanje liječenja (dani)
Krvarenje Početna hemartroza, krvarenje u mišiću ili usnoj šupljini.	20 – 40	Ponavljati injekcije svakih 12 do 24 sata. Najmanje 1 dan, dok se ne zaustavi krvarenje na koje upućuje bol, ili do zacjeljenja.
Jača hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematom	30 – 60	Ponoviti injekcije svakih 12 do 24 sata tijekom 3-4 dana ili dulje do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Ponoviti injekcije svakih 8 do 24 sata dok se ne ukloni opasnost.
Kirurški zahvati <i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata tijekom najmanje 1 dana, do zacjeljenja.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i poslije kirurškog zahvata)	Ponoviti injekcije svakih 8 do 24 sata do odgovarajućeg zacjeljivanja rane, a zatim nastaviti liječenje još najmanje 7 dana da bi se aktivnost faktora VIII održavala na razini od 30% do 60% (IU/dl).

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu preporučuje se doza od 40 do 50 IU lijeka ADYNOVI po kg tjelesne težine dvaput tjedno u razmacima od 3 do 4 dana. Prilagodba doza i intervala primjene može se uzeti u obzir na temelju ostvarenih razina FVIII i sklonosti pojedinca krvarenju (vidjeti dijelove 5.1, 5.2).

Pedijatrijska populacija

Doziranje u liječenju kod krvarenja u pedijatrijskih bolesnika (12 do 18 godina) isto je kao i kod liječenja odraslih bolesnika. Profilaktičko liječenje bolesnika koji imaju 12 do <18 godina isto je kao i kod liječenja odraslih bolesnika. Trenutno dostupni podaci za bolesnike mlađe od 12 godina opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2. Prilagodba doza i intervala primjene može se uzeti u obzir na temelju ostvarenih razina FVIII i sklonosti pojedinca krvarenju (vidjeti dijelove 5.1, 5.2).

Način primjene

ADYNOVI se primjenjuje intravenski.

Potrebno je odrediti brzinu primjene koja će biti ugodna za bolesnika, a do najviše 10 ml/min.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, oktokog alfa kao ishodišnu molekulu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznate alergijske reakcije na protein miša ili hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti alergijskog tipa zabilježene su za ADYNOVI, uključujući anafilaksiju. Lijek sadrži tragove proteina miša i hrčka. Ako se pojave simptomi preosjetljivosti, bolesnicima treba savjetovati da smjesta prestanu uzimati lijek i jave se svome liječniku. Bolesnici trebaju biti informirani o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsima, piskanje u plućima, hipotenziju i anafilaksiju.

U slučaju šoka, potrebno je provesti standardno medicinsko liječenje za šok.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženošću faktoru VIII, a najveći je unutar prvih 50 dana izloženosti, ali ostaje prisutan tijekom cijelog života, iako je manje čest.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu niski titar predstavlja manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Indukcija imunološke tolerancije (IIT)

Nema dostupnih kliničkih podataka za upotrebu lijeka ADYNOVI u IIT-u.

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, nadomjesna terapija u kojoj se koristi faktor VIII može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije povezane s kateterom u liječenju

Ako je potreban centralni venski kateter (engl. *central venous access device*, CVAD), treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterijemija i tromboza na mjestu postavljenog katetera.

Razmatranja povezana s pomoćnom tvari

Ovaj lijek sadrži do 12,42 mg natrija po bočici, što odgovara 0,62% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. Ovisno o tjelesnoj masi i doziranju, bolesnik će

možda primiti više od jedne bočice. To treba uzeti u obzir u bolesnika u režimu prehrane s kontroliranim unosom natrija.

Posebno se preporučuje da se prilikom svakog davanja lijeka ADYNOVI bolesniku zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se očuvala poveznica između bolesnika i serije lijeka.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se i na odrasle osobe i na djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu zabilježene interakcije lijekova koji sadrže ljudski koagulacijski faktor VIII (rDNA) s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s faktorom VIII. Zbog rijetke pojave hemofilije A u žena, nisu dostupni podaci o primjeni faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja. Faktor VIII se stoga u trudnoći i tijekom dojenja smije koristiti samo ako za to postoje jasne indikacije.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ADYNOVI ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Rijetko su opaženi preosjetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, pečenje i peckanje na mjestu injekcije, zimicu, navale crvenila, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsima, trnce, povraćanje i piskanje u plućima) koje u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući ADYNOVI. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju (vidjeti dio 5.1).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost lijeka ADYNOVI procjenjivana je u 365 prethodno liječena bolesnika s teškom hemofilijom A (faktor VIII manji od 1% od normalnog) koji su primili najmanje jednu dozu lijeka ADYNOVI u 6 dovršenih multicentričnih, prospektivnih, otvorenih kliničkih ispitivanja i 1 kliničkom ispitivanju u tijeku.

Tablica u nastavku prikazuje nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (organski sustav i preporučeni pojam).

Učestalost pojavljivanja prikazana je prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nije poznato (nije se moglo procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Prijavljene nuspojave za lijek ADYNOVI

MedDRA standardna klasifikacija prema organskim sustavima	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Inhibicija faktora VIII	Manje često (PTPs)*
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Manje često
	Anafilaktička reakcija**	Nije poznato
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Vrlo često
	Omaglica	Često
Poremećaji oka	Okularna hiperemija	Manje često
Krvožilni poremećaji	Navale crvenila	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	Proljev	Često
	Mučnina	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Često
	Osip popraćen svrbežom	Manje često
	Urtikarija	Često
Pretrage	Povećan broj eozinofila	Manje često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Reakcija povezana s infuzijom	Manje često
* Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno liječeni bolesnici (engl. <i>previously-treated patients</i>). Pri izračunu učestalosti u obzir su uzeti svi štetni događaji, kako povezani, tako i nepovezani. ** Nuspojave prepoznate tijekom postmarketinškog praćenja.		

Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost

Zabilježeni događaj preosjetljivosti bio je blagi prolazni osip koji nije bio ozbiljan, koji se pojavio u jednog dvogodišnjeg bolesnika koji je i prethodno bio razvio osip dok je uzimao ADYNOVI.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti jednaki kao u odraslih osoba. Sigurnost lijeka ADYNOVI procjenjivana je u 38 ispitanika < 6 godina i 34 ispitanika u dobi od 6 do < 12 godina koji su nakupili ukupno 2880 dana izloženosti (DI) odnosno 2975 DI. Srednja vrijednost (SD) dobi bila je 3,3 (1,55) odnosno 8,1 (1,92) godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni simptomi predoziranja rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, krvni koagulacijski faktor VIII, ATK oznaka: B02BD02.

Kompleks faktora VIII/von Willebrandova faktora sastoji se od dviju molekula (faktora VIII i von Willebrandova faktora) različitih fizioloških funkcija. Kada se lijek primjeni u bolesnika s hemofilijom, faktor VIII veže se za endogeni von Willebrandov faktor u bolesnikovu krvotoku. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX te tako ubrzava pretvorbu faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i tako omogućuje stvaranje krvnog ugruška. Hemofilija A spolno je vezani nasljedni X-kromosomski poremećaj koagulacije krvi zbog smanjene razine faktora VIII:C te dovodi do obilnog krvarenja u zglobovima, mišićima ili unutrašnjim organima, bilo spontano ili uzrokovano slučajnom ili kirurškom traumom. Nadomjesnom terapijom povećava se razina faktora VIII u plazmi i tako omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora te korekcija sklonosti krvarenju.

Rurioktokog alfa pegol je pegilirani rekombinantni ljudski faktor VIII pune duljine produljenog poluvijeka. Rurioktokog alfa pegol kovalentni je konjugat oktokoga alfa koji se sastoji od 2332 aminokiseline s reagensom polietilenglikolom (PEG) (MW 20 kDa). Terapijska aktivnost rurioktokog alfa pegola potječe od oktokoga alfa, koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka. Oktokog alfa se potom kovalentno konjugira s reagensom PEG. PEG skupina konjugirana je s oktokogom alfa da bi se povećao poluvijek u plazmi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika lijeka ADYNOVI procijenjene su u pivotalnom multicentričnom, otvorenom, prospektivnom kliničkom ispitivanju u kojem je uspoređivana djelotvornost profilaktičkog režima liječenja uz doziranje dva puta tjedno s liječenjem kod krvarenja i utvrđena hemostatska djelotvornost u liječenju epizoda krvarenja. Ukupno je 137 muških prethodno liječenih bolesnika (u dobi od 12 do 65 godina) s teškom hemofilijom A primalo najmanje jednu infuziju lijeka ADYNOVI. Dvadeset i pet od 137 ispitanika bili su adolescenti (12 do manje od 18 godina).

Imunogenost

Nijedan od ispitanika koji su sudjelovali u nekima od 6 završenih kliničkih ispitivanja provedenih u prethodno liječenih bolesnika (PTPs) nije razvio trajna neutralizirajuća antitijela (inhibitore) na faktor VIII od $\geq 0,6$ BU/ml (na temelju nijmegenske modifikacije testa Bethesda). Jedan je bolesnik razvio prolazni inhibitor na faktore VIII na donjoj granici pozitivnosti (0,6 BU) tijekom personalizirane profilakse usmjerene na postizanje razine faktora VIII od 8 – 12%.

Iz ispitivanja koje je u tijeku, a koje se provodi u prethodno neliječenih bolesnika < 6 godina s teškom hemofilijom A, primljena su preliminarna izvješća o 9 slučajeva razvoja inhibitora na faktore VIII povezanih s liječenjem lijekom ADYNOVI.

Profilaktičko liječenje

Ispitanici koju su primili profilaksu lijekom (n= 120) ADYNOVI uz dozu od 40-50 IU po kg dvaput tjedno ili liječenje kod krvarenja (n= 17) lijekom ADYNOVI uz dozu od 10-60 IU po kg tijekom šestomjesečnog razdoblja. Medijan intervala doziranja bio je 3,6 dana i srednja doza (SD) bila je 48,7 (4,4) IU/kg. Od 120 ispitanika koji su primali profilaksu, 118 (98%) ih je ostalo na početnom preporučenom režimu bez prilagodbe doze, a 2 su ispitanika povećala svoju dozu na 60 IU/kg tijekom profilakse zbog krvarenja u ciljanim zglobovima.

U populaciji liječenoj prema planu ispitivanja, odnosno kod koje je doziranje bilo prema specifičnim zahtjevima u planu ispitivanja, ukupno 101 ispitanik bio je na režimu doziranja dvaput tjedno u

skupini koja je primala profilaksu, a 17 ispitanika liječeno je po epizodi u skupini liječenoj kod krvarenja. Medijan analizirane stope krvarenja (ASK) u skupini liječenoj kod krvarenja iznosio je 41,5 u usporedbi sa 1,9 kod primjene režima profilakse dvaput tjedno. Medijan ASK-a za zglobove (Q1, Q3) u skupini liječenoj kod krvarenja bio je 38,1 (24,5; 44,6) u usporedbi sa 0,0 (0,0; 2,0) kod režima profilakse, a medijan ASK-a za spontano krvarenje bio je 21,6 (11,2; 33,2) u skupini liječenoj kod krvarenja u usporedbi sa 0,0 (0,0; 2,2) kod profilakse. Rezultati za populaciju s potpunim podacima za analizu bili su slični onima za populaciju liječenu prema planu ispitivanja. Napominjemo da ASK nije usporediva između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih ispitivanja.

Od 101 ispitanika 40 (40%) ih nije iskusilo epizode krvarenja, 58 od 101 ispitanika (57%) nije iskusilo epizode krvarenja u zglobovima i 58 od 101 ispitanika (57%) nije iskusilo spontane epizode krvarenja u skupini na profilaksi. Svi ispitanici u skupini liječenoj kod krvarenja doživjeli su epizodu krvarenja, uključujući epizodu krvarenja u zglobovima ili spontanu epizodu krvarenja.

Liječenje epizoda krvarenja

U populaciji liječenoj prema planu ispitivanja, lijekom ADYNOVI liječeno je ukupno 518 epizoda krvarenja. Od tih, 361 epizoda krvarenja (n= 17 ispitanika) pojavile su se u skupini liječenoj kod krvarenja i 157 (n= 61 ispitanika) u skupini na profilaksi. Medijan doze po infuziji za liječenje epizoda krvarenja u populaciji liječenoj po protokolu bio je 32,0 (interkvartilni raspon: 21,5) IU po kg. Sveukupno je 95,9% epizoda krvarenja bilo kontrolirano sa 1 do 2 infuzija i 85,5% sa samo 1 infuzijom. Od 518 epizoda krvarenja, 96,1% bilo je ocijenjeno odlično (potpuno olakšanje bolova i prestanak objektivnih znakova krvarenja nakon pojedinačne infuzije) ili dobro (definitivno olakšanje boli i/ili poboljšanje znakova krvarenja nakon jedne infuzije) u njihovom odgovoru na liječenje lijekom ADYNOVI.

Pedijatrijska populacija < 12 godina

Ukupno 66 prethodno liječenih bolesnika s teškom hemofilijom A (32 ispitanika u dobi <6 godina i 34 ispitanika u dobi od 6 do <12) dobivalo je dozu u pedijatrijskom ispitivanju. Režim profilakse bio je 40 do 60 IU/kg lijeka ADYNOVI dvaput tjedno. Srednja doza (SD) bila je 54,3 (6,3) IU/kg i medijan učestalosti infuzije na tjedan 1,87. Medijan sveukupnog ASK-a bio je 2,0 (interkvartilni raspon: 3,9) za 65 ispitanika u populaciji liječenoj prema planu ispitivanja, a medijan ASK-a za spontane epizode krvarenja i epizode krvarenja u zglobovima bili su 0 (interkvartilni raspon: 1,9). Kod režima profilakse, 24 od 65 ispitanika (37%) nije iskusilo epizode krvarenja, 47 od 65 ispitanika (72%) nije iskusilo epizode krvarenja u zglobovima i 43 od 65 ispitanika (66%) nije iskusilo spontane epizode.

Od 70 epizoda krvarenja zabilježenih tijekom pedijatrijskog ispitivanja, 82,9% kontrolirana su 1 infuzijom, a 91,4% kontrolirana su sa 1 ili 2 infuzije. U 63 od 70 (90%) epizoda krvarenja kontrola krvarenja bila je ocijenjena odlično (potpuno olakšanje bolova i prestanak objektivnih znakova krvarenja nakon pojedinačne infuzije) ili dobro (definitivno olakšanje boli i/ili poboljšanje znakova krvarenja nakon jedne infuzije).

Perioperativno liječenje (kirurška profilaksa)

U 21 pojedinačnog ispitanika u ispitivanju kirurških zahvata proveden je i ocijenjen ukupno 21 veliki kirurški postupak i 5 dodatnih manjih kirurških postupaka. Za veće kirurške zahvate, predoperacijska udarna doza bila je u rasponu od 36 IU/kg do 109 IU/kg (medijan: 63 IU/kg); a postoperacijska ukupna doza u rasponu od 186 IU/kg do 1320 IU/kg (medijan: 490 IU/kg). Medijan ukupne doze za veće kirurške zahvate bio je 553 IU/kg (raspon: 248-1394 IU/kg), a medijan ukupne doze manjih kirurških zahvata bio je 106 IU/kg (raspon: 76-132 IU/kg).

Perioperativna hemostatska djelotvornost ocijenjena je kao odlična (gubitak krvi manji od ili jednak očekivanom za istu vrstu postupka koja je provedena na bolesniku koji nema hemofiliju, a potrebne krvne komponente za transfuzije manje od ili jednake onima koje su očekivane u populaciji koja nema hemofiliju) za svih 26 (21 većih, 5 manjih) postupaka. Medijan (interkvartilni raspon) zabilježenog

intraoperacijskog gubitka krvi (n=14) bio je 10,0 (20,0) ml u usporedbi s predviđenim prosječnim gubitkom krvi (n=14) od 150,0 (140,0) ml za veće ortopedske kirurške zahvate.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ADYNOVI u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje nedostatka kongenitalnog faktora VIII. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Dugotrajno profilaktičko liječenje u pedijatrijskih i odraslih ispitanika

Dugoročna sigurnost i djelotvornost lijeka ADYNOVI u profilaksi i liječenju epizoda krvarenja procjenjivana je u 216 pedijatrijskih i odraslih prethodno liječenih bolesnika (PTPs) s teškom hemofilijom A, koji su prethodno sudjelovali u drugim ispitivanjima lijeka ADYNOVI ilikojima je lijek ADYNOVI primijenjen prvi put. U liječenoj populaciji ispitanici su dvaput tjedno primali fiksnu dozu od 40 do 50 IU/kg ako su bili u dobi ≥ 12 godina ili 40 do 60 IU/kg ako su bili u dobi < 12 godina. Doza je prilagođavana do 80 IU/kg dvaput tjedno ako je to bilo potrebno da bi se održala vrijednost najniže razine faktora VIII od $> 1\%$. Ispitanici koji su odabrali personaliziranu (farmakokinetički prilagođenu) profilaksu primali su najmanje dvaput tjedno doze do 80 IU/kg po infuziji kojima su cilj bile vrijednosti najniže razine faktora VIII od $\geq 3\%$. ASK-ovi po profilaktičkom režimu, mjestu krvarenja i etiologiji navedeni su u Tablici 3.

Tablica 3: Anualizirana stopa krvarenja (ASK) po profilaktičkom režimu (populacija ITT)

Etiologija mjesta krvarenja	Dvaput tjedno (N = 186)	Svakih 5 dana (N = 56)	Svakih 7 dana (N = 15)	Prilagođeno prema FK ^a (N = 25)
	Srednja vrijednost [točkovna procjena – 95-postotni interval pouzdanosti]			
Ukupno	2,2 [1,85 – 2,69]	2,1 [1,54 – 2,86]	2,7 [1,44 – 5,20]	2,6 [1,70 – 4,08]
Zglob	1,2 [0,96 – 1,58]	1,1 [0,81 – 1,55]	2,0 [0,90 – 4,62]	1,4 [0,91 – 2,17]
Spontano	1,2 [0,92 – 1,56]	1,3 [0,87 – 2,01]	1,8 [0,78 – 4,06]	1,0 [0,54 – 1,71]

Točkovne procjene i 95-postotni intervali pouzdanosti dobiveni su iz generaliziranog linearnog modela koji odgovara negativnoj binomnoj distribuciji s logaritamskom funkcijom.
Ispitanici koji su primali doze u sklopu više režima obuhvaćeni su sažecima za više režima.
Uključuje sve ispitanike u ispitivanju (odrasli i pedijatrijski ispitanici u dobi <18 godina.) Za dva puta tjedno i doziranje prilagođeno prema FK, nijedan ispitanik u dobi <12 godina nije bio uključen u doziranje svakih 5 i 7 dana.
ITT = namjera liječenja; N = broj ispitanika obuhvaćenih analizom
^a Cilj je vrijednost najniže razine aktivnosti faktora VIII od $\geq 3\%$ normalne vrijednosti

Potrebno je imati na umu da ASK nije usporediva između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih ispitivanja.

Dugotrajna hemostatska djelotvornost ocijenjena je u 910 epizoda krvarenja u kojima je primijenjen lijek ADYNOVI, i to kao odlična ili dobra u 88,5% epizoda krvarenja. Za sve dobne kategorije te za oba režima, režim s fiksnom dozom, kao i režim s farmakokinetički prilagođenom dozom, rezultati $> 85\%$ liječenja krvarenja ocijenjeni su kao odlični ili dobri. U većine epizoda krvarenja primijenjene su jedna (74,0%) ili dvije (15,4%) infuzije

Kliničko ispitivanje personalizirane profilakse u adolescenata i odraslih ispitanika PROPEL

Sigurnost i djelotvornost lijeka ADYNOVI procjenjivana je u prospektivnom, randomiziranom, otvorenom multicentričnom ispitivanju 121 (115 randomiziranih) ispitanika, i to adolescenata (u dobi 12 – 18 godina) i odraslih prethodno liječenih bolesnika (PTPs) s teškom hemofilijom A tijekom 12 mjeseci liječenja. Ispitivanjem su se uspoređivala 2 farmakokinetički dizajnirana profilaktička režima doziranja lijeka ADYNOVI kojima su ciljane vrijednosti najniže razine faktora VIII od 1 – 3% kad se dozira dvaput tjedno (N = 57) ili 8 – 12% kad se dozira svaki drugi dan (N = 58), i to ocjenjivanjem udjela sudionika koji su ostvarili ukupni ASK 0 u drugom 6-mjesečnom razdoblju ispitivanja.

Prosječne profilaktičke doze primijenjene u skupinama s vrijednostima najnižih razina od 1 – 3% i 8 – 12% bile su 3866,1 IU/kg godišnje [prosječan broj (SD) infuzija tjedno = 2,3 (0,58)], odnosno 7532,8 IU/kg godišnje [(prosječan broj (SD) infuzija tjedno = 3,6 (1,18)]. Nakon prilagodbe doze tijekom prvog 6-mjesečnog razdoblja profilakse medijan vrijednosti najnižih razina u drugom 6-mjesečnom razdoblju (na temelju jednostupanjskog testa koagulacije i izračunat do kraja planiranog intervala infuzije) kretao se od 2,10 IU/dl do 3,00 IU/dl u skupini s vrijednostima najniže razine 1 – 3% te od 10,70 IU/dl do 11,70 IU/dl u skupini s vrijednostima najniže razine 8 – 12%, što je pokazalo da je doziranje u 2 profilaktička režima općenito adekvatno za postizanje i održavanje željenih vrijednosti najnižih razina faktora VIII.

Mjera primarnog ishoda ispitivanja, udio ispitanika u populaciji ITT bolesnika čiji je ukupni ASK bio 0 tijekom drugog 6-mjesečnog razdoblja, nije postignuta u populaciji ITT bolesnika ($p = 0,0545$) ali je postignuta u populaciji ispitanika liječenih prema planu ispitivanja ($p = 0,0154$). Udjeli randomiziranih ispitanika čije su vrijednosti ASK-ova za ukupna krvarenja, ASK-ova za spontana krvarenja i anualiziranih stopa krvarenja u zglobovima (ASKZ-ova) za spontana krvarenja iznosile 0 tijekom drugog 6-mjesečnog razdoblja ispitivanja prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4: Anualizirana stopa krvarenja (ASK) jednaka 0, drugo 6-mjesečno razdoblje ispitivanja

	Udio ispitanika bez krvarenja u 6 mjeseci [točkovna procjena – 95-postotni interval pouzdanosti]	
	Populacija ITT	
	Najniža razina 1 – 3% (N = 57)	Najniža razina 8 – 12% (N = 58)
ASK 0 ukupno	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
ASK 0 spontano	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
ASKZ 0 spontano	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]
<i>ASK = anualizirana stopa krvarenja. ASKZ = anualizirana stopa krvarenja u zglobovima. Anualizirana stopa krvarenja utvrđena je dijeljenjem broja krvarenja razdobljem promatranja u godinama.</i>		
	Udio ispitanika bez krvarenja u 6 mjeseci [točkovna procjena – 95-postotni interval pouzdanosti]	
	Populacija liječena prema planu ispitivanja	
	Najniža razina 1 – 3% (N = 52)	Najniža razina 8 – 12% (N = 43)
ASK 0 ukupno	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
ASK 0 spontano	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
ASKZ 0 spontano	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]
<i>ASK = anualizirana stopa krvarenja. ASKZ = anualizirana stopa krvarenja u zglobovima. Populacija liječena prema planu ispitivanja = svi ispitanici u kojih je dovršeno drugo 6-mjesečno profilaktičko liječenje i nije bilo većih odstupanja od plana koja bi utjecala na rezultate ispitivanja. Anualizirana stopa krvarenja utvrđena je dijeljenjem broja krvarenja razdobljem promatranja u godinama.</i>		

Potrebno je imati na umu da ASK nije usporediva između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih ispitivanja.

ASK-ovi za ukupna krvarenja, ASK-ovi za spontana krvarenja i ASKZ-ovi za spontana krvarenja tijekom drugog 6-mjesečnog razdoblja ispitivanja prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5: Anualizirana stopa krvarenja (ASK), drugo 6-mjesečno razdoblje ispitivanja

	(Populacija ITT)			
	Najniža razina 1 – 3% (N = 57)		Najniža razina 8 – 12% (N = 53)	
	Medijan	Srednja vrijednost (SD)	Medijan	Srednja vrijednost (SD)
ASK ukupno	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
ASK spontano	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
ASKZ spontano	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
<i>ASK = anualizirana stopa krvarenja. ASKZ = anualizirana stopa krvarenja u zglobovima.</i>				
<i>Anualizirana stopa krvarenja utvrđena je dijeljenjem broja krvarenja razdobljem promatranja u godinama.</i>				
	Populacija liječena prema planu ispitivanja			
	Najniža razina 1 – 3% (N = 52)		Najniža razina 8 – 12% (N = 43)	
	Medijan	Srednja vrijednost (SD)	Medijan	Srednja vrijednost (SD)
ASK ukupno	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
ASK spontano	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
ASKZ spontano	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
<i>ASK = anualizirana stopa krvarenja. ASKZ = anualizirana stopa krvarenja u zglobovima.</i>				
<i>Populacija liječena prema planu ispitivanja = svi ispitanici u kojih je dovršeno drugo 6-mjesečno profilaktičko liječenje i nije bilo većih odstupanja od plana koja bi utjecala na rezultate ispitivanja.</i>				
<i>Anualizirana stopa krvarenja utvrđena je dijeljenjem broja krvarenja razdobljem promatranja u godinama</i>				

Ukupno 242 epizode krvarenja u 66 ispitanika liječene su lijekom ADYNOVI; 155 krvarenja u 40 ispitanika u skupini s vrijednošću najniže razine 1 – 3% i 87 krvarenja u 26 ispitanika u skupini s vrijednošću najniže razine 8 – 12%. Većina krvarenja (86,0%, 208/242) liječena je pomoću 1 ili 2 infuzije; liječenje krvarenja ocijenjeno je pri završetku epizode krvarenja odličnim ili dobrim u 84,7% (205/242) krvarenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika (PK) lijeka ADYNOVI procijenjena je u ukriženom ispitivanju oktokoga alfa u 26 ispitanika (18 odraslih i 8 adolescenata) i u 22 ispitanika (16 odraslih i 6 adolescenata) nakon 6 mjeseci liječenja lijekom ADYNOVI. Aktivnost faktora VIII u plazmi izmjerena je jednostupanjskim testom koagulacije i kromogenim testom.

ADYNOVI ima prošireni poluvijek od 1,4 do 1,5-puta usporedbi s rekombinantnim ljudskim faktorom koagulacije VIII pune duljine (oktokog alfa) u populaciji adolescenata i odraslih, kako je određeno na temelju jednostupanjskog testa koagulacije odnosno kromogenog testa. Zabilježen je i porast AUC i smanjenje klirensa u usporedbi s nadređenom molekulom oktokoga alfa. Prirast po jedinici doze bio je usporediv s oba proizvoda. Promjena PK parametara bila je slična u populaciji odraslih i adolescenata i između jednostupanjskog testa koagualcije i testa s kromogenim supstratom.

Pedijatrijska farmakokinetika

Farmakokinetički parametri izračunati na 39 ispitanika mlađih od 18 godina (analiza populacije s namjerom liječenja) dostupni su za 14 djece (2 do manje od 6 godina), 17 starije djece (6 do manje od 12 godina) i 8 adolescenata (12 do <18 godina). Produljenje poluvijeka u pedijatrijskoj populaciji bilo je 1,3- do 1,5-struko koristeći jednostupanjski test koagulacije i kromogeni test. Srednja vrijednost klirensa (na temelju tjelesne težine) lijeka ADYNOVI bila je veća i srednja vrijednost poluvijeka bila je manja u djece mlađe od 12 godina nego kod odraslih.

Za djecu mlađu od 12 godina možda će biti potrebna veća doza, vidjeti dio 4.2.

Tablica 6: Farmakokinetički parametri pomoću kromogenog testa (Aritmetička sredina ±SD)

FK parametri	ADYNOVI Odrasli (18 godina i stariji) N= 18 Doza: 45 ± 5 IU/kg	ADYNOVI Adolescenti (12-<18 godina) N= 8 Doza: 45 ± 5 IU/kg	ADYNOVI Pedijatrijski bolesnici (6-<12 godina) N= 17 Doza: 50 ± 10 IU/kg	ADYNOVI Pedijatrijski bolesnici (< 6 godina) N= 14 Doza: 50 ± 10 IU/kg
Dizajn	Pojedinačna farmakokinetika s punim uzorkovanjem ^a		Populacijska farmakokinetika s djelomičnim uzorkovanjem ^b	
Terminalni poluvijek [h]	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
MRT [h]	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
CL [mL/(kg·h)] ^d	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Prirast po jedinici doze [(IU/dL)/(IU/kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	np ^c (2,19 ± 0,40)	np ^c (1,90 ± 0,27)
AUC _{0-Inf} [IU·h/dl]	2589 ± 848	1900 ± 841	2259 ± 514	2190 ± 1593
V _{ss} [dl/kg]	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
C _{max} [IU/dl]	145 ± 29	117 ± 28	np ^c (130 ± 24)	np ^c (117 ± 16)

Skraćenice: C_{max}: maksimalna zabilježena aktivnost; AUC: područje ispod krivulje; MRT: srednja vrijednost vremena zadržavanja; CL: klirens; V_{ss}: volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže prilagođen tjelesnoj težini,

^a Pojedinačna farmakokinetika sa 12 uzoraka nakon infuzije.

^b Populacijski farmakokinetički model sa 3 uzorka nakon infuzije na temelju randomiziranog rasporeda vađenja krvi.

^c NP, Nije primjenjivo, kako je prirast po jedinici doze i C_{max} u djece određivan je putem pojedinačne farmakokinetike. Rezultati za prirast po jedinici doze i C_{max} određen pojedinačnom farmakokinetikom su u zagradi.

^d Vrijednost klirensa 12,18 ml/(kg·h) za ispitanika 122001 u dobnoj skupini 12 do < 18 godina nije uključena u analizu klirensa.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u majmuna Cynomolgus, dvije životinje pokazale su vakuolizaciju na bubrezima u grupi sa srednjom dozom (350 IU/kg). Vakuolizacije se nisu oporavile nakon 2 tjedna. Nije poznata relevantnost za ljude u pogledu vakuolizacije bubrega u prekliničkim ispitivanjima.

Neklinički podaci ograničeni su na 1 mjesec izlaganja i nisu provedena nikakva ispitivanja lijeka ADYNOVI na mladim životinjama. Prema tome nije moguće donijeti zaključak o potencijalnoj opasnosti PEG nakupljanja u raznim tkivima/organima relevantnoj za kroničnu primjenu lijeka ADYNOVI u pedijatrijskoj populaciji. Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti, kancerogenosti ili reproduktivne toksičnosti s lijekom ADYNOVI.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

manitol (E421)
trehaloza dihidrat
histidin
glutacion
natrijev klorid
kalcijev klorid dihidrat (E509)
tris(hidroksimetil)aminometan
polisorbat 80 (E433)

Otapalo

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

2 godine.

Prije otvaranja, lijek se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom razdoblja od najviše 3 mjeseca. Zabilježite datum završetka tromjesečnog čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi na pakiranju lijeka. Taj datum nikad ne bi trebao prijeći datum otisnut na vanjskom pakiranju. Na kraju tog razdoblja lijek ne smijete vratiti natrag u hladnjak, nego iskoristiti ili baciti.

Nakon pripreme:

Kemijska i fizička rekonstituiranog lijeka dokazana je tijekom 3 sata pri temperaturi ne višoj od 30 °C. S mikrobiološkog gledišta, osim ako metoda rekonstitucije isključuje rizik kontaminacije mikroorganizmima, lijek je potrebno odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja rekonstituiranog lijeka odgovornost su korisnika. Ne odlagati u hladnjak.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.

ADYNOVI s uređajem BAXJECT II Hi-Flow: bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

ADYNOVI u sustavu BAXJECT III: hermetički zatvoreni blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa I, zatvorena gumenim čepom od klorobutila sadrži 250 IU, 500 IU ili 1000 IU praška.

Staklena bočica tipa I, zatvorena gumenim čepom od klorobutila ili brombutila sadrži 2 ml vode za injekcije.

Ovaj lijek dolazi u jednoj od sljedeći konfiguracija:

- ADYNOVI s uređajem BAXJECT II Hi-Flow: Jedno pakiranje sadrži bočicu s praškom, bočicu s otapalom i uređaj za rekonstituciju (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI u sustavu BAXJECT III: Jedno pakiranje sadrži u hermetički zatvorenom blisteru sustav BAXJECT III spreman za korištenje, s bočicom s praškom i bočicom s otapalom već pričvršćenim za rekonstituciju).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

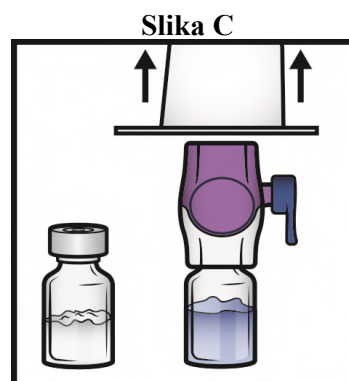
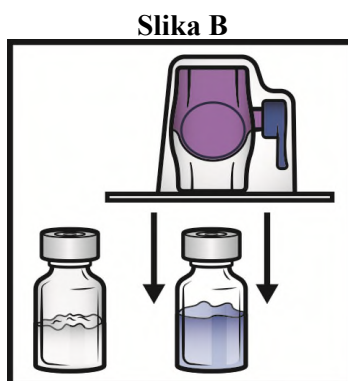
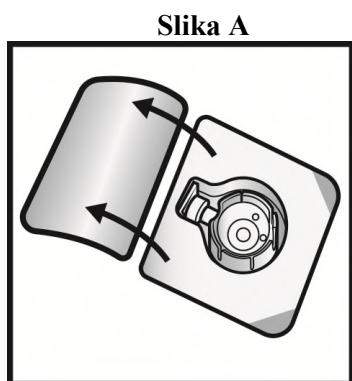
Rekonstituirani lijek treba vizualno pregledati prije primjene kako biste provjerili sadrži li bilo kakve vidljive čestice ili je došlo do promjene boje. Otopina bi trebala biti bistra ili blago opalescentna. Nemojte koristiti otopine koje su mutne ili imaju taloge.

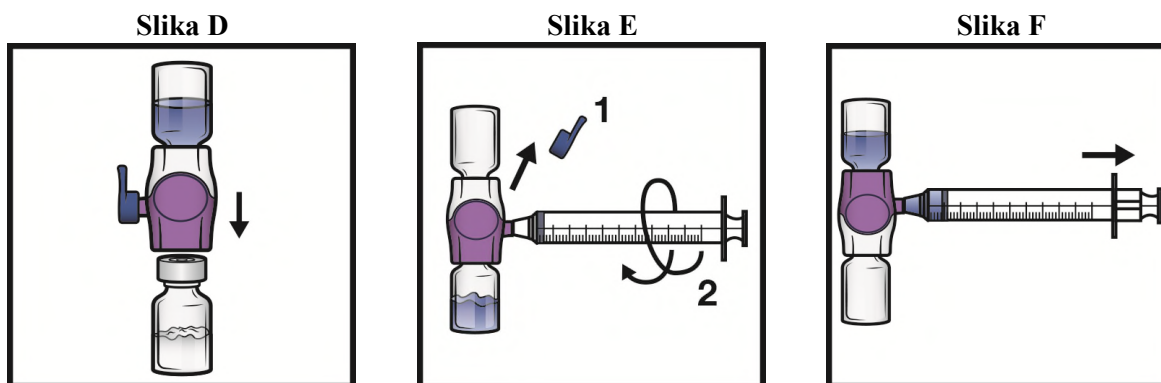
Nakon rekonstitucije otopina ima pH od 6,7 do 7,3. Osmolalnost je ≥ 380 mOsmol/kg.

Priprema i rekonstitucija pomoću uređaja BAXJECT II Hi-Flow:

Za rekonstituciju koristiti samo bočicu s otapalom i uređaj za rekonstituciju koji se nalaze u pakiranju.

1. Koristite antiseptičku tehniku (čisti uvjeti s malim brojem mikroorganizama) i ravnu radnu površinu tijekom postupka rekonstitucije.
2. Prije uporabe pustite da bočice s praškom i otapalom dosegnu sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
3. Skinite plastične zatvarače s bočica s praškom i otapalom.
4. Očistite gumene čepove alkoholnom maramicom i pričekajte da se osuše prije upotrebe.
5. Otvorite pakiranje uređaja BAXJECT II Hi-Flow tako da odlijepite pokrov ne dirajući unutrašnjost (slika A). Nemojte vaditi uređaj iz pakiranja.
6. Okrenite pakiranje naopako. Pritisnite prema dolje kako biste ubacili prozirni plastični šiljak uređaja u pakiranje kroz čep bočice otapala (slika B).
7. Uhvatite pakiranje BAXJECT II Hi-Flow za rub i skinite pakiranje s uređaja (slika C). Nemojte skidati plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II Hi-Flow. Ne dotičite izloženi plastični ljubičasti šiljak.
8. Okrenite sustav naopako tako da je bočica s otapalom na vrhu. Brzo umetnite ljubičasti plastični šiljak do kraja u čep bočice s praškom tako da ga pogurnete prema dolje (slika D). Vakuum će uvući otapalo u bočicu s praškom.
9. Nježno kružeći bočicom miješajte dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte odlagati u hladnjak nakon rekonstitucije.





Primjena

- Vizualno pregledajte rekonstituiranu otopinu prije primjene kako biste isključili prisutnost vidljivih čestica ili promjenu boje.
 - Izgled pripremljene otopine bistar je i bezbojan.
 - Ne koristiti ako primijetite vidljive čestice ili promjenu boje.
- Primijeniti što je prije moguće, ali ne duže od 3 sata nakon pripreme.

Koraci primjene

1. Skinite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II Hi-Flow (slika E). **Ne uvlačite zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku s uređajem BAXJECT II Hi-Flow. Preporučuje se koristiti *luer-lock* štrcaljku.
2. Okrenite sustav naopako (tako da jebočica s otopljenim praškom na vrhu). Uvucite rekonstituiranu otopinu u štrcaljku povlačeći potisnik polako unatrag (slika F).
3. Odvojite štrcaljku, pričvrstite odgovarajuću iglu i injicirajte intravenski. Ako bolesnik treba primiti više od jedne bočice lijeka ADYNOVI, sadržaj više bočica može se uvući u jednu štrcaljku.
Za rekonstituciju svake nove bočice lijeka ADYNOVI s otapalom potreban je novi uređaj BAXJECT II Hi-Flow.
4. Primijenite tijekom razdoblja od najviše 5 minuta (maksimalna brzina primjene je 10 ml po min).

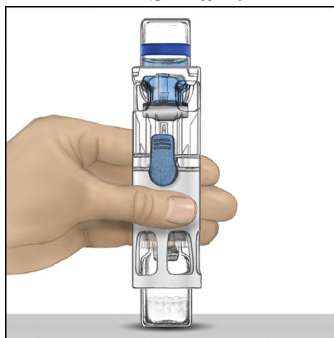
Strogo se preporučuje se da se svaki put kod primjene doze lijeka ADYNOVI evidentira naziv i broj serije lijeka. Odvojive naljepnice nalaze se na bočici s praškom.

Rekonstitucija pomoću sustava BAXJECT III

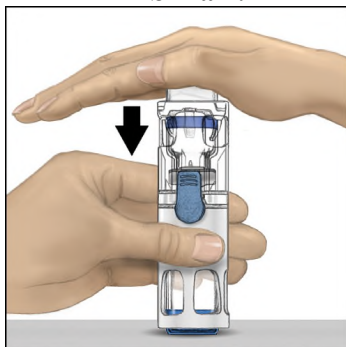
Ne koristiti ako pokrov na blisteru nije u potpunosti zalijepljen.

1. Ako se proizvod i dalje čuva u hladnjaku, uzmite hermetički zatvoreni blister (sadrži bočice praška i otapala već pričvršćene na sustav za rekonstituciju) iz hladnjaka i pričekajte da postigne sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
2. Temeljito operite ruke koristeći sapun i toplu vodu.
3. Otvorite blister lijeka ADYNOVI tako da odlijepite pokrov. Uklonite sustav BAXJECT III iz blistera.
4. Postavite bočicu s praškom na ravnu površinu s bočicom otapala na vrhu (slika 1). Bočica s otapalom ima plavu traku. Ne uklanjajte plavi zatvarač dok ne dobijete upute u kasnijem koraku.
5. Jednom rukom držite bočicu s praškom u sustavu BAXJECT III, drugom rukom čvrsto pritisnite bočicu otapala prema dolje sve dok u potpunosti ne potisnete sustav i otapalo teče u bočicu s praškom (slika 2). Ne nagibajte sustav sve do završetka prijenosa.
6. Provjerite da je prijenos otapala završen. Nježno okrećite bočicu dok se sav materijal ne otopi (slika 3). Pobrinite se da je prašak u potpunosti otopljen, inače sva rekonstituirana otopina neće proći kroz filter uređaja. Prašak se brzo otapa (obično manje od 1 minute). Nakon rekonstitucije otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.

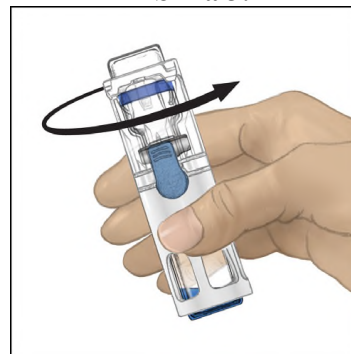
Slika 1:



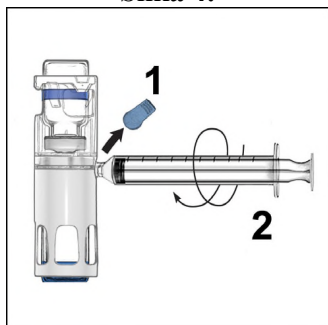
Slika 2:



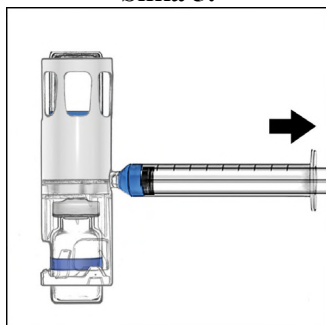
Slika 3:



Slika 4:



Slika 5:



Primjena

- Vizualno pregledajte rekonstituiranu otopinu prije primjene kako biste isključili prisutnost vidljivih čestica ili promjenu boje.
 - Izgled rekonstituirane otopine bistar je i bezbojan.
 - Ne koristiti ako primijetite vidljive čestice ili promjenu boje.
- Primijeniti što je prije moguće, ali ne duže od 3 sata nakon rekonstitucije.

Koraci primjene

1. Skinite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT III (slika 4). **Ne uvlačite zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na uređaj BAXJECT III. Preporučuje se koristiti *luer-lock* štrcaljku.
2. Okrenite sustav naopako (tako da jebočica s otopljenim praškom na vrhu). Uvucite rekonstituiranu otopinu u štrcaljku povlačeći potisnik polako unatrag (slika 5).
3. Odvojite štrcaljku, pričvrstite odgovarajuću iglu i injicirajte intravenski. Ako bolesnik treba primiti više od jedne bočice lijeka ADYNOVI, sadržaj više bočica može se uvući u jednu štrcaljku.
4. Primijenite tijekom razdoblja od najviše 5 minuta (maksimalna brzina primjene je 10 ml po min).

Strogo se preporučuje se da se svaki put kod primjene doze lijeka ADYNOVI evidentira naziv i broj serije lijeka. Odvojive naljepnice nalaze se na blisteru.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Beč
Austrija
medinfoEMEA@takeda.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. siječnja 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 09. studenog 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničen recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Kako bi se ispitali potencijalni učinci nakupljanja PEG-a u koroidnom spletu mozga i drugim tkivima/organima, nositelj odobrenja treba ispitivanje sigurnosti nakon davanja odobrenja u skladu s dogovorenim planom ispitivanja provesti i dostaviti rezultate.	Q3/Q4 2030

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE (UREĐAJ BAXJECT II HI-FLOW)****1. NAZIV LIJEKA**

ADYNOVI 250 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 250 IU rurioktokog alfa pegola, 50 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan, polisorbit 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom, 1 bočica s 5 ml otapala, 1 uređaj BAXJECT II Hi-Flow.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Kraj tromjesečnog čuvanja na sobnoj temperaturi:

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1247/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ADYNOVI 250

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (UREĐAJ BAXJECT II HI-FLOW)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADYNOVI 250 IU/5 ml prašak za otopinu za injekciju

rurioktokog alfa pegol
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

250 IU

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE (UREĐAJ BAXJECT II HI-FLOW)****1. NAZIV LIJEKA**

ADYNOVI 500 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 500 IU rurioktokog alfa pegola, 100 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan, polisorbat 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom, 1 bočica s 5 ml otapala, 1 uređaj BAXJECT II Hi-Flow.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Kraj tromjesečnog čuvanja na sobnoj temperaturi:

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1247/007

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADYNOVI 500

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (UREĐAJ BAXJECT II HI-FLOW)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADYNOVI 500 IU/5 ml prašak za otopinu za injekciju

rurioktokog alfa pegol
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

500 IU

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE (UREĐAJ BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 1000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 1000 IU rurioktokog alfa pegola, 200 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan, polisorbit 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom, 1 bočica s 5 ml otapala, 1 uređaj BAXJECT II Hi-Flow.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Kraj tromjesečnog čuvanja na sobnoj temperaturi:

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1247/011

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ADYNOVI 1000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (UREĐAJ BAXJECT II HI-FLOW)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADYNOVI 1000 IU/5 ml prašak za otopinu za injekciju

rurioktokog alfa pegol
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1000 IU

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE (UREĐAJ BAXJECT II HI-FLOW)****1. NAZIV LIJEKA**

ADYNOVI 2000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 2000 IU rurioktokog alfa pegola, 400 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan, polisorbit 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom, 1 bočica s 5 ml otapala, 1 uređaj BAXJECT II Hi-Flow.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Kraj tromjesečnog čuvanja na sobnoj temperaturi:

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1247/013

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADYNOVI 2000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (UREĐAJ BAXJECT II HI-FLOW)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADYNOVI 2000 IU/5 ml prašak za otopinu za injekciju

rurioktokog alfa pegol
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2000 IU

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE (UREĐAJ BAXJECT II HI-FLOW)****1. NAZIV LIJEKA**

ADYNOVI 3000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 3000 IU rurioktokog alfa pegola, 600 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan, polisorbit 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom, 1 bočica s 5 ml otapala, 1 uređaj BAXJECT II Hi-Flow.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Kraj tromjesečnog čuvanja na sobnoj temperaturi:

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1247/015

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADYNOVI 3000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (UREĐAJ BAXJECT II HI-FLOW)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADYNOVI 3000 IU/5 ml prašak za otopinu za injekciju

rurioktokog alfa pegol

i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu uporabu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3000 IU

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (UREĐAJ BAXJECT II HI-FLOW)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

otapalo za ADYNOVI
voda za injekcije
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE (SUSTAV BAXJECT III)****1. NAZIV LIJEKA**

ADYNOVI 250 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 250 IU rurioktokog alfa pegola, 50 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan, polisorbat 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom i 1 bočica s 5 ml otapala, već pričvršćene u sustav BAXJECT III.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Kraj tromjesečnog čuvanja na sobnoj temperaturi:

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1247/004

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADYNOVI 250

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA BLISTERU (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 250 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

rurioktokog alfa pegol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.

Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.

Ne koristiti ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.

Bočice s praškom i otapalom, već pričvršćene u sustav BAXJECT III.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA SUSTAVU (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 250

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH

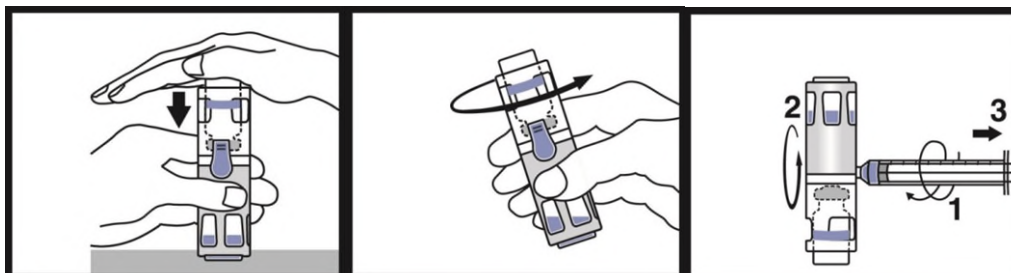
3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADYNOVI 250

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE (SUSTAV BAXJECT III)****1. NAZIV LIJEKA**

ADYNOVI 500 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 500 IU rurioktokog alfa pegola, 100 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan, polisorbit 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom i 1 bočica s 5 ml otapala, već pričvršćene u sustav BAXJECT III.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Kraj tromjesečnog čuvanja na sobnoj temperaturi:

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1247/008

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADYNOVI 500

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA BLISTERU (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 500 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.
Ne koristiti ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.
Bočice s praškom i otapalom, već pričvršćene u sustav BAXJECT III.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA SUSTAVU (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 500

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH

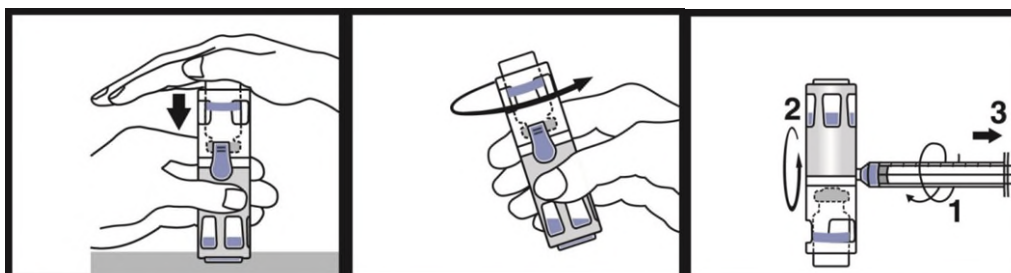
3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADYNOVI 500

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE (SUSTAV BAXJECT III)****1. NAZIV LIJEKA**

ADYNOVI 1000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 1000 IU rurioktokog alfa pegola, 200 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan, polisorbat 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom i 1 bočica s 5 ml otapala, već pričvršćene u sustav BAXJECT III.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Kraj tromjesečnog čuvanja na sobnoj temperaturi:

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1247/012

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ADYNOVI 1000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA BLISTERU (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 1000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.
Ne koristiti ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.
Bočice s praškom i otapalom, već pričvršćene u sustav BAXJECT III.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA SUSTAVU (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 1000

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH

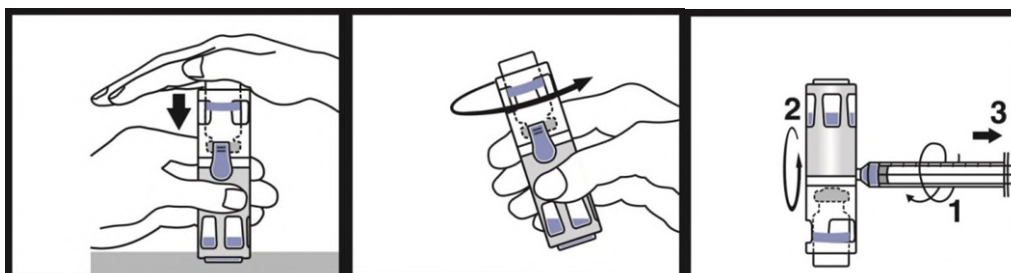
3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADYNOVI 1000

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE (SUSTAV BAXJECT III)****1. NAZIV LIJEKA**

ADYNOVI 2000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 2000 IU rurioktokog alfa pegola, 400 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan, polisorbit 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom i 1 bočica s 5 ml otapala, već pričvršćene u sustav BAXJECT III.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Kraj tromjesečnog čuvanja na sobnoj temperaturi:

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1247/014

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADYNOVI 2000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA BLISTERU (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 2000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.
Ne koristiti ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.
Bočice s praškom i otapalom, već pričvršćene u sustav BAXJECT III.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA SUSTAVU (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 2000

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH

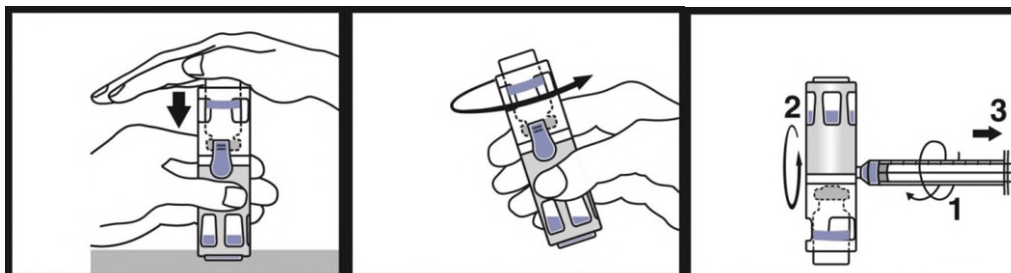
3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADYNOVI 2000

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE (SUSTAV BAXJECT III)****1. NAZIV LIJEKA**

ADYNOVI 3000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 3000 IU rurioktokog alfa pegola, 600 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan, polisorbat 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom i 1 bočica s 5 ml otapala, već pričvršćene u sustav BAXJECT III.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Kraj tromjesečnog čuvanja na sobnoj temperaturi:

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1247/016

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ADYNOVI 3000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA BLISTERU (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 3000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.
Ne koristiti ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.
Bočice s praškom i otapalom, već pričvršćene u sustav BAXJECT III.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA SUSTAVU (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 3000

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH

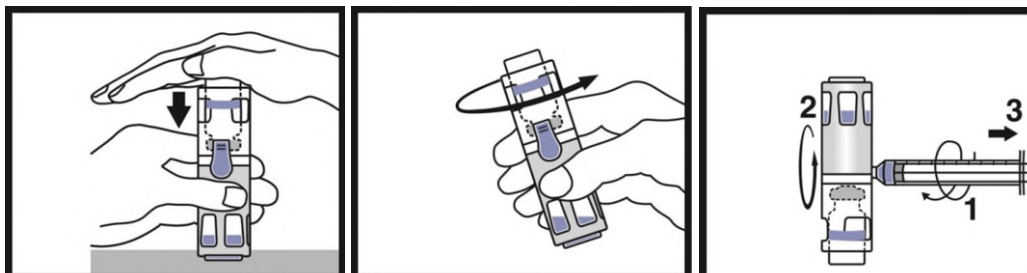
3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADYNOVI 3000

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

otapalo za ADYNOVI
voda za injekcije
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE (UREĐAJ BAXJECT II HI-FLOW)****1. NAZIV LIJEKA**

ADYNOVI 250 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 250 IU rurioktokog alfa pegola, 125 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan, polisorbat 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom, 1 bočica s 2 ml otapala, 1 uređaj BAXJECT II Hi-Flow.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Kraj tromjesečnog čuvanja na sobnoj temperaturi:

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1247/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADYNOVI 250

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (UREĐAJ BAXJECT II HI-FLOW)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADYNOVI 250 IU/2 ml prašak za otopinu za injekciju

rurioktokog alfa pegol
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

250 IU

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE (UREĐAJ BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 500 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 500 IU rurioktokog alfa pegola, 250 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan, polisorbit 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom, 1 bočica s 2 ml otapala, 1 uređaj BAXJECT II Hi-Flow.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Kraj tromjesečnog čuvanja na sobnoj temperaturi:

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1247/005

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ADYNOVI 500

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (UREĐAJ BAXJECT II HI-FLOW)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADYNOVI 500 IU/2 ml prašak za otopinu za injekciju

rurioktokog alfa pegol
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu uporabu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

500 IU

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE (UREĐAJ BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 1000 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 1000 IU rurioktokog alfa pegola, 500 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan, polisorbit 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom, 1 bočica s 2 ml otapala, 1 uređaj BAXJECT II Hi-Flow.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Kraj tromjesečnog čuvanja na sobnoj temperaturi:

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1247/009

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ADYNOVI 1000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (UREĐAJ BAXJECT II HI-FLOW)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADYNOVI 1000 IU/2 ml prašak za otopinu za injekciju

rurioktokog alfa pegol

i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu uporabu.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1000 IU

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (UREĐAJ BAXJECT II HI-FLOW)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

otapalo za ADYNOVI
voda za injekcije
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE (SUSTAV BAXJECT III)****1. NAZIV LIJEKA**

ADYNOVI 250 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 250 IU rurioktokog alfa pegola, 125 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan, polisorbat 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom i 1 bočica s 2 ml otapala, već pričvršćene u sustav BAXJECT III.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Kraj tromjesečnog čuvanja na sobnoj temperaturi:

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1247/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ADYNOVI 250

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA BLISTERU (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 250 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

rurioktokog alfa pegol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.

Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.

Ne koristiti ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.

Bočice s praškom i otapalom, već pričvršćene u sustav BAXJECT III.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA SUSTAVU (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 250

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH

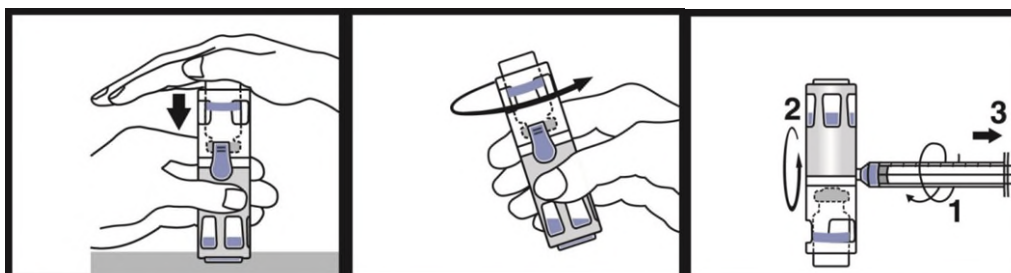
3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADYNOVI 250

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 500 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 500 IU rurioktokog alfa pegola, 250 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan, polisorbat 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom i 1 bočica s 2 ml otapala, već pričvršćene u sustav BAXJECT III.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Kraj tromjesečnog čuvanja na sobnoj temperaturi:

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1247/006

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ADYNOVI 500

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA BLISTERU (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 500 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

rurioktokog alfa pegol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.

Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.

Ne koristiti ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.

Bočice s praškom i otapalom, već pričvršćene u sustav BAXJECT III.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA SUSTAVU (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 500

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH

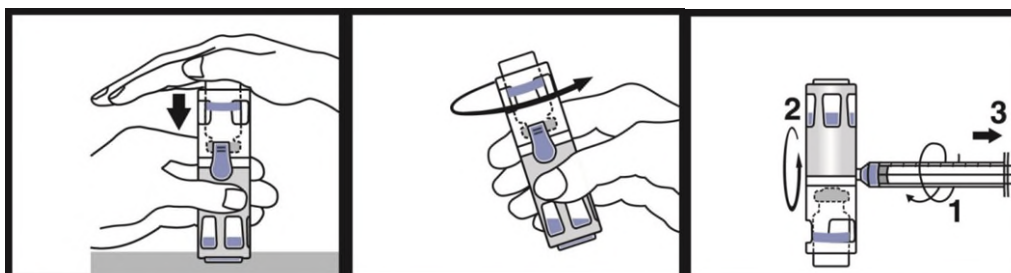
3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADYNOVI 500

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE (SUSTAV BAXJECT III)****1. NAZIV LIJEKA**

ADYNOVI 1000 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica: 1000 IU rurioktokog alfa pegola, 500 IU/ml nakon pripreme otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan, polisorbat 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom i 1 bočica s 2 ml otapala, već pričvršćene u sustav BAXJECT III.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

Kraj tromjesečnog čuvanja na sobnoj temperaturi:

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Beč
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1247/010

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADYNOVI 1000

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA NA BLISTERU (SUSTAV BAXJECT III)

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 1000 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
rurioktokog alfa pegol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

Intravenska primjena nakon pripreme otopine.
Primijeniti unutar 3 sata od pripreme otopine.
Ne koristiti ako je pakiranje otvoreno ili oštećeno.
Bočice s praškom i otapalom, već pričvršćene u sustav BAXJECT III.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
NALJEPNICA NA SUSTAVU (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA

ADYNOVI 1000

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxalta Innovations GmbH

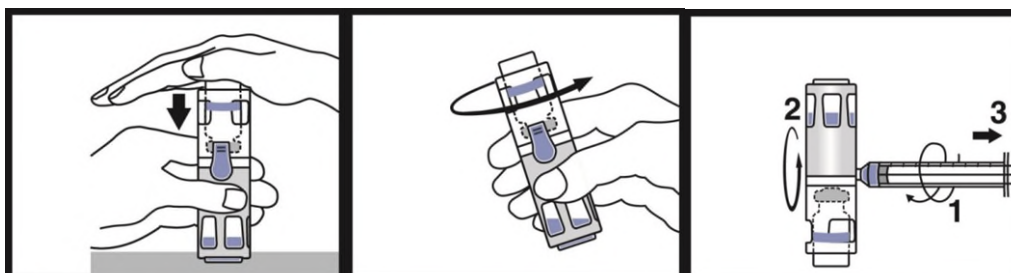
3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S PRAŠKOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADYNOVI 1000

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI S OTAPALOM (SUSTAV BAXJECT III)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

otapalo za ADYNOVI
voda za injekcije
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ADYNOVI 250 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADYNOVI 500 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADYNOVI 1000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADYNOVI 2000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADYNOVI 3000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ADYNOVI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADYNOVI
3. Kako primjenjivati ADYNOVI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ADYNOVI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ADYNOVI i za što se koristi

ADYNOVI sadrži djelatnu tvar rurioktokog alfa pegol, pegilirani ljudski faktor koagulacije VIII. Ljudski faktor koagulacije VIII je izmijenjen kako bi se produljilo trajanje djelovanja. Faktor VIII nužan je da bi se stvarali krvi ugrušci i zaustavila krvarenja. U bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII), on nedostaje ili ne djeluje pravilno.

ADYNOVI se koristi za liječenje i prevenciju krvarenja kod bolesnika s hemofilijom A (nasljednim poremećajem krvarenja uzrokovanim manjkom faktora VIII) koji imaju 12 i više godina.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADYNOVI

Nemojte primjenjivati ADYNOVI

- ako ste alergični na rurioktokog alfa pegol, oktokog alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na bjelancevine miša ili hrčka

Ako imate dvojbe, obratite se svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Važno je voditi evidenciju o broju serije lijeka ADYNOVI. Znači, svaki put kada primite novo pakiranje lijeka ADYNOVI, zabilježite datum i broj serije (koji se nalazi na pakiranju iza oznake „Serija“) i čuvajte ove podatke na sigurnom mjestu.

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite ADYNOVI.

Postoji mogućnost da dobijete anafilaktičku reakciju (tešku i iznenadnu alergijsku reakciju) na ADYNOVI, ali to je rijetko. Morate znati da su rani znakovi alergijskih reakcija: osip, koprivnjača, svrbež po cijelom tijelu, oticanje usana i jezika, otežano disanje, piskanje pri disanju, stezanje u prsima, opće loše osjećanje i omaglica. To bi mogli biti rani simptomi anafilaktičkog šoka; dodatni simptomi mogu uključivati izrazitu omaglicu, gubitak svijesti i izrazito otežano disanje.

Ako se pojavi bilo koji od navedenih simptoma, odmah prekinite primjenu injekcije i obratite se svom liječniku. Teški simptomi, uključujući poteškoće u disanju i (zamalo) padanje u nesvijest zahtijevaju hitno medicinsko liječenje.

Ako imate srčanu bolest, molimo Vas da obavijestite svog liječnika, jer postoji povećani rizik od komplikacija zgrušavanja krvi (koagulacije).

Bolesnici koji razvijaju inhibitore faktora VIII

Stvaranje inhibitora (antitijela) poznata je komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja bilo kojim lijekom koji sadrži faktor VIII. Ti inhibitori, posebno kada su u visokim razinama, zaustavljaju ispravno djelovanje liječenja, te ćete Vi ili Vaše dijete biti pod pažljivim praćenjem zbog mogućeg razvoja tih inhibitora. Ako se Vaše krvarenje ili krvarenje Vašeg djeteta ne može kontrolirati pomoću lijeka ADYNOVI, odmah se obratite liječniku.

Komplikacije vezane za kateter

Ako trebate centralni venski kateter, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, prisutnost bakterija u krvi i tromboza na mjestu postavljenog katetera.

Djeca i adolescenti

ADYNOVI se može primijeniti samo u adolescenata i odraslih (12 godina i više). Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se također na adolescente.

Drugi lijekovi i ADYNOVI

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek. Hemofilija A javlja se samo rijetko u žena. Stoga nije dostupno nikakvo iskustvo s primjenom lijeka ADYNOVI tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

ADYNOVI ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

ADYNOVI sadrži natrij

ADYNOVI sadrži do 12,42 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 0,62% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu. Ovisno o Vašoj tjelesnoj

masi i dozi lijeka ADYNOVI, možda ćete primiti više bočica. To treba uzeti u obzir ako ste u režimu prehrane s niskim udjelom soli.

3. Kako primjenjivati ADYNOVI

Liječenje lijekom ADYNOVI započet će i nadgledati liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesnika s hemofilijom A.

Vaš će liječnik izračunavati Vašu dozu lijeka ADYNOVI ovisno o Vašem stanju i tjelesnoj težini i ovisno o tomu koristi li se za sprječavanje ili liječenje krvarenja. Učestalost primjene ovisit će o tome koliko dobro lijek ADYNOVI djeluje kod Vas. Nadomjesna terapija lijekom ADYNOVI obično je cjeloživotna.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Sprječavanje krvarenja

Uobičajena doza lijeka ADYNOVI je 40 do 50 IU po kg tjelesne težine, primijenjena 2 puta tjedno.

Liječenje krvarenja

Doza lijeka ADYNOVI izračunava se na temelju Vaše tjelesne težine i razina faktora VIII koje se žele postići. Ciljne razine faktora VIII ovisit će o težini i mjestu krvarenja.

Ako mislite da učinak lijeka ADYNOVI nije dovoljan, obratite se svom liječniku.

Vaš će liječnik provesti odgovarajuće laboratorijske pretrage kako bi bio siguran da imate dovoljne razine faktora VIII. To je naročito bitno ako se podvrgavate većem kirurškom zahvatu.

Primjena u djece i adolescenata

ADYNOVI se može primijeniti samo u adolescenata i odraslih (12 godina i više). Doza u adolescenata također se izračunava prema tjelesnoj težini i jednaka je dozi za odrasle.

Kako primjenjivati ADYNOVI

ADYNOVI će obično Vaš liječnik ili medicinska sestra injicirati u venu (intravenski). Vi ili netko drugi također možete primijeniti ADYNOVI kao injekciju, ali tek nakon što ste prošli adekvatnu obuku. Detaljne upute za samostalnu primjenu navedene su na kraju ove upute o lijeku.

Ako primijenite više lijeka ADYNOVI nego što ste trebali

Uvijek primijenite ADYNOVI točno onako kako Vam je rekao liječnik. Trebate provjeriti s liječnikom ako niste sigurni. Ako ste injicirali više lijeka ADYNOVI nego što je preporučeno, obavijestite svog liječnika što je prije moguće.

Ako ste zaboravili primijeniti ADYNOVI

Nemojte injicirati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nastavite sa sljedećom injekcijom prema rasporedu i nastavite dalje onako kako Vam je preporučio liječnik.

Ako prestanete primjenjivati ADYNOVI

Ne prekidajte primjenu lijeka ADYNOVI bez savjetovanja sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako se pojave teške i iznenadne alergijske reakcije (anafilaktičke reakcije), primjena injekcije **mora se odmah prekinuti**. Morate se **odmah obratiti liječniku** ako se pojavi neki od sljedećih ranih simptoma alergijskih reakcija:

- osip, koprivnjača ili svrbež po cijelom tijelu,
- oticanje usana i jezika,
- otežano disanje, piskanje pri disanju, stezanje u prsima
- opće loše osjećanje,
- omaglica ili gubitak svijesti.

Teški simptomi, uključujući otežano disanje i (zamalo) padanje u nesvijest zahtijevaju hitno medicinsko liječenje.

Za bolesnike koji su primali raniju terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja) inhibitora antitijela (vidjeti dio 2) mogu se stvarati manje često (manje od 1 na 100 bolesnika). U tom slučaju Vaš lijek može prestati liječiti kako treba i može se javiti krvarenje koje ne prestaje. Ako se to dogodi, odmah se obratite liječniku.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 bolesnika)
glavobolja

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 bolesnika)
mučnina
proljevi
osip
omaglica
koprivnjača

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 bolesnika)
navale crvenila, alergijska reakcija (preosjetljivost)
Inhibitori faktora VIII (za bolesnike koji su ranije liječeni faktorom VIII (više od 150 dana liječenja))
povećanje jedne vrste leukocita
reakcija povezana s infuzijom
crvenilo oka
kožne nuspojave

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Reakcije potencijalno opasne po život (anafilaksija)

Dodatne nuspojave u djece

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti jednaki kao u odraslih osoba.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ADYNOVI

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti, bočica s praškom se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) u jednokratnom razdoblju ne dužem od 3 mjeseca. U tom slučaju valjanost lijeka ističe na kraju navedenog tromjesečnog razdoblja ili na datum isteka roka valjanosti otisnutog na bočici lijeka, što god nastupilo prije. Zabilježite datum završetka tromjesečnog čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi na vanjskom pakiranju lijeka. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi lijek se ne smije vratiti na čuvanje u hladnjaku. Ne odlažite otopinu u hladnjak nakon pripreme.

Lijek primijenite u roku od 3 sata nakon što se prašak u potpunosti otopi.

Lijek je samo za jednokratnu uporabu. Neiskorištenu otopinu zbrinite na odgovarajući način.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ADYNOVI sadrži

- Djelatna tvar je rurioktokog alfa pegol (pegilirani ljudski faktor koagulacije VIII dobiven tehnologijom rekombinantne DNA). Jedna bočica s praškom nominalno sadrži 250, 500, 1000, 2000 ili 3000 IU rurioktokog alfa pegola.
- Bočica s otapalom sadrži 5 ml vode za injekcije.
- Drugi sastojci su manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan i polisorbit 80. Pogledajte dio 2. „ADYNOVI sadrži natrij”.

Kako ADYNOVI izgleda i sadržaj pakiranja

ADYNOVI dolazi kao prašak i otapalo za otopinu za injekciju (prašak za otopinu za injekciju). Prašak je bijeli do bjelkasti mrvljivi prašak. Otapalo je bistra, bezbojna otopina. Nakon pripreme otopina je bistra, bezbojna, i bez vidljivih čestica.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu s praškom, jednu bočicu s otapalom i uređaj za pripremu (BAXJECT II Hi-Flow).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Beč

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>

Upute za pripremu i primjenu

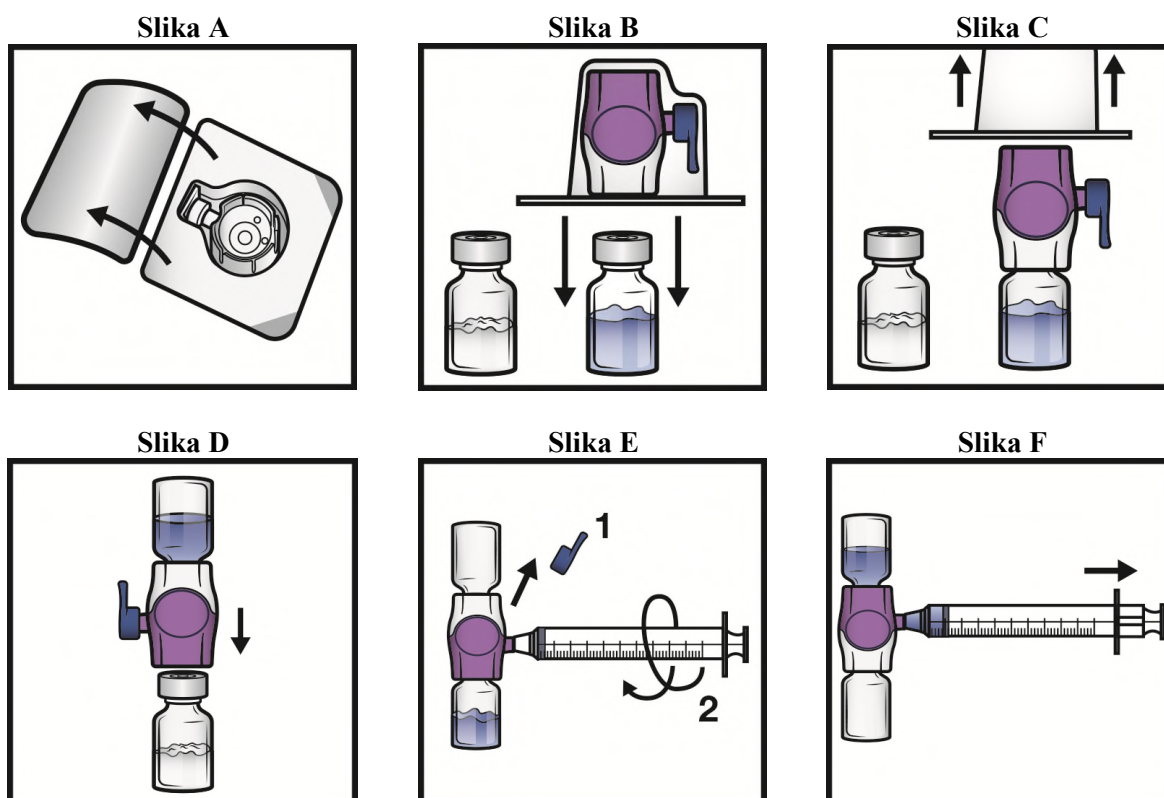
Upotrebljavajte samo otapalo i uređaj za pripremu otopine koji su priloženi u svakom pakiranju lijeka ADYNOVI. Prašak se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima ili se koristiti s drugim uređajima za pripremu.

Preporučuje se da se svaki put kod primjene doze lijeka ADYNOVI zabilježi naziv i broj serije lijeka. Odvojive naljepnice nalaze se na bočici s praškom.

Upute za pripremu

- Ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnicama i kutiji.
 - Ne koristiti ako su uređaj BAXJECT II Hi-Flow, njegov sustav sterilnih barijera ili pakiranje oštećeni ili pokazuju znakove dotrajalosti.
1. Koristite antiseptičku tehniku (čisti uvjeti s malim brojem mikroorganizama) i ravnu radnu površinu tijekom postupka pripreme.
 2. Prije uporabe pustite da bočice s praškom i otapalom dosegnu sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
 3. Skinite plastične zatvarače s bočica s praškom i otapalom.

4. Očistite gumene čepove alkoholnom maramicom i pričekajte da se osuše prije upotrebe.
5. Otvorite pakiranje uređaja BAXJECT II Hi-Flow tako da odlijepite pokrov ne dirajući unutrašnjost (slika A). Nemojte vaditi uređaj iz pakiranja.
6. Okrenite pakiranje naopako. Pritisnite prema dolje kako biste ubacili prozirni plastični šiljak uređaja u pakiranje kroz čep bočice otapala (slika B).
7. Uхватite pakiranje BAXJECT II Hi-Flow za rub i skinite pakiranje s uređaja (slika C). Nemojte skidati plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II Hi-Flow. Ne dotičite izloženi plastični ljubičasti šiljak.
8. Okrenite sustav naopako tako da je bočica s otapalom na vrhu. Brzo umetnite ljubičasti plastični šiljak do kraja u čep bočice s praškom tako da ga pogurnete prema dolje (slika D). Vakuum će uvući otapalo u bočicu s praškom.
9. Nježno kružeći bočicom miješajte dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte odlagati u hladnjak nakon pripreme.



Upute za injekciju

Važna napomena:

- Pripremljenu otopinu pregledajte kako biste bili sigurni da ne sadrži vidljive čestice ili da nije promijenila boju (otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica). ADYNOVI se ne smije upotrijebiti ako otopina nije potpuno bistra ili potpuno otopljena.
1. Skinite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II Hi-Flow (slika E). **Ne uvlačite zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku s uređajem BAXJECT II Hi-Flow. Preporučuje se koristiti *luer-lock* štrcaljku.
 2. Okrenite sustav naopako (tako da je bočica s otopljenim praškom na vrhu). Uvucite pripremljenu otopinu u štrcaljku povlačeći potisnik polako unatrag (slika F).
 3. Odvojite štrcaljku, pričvrstite odgovarajuću iglu i injicirajte u venu. Ako bolesnik treba primiti više od jedne bočice lijeka ADYNOVI, sadržaj više bočica može se uvući u jednu štrcaljku. Za pripremu svake nove bočice lijeka ADYNOVI s otapalom potreban je novi uređaj BAXJECT II Hi-Flow.
 4. Primijenite tijekom razdoblja od najviše 5 minuta (maksimalna brzina primjene je 10 ml po min).
 5. Neiskorištenu otopinu zbrinite na odgovarajući način.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Liječenje kod krvarenja

U slučaju sljedećih događaja krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod zadane razine aktivnosti u plazmi (u % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem razdoblju. Sljedeća tablica može se koristiti za usmjeravanje doziranja pri epizodama krvarenja i kirurških zahvata.

Tablica 1: Vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i kirurških zahvata

Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doza (sati)/trajanje liječenja (dani)
Krvarenje Početna hemartroza, krvarenje u mišiću ili usnoj šupljini.	20 – 40	Ponavljati injekcije svakih 12 do 24 sata. Najmanje 1 dan, dok se ne zaustavi krvarenje na koje upućuje bol, ili do zacjeljenja.
Jača hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematoma	30 – 60	Ponoviti injekcije svakih 12 do 24 sata tijekom 3-4 dana ili dulje do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Ponoviti injekcije svakih 8 do 24 sata dok se ne ukloni opasnost.
Kirurški zahvati <i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata tijekom najmanje 1 dana, do zacjeljenja.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i poslije kirurškog zahvata)	Ponoviti injekcije svakih 8 do 24 sata do odgovarajućeg zacjeljivanja rane, a zatim nastaviti liječenje još najmanje 7 dana da bi se aktivnost faktora VIII održavala na razini od 30% do 60% (IU/dl).

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu preporučuje se doza od 40 do 50 IU lijeka ADYNOVI po kg tjelesne težine dvaput tjedno u razmacima od 3 do 4 dana. Prilagodba doza i intervala primjene može se uzeti u obzir na temelju ostvarenih razina FVIII i sklonosti pojedinca krvarenju.

Pedijatrijska populacija

Doziranje u liječenju kod krvarenja u pedijatrijskih bolesnika (12 do 18 godina) isto je kao i kod liječenja odraslih bolesnika. Profilaktičko liječenje bolesnika koji imaju 12 do <18 godina isto je kao i kod liječenja odraslih bolesnika. Dugoročna sigurnost lijeka ADYNOVI u djece mlađe od 12 godina još nije ustanovljena. Prilagodba doza i intervala primjene može se uzeti u obzir na temelju ostvarenih razina FVIII i sklonosti pojedinca krvarenju.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ADYNOVI 250 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADYNOVI 500 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADYNOVI 1000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADYNOVI 2000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADYNOVI 3000 IU/5 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ADYNOVI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADYNOVI
3. Kako primjenjivati ADYNOVI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ADYNOVI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ADYNOVI i za što se koristi

ADYNOVI sadrži djelatnu tvar rurioktokog alfa pegol, pegilirani ljudski faktor koagulacije VIII. Ljudski faktor koagulacije VIII je izmijenjen kako bi se produljilo trajanje djelovanja. Faktor VIII nužan je da bi se stvarali krvi ugrušci i zaustavila krvarenja. U bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII), on nedostaje ili ne djeluje pravilno.

ADYNOVI se koristi za liječenje i prevenciju krvarenja kod bolesnika s hemofilijom A (nasljednim poremećajem krvarenja uzrokovanim manjkom faktora VIII) koji imaju 12 i više godina.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADYNOVI

Nemojte primjenjivati ADYNOVI

- ako ste alergični na rurioktokog alfa pegol, oktokog alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na bjelančevine miša ili hrčka

Ako imate dvojbe, obratite se svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Važno je voditi evidenciju o broju serije lijeka ADYNOVI. Znači, svaki put kada primite novo pakiranje lijeka ADYNOVI, zabilježite datum i broj serije (koji se nalazi na pakiranju iza oznake „Serija“) i čuvajte ove podatke na sigurnom mjestu.

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite ADYNOVI.

Postoji mogućnost da dobijete anafilaktičku reakciju (tešku i iznenadnu alergijsku reakciju) na ADYNOVI, ali to je rijetko. Morate znati da su rani znakovi alergijskih reakcija: osip, koprivnjača, svrbež po cijelom tijelu, oticanje usana i jezika, otežano disanje, piskanje pri disanju, stezanje u prsima, opće loše osjećanje i omaglica. To bi mogli biti rani simptomi anafilaktičkog šoka; dodatni simptomi mogu uključivati izrazitu omaglicu, gubitak svijesti i izrazito otežano disanje.

Ako se pojavi bilo koji od navedenih simptoma, odmah prekinite primjenu injekcije i obratite se svom liječniku. Teški simptomi, uključujući poteškoće u disanju i (zamalo) padanje u nesvijest zahtijevaju hitno medicinsko liječenje.

Ako imate srčanu bolest, molimo Vas da obavijestite svog liječnika, jer postoji povećani rizik od komplikacija zgrušavanja krvi (koagulacije).

Bolesnici koji razvijaju inhibitore faktora VIII

Stvaranje inhibitora (antitijela) poznata je komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja bilo kojim lijekom koji sadrži faktor VIII. Ti inhibitori, posebno kada su u visokim razinama, zaustavljaju ispravno djelovanje liječenja, te ćete Vi ili Vaše dijete biti pod pažljivim praćenjem zbog mogućeg razvoja tih inhibitora. Ako se Vaše krvarenje ili krvarenje Vašeg djeteta ne može kontrolirati pomoću lijeka ADYNOVI, odmah se obratite liječniku.

Komplikacije vezane za kateter

Ako trebate centralni venski kateter, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, prisutnost bakterija u krvi i tromboza na mjestu postavljenog katetera.

Djeca i adolescenti

ADYNOVI se može primijeniti samo u adolescenata i odraslih (12 godina i više). Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se također na adolescente.

Drugi lijekovi i ADYNOVI

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek. Hemofilija A javlja se samo rijetko u žena. Stoga nije dostupno nikakvo iskustvo s primjenom lijeka ADYNOVI tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

ADYNOVI ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

ADYNOVI sadrži natrij

ADYNOVI sadrži do 12,42 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 0,62% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu. Ovisno o Vašoj tjelesnoj

masi i dozi lijeka ADYNOVI, možda ćete primiti više bočica. To treba uzeti u obzir ako ste u režimu prehrane s niskim udjelom soli.

3. Kako primjenjivati ADYNOVI

Liječenje lijekom ADYNOVI započet će i nadgledati liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesnika s hemofilijom A.

Vaš će liječnik izračunavati Vašu dozu lijeka ADYNOVI ovisno o Vašem stanju i tjelesnoj težini i ovisno o tomu koristi li se za sprječavanje ili liječenje krvarenja. Učestalost primjene ovisit će o tome koliko dobro lijek ADYNOVI djeluje kod Vas. Nadomjesna terapija lijekom ADYNOVI obično je cjeloživotna.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Sprječavanje krvarenja

Uobičajena doza lijeka ADYNOVI je 40 do 50 IU po kg tjelesne težine, primijenjena 2 puta tjedno.

Liječenje krvarenja

Doza lijeka ADYNOVI izračunava se na temelju Vaše tjelesne težine i razina faktora VIII koje se žele postići. Ciljne razine faktora VIII ovisit će o težini i mjestu krvarenja.

Ako mislite da učinak lijeka ADYNOVI nije dovoljan, obratite se svom liječniku.

Vaš će liječnik provesti odgovarajuće laboratorijske pretrage kako bi bio siguran da imate dovoljne razine faktora VIII. To je naročito bitno ako se podvrgavate većem kirurškom zahvatu.

Primjena u djece i adolescenata

ADYNOVI se može primijeniti samo u adolescenata i odraslih (12 godina i više). Doza u adolescenata također se izračunava prema tjelesnoj težini i jednaka je dozi za odrasle.

Kako primjenjivati ADYNOVI

ADYNOVI će obično Vaš liječnik ili medicinska sestra injicirati u venu (intravenski). Vi ili netko drugi također možete primijeniti ADYNOVI kao injekciju, ali tek nakon što ste prošli adekvatnu obuku. Detaljne upute za samostalnu primjenu navedene su na kraju ove upute o lijeku.

Ako primijenite više lijeka ADYNOVI nego što ste trebali

Uvijek primijenite ADYNOVI točno onako kako Vam je rekao liječnik. Trebate provjeriti s liječnikom ako niste sigurni. Ako ste injicirali više lijeka ADYNOVI nego što je preporučeno, obavijestite svog liječnika što je prije moguće.

Ako ste zaboravili primijeniti ADYNOVI

Nemojte injicirati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nastavite sa sljedećom injekcijom prema rasporedu i nastavite dalje onako kako Vam je preporučio liječnik.

Ako prestanete primjenjivati ADYNOVI

Ne prekidajte primjenu lijeka ADYNOVI bez savjetovanja sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako se pojave **teške i iznenadne alergijske reakcije** (anafilaktičke reakcije), primjena injekcije **mora se odmah prekinuti**. Morate se **odmah obratiti liječniku** ako se pojavi neki od sljedećih ranih simptoma alergijskih reakcija:

- osip, koprivnjača ili svrbež po cijelom tijelu,
- oticanje usana i jezika,
- otežano disanje, piskanje pri disanju, stezanje u prsima
- opće loše osjećanje,
- omaglica ili gubitak svijesti.

Teški simptomi, uključujući otežano disanje i (zamalo) padanje u nesvijest zahtijevaju hitno medicinsko liječenje.

Za bolesnike koji su primali raniju terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja) inhibitorna antitijela (vidjeti dio 2) mogu se stvarati manje često (manje od 1 na 100 bolesnika). U tom slučaju Vaš lijek može prestati liječiti kako treba i može se javiti krvarenje koje ne prestaje. Ako se to dogodi, odmah se obratite liječniku.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 bolesnika)
glavobolja

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 bolesnika)
mučnina
proljev
osip
omaglica
koprivnjača

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 bolesnika)
navale crvenila, alergijska reakcija (preosjetljivost)
Inhibitori faktora VIII (za bolesnike koji su ranije liječeni faktorom VIII (više od 150 dana liječenja))
povećanje jedne vrste leukocita
reakcija povezana s infuzijom
crvenilo oka
kožne nuspojave

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Reakcije potencijalno opasne po život (anafilaksija)

Dodatne nuspojave u djece

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti jednaki kao u odraslih osoba.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ADYNOVI

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti, bočica s praškom se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) u jednokratnom razdoblju ne dužem od 3 mjeseca. U tom slučaju valjanost lijeka ističe na kraju navedenog tromjesečnog razdoblja ili na datum isteka roka valjanosti otisnutog na bočici lijeka, što god nastupilo prije. Zabilježite datum završetka tromjesečnog čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi na vanjskom pakiranju lijeka. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi lijek se ne smije vratiti na čuvanje u hladnjaku. Ne odlažite otopinu u hladnjak nakon pripreme.

Lijek primijenite u roku od 3 sata nakon što se prašak u potpunosti otopi.

Lijek je samo za jednokratnu uporabu. Neiskorištenu otopinu zbrinite na odgovarajući način.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ADYNOVI sadrži

- Djelatna tvar je rurioktokog alfa pegol (pegilirani ljudski faktor koagulacije VIII dobiven tehnologijom rekombinantne DNA). Jedna bočica s praškom nominalno sadrži 250, 500, 1000, 2000 ili 3000 IU rurioktokog alfa pegola.
- Bočica s otapalom sadrži 5 ml vode za injekcije.
- Drugi sastojci su manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan i polisorbitat 80. Pogledajte dio 2. „ADYNOVI sadrži natrij”.

Kako ADYNOVI izgleda i sadržaj pakiranja

ADYNOVI dolazi kao prašak i otapalo za otopinu za injekciju (prašak za otopinu za injekciju). Prašak je bijeli do bjelkasti mrvljivi prašak. Otapalo je bistra, bezbojna otopina. Nakon pripreme otopina je bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Beč

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>

Upute za pripremu i primjenu

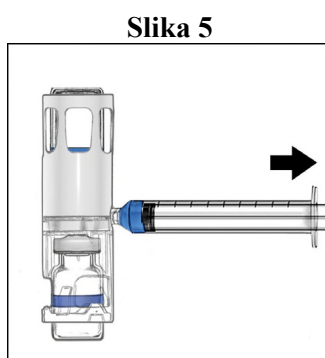
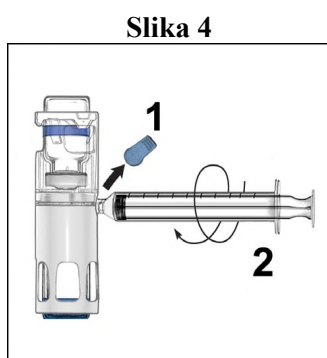
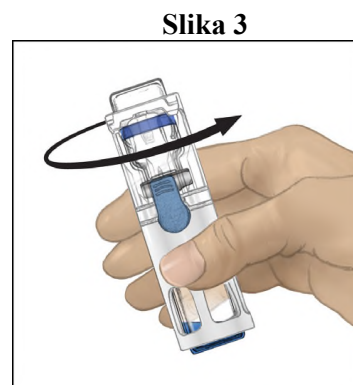
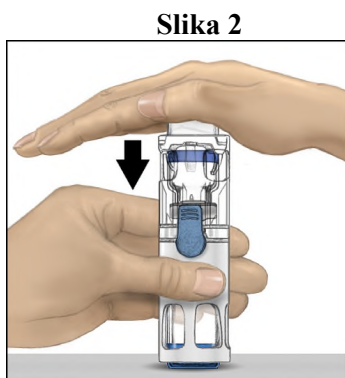
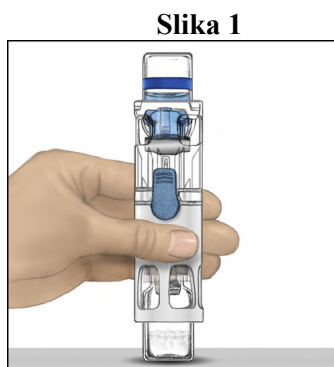
ADYNOVI se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.

Preporučuje se da se svaki put kod primjene doze lijeka ADYNOVI evidentira naziv i broj serije lijeka. Odvojive naljepnice nalaze se na blisteru.

Upute za pripremu

- Ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnicama i kutiji.
 - Ne koristiti ako pokrov na blisteru nije u potpunosti zalijepljen.
 - Ne odlažite otopinu u hladnjak nakon pripreme.
1. Ako se proizvod i dalje čuva u hladnjaku, uzmite hermetički zatvoreni blister (sadrži bočice praška i otapala već pričvršćene na sustav za pripremu) iz hladnjaka i pričekajte da postigne sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
 2. Temeljito operite ruke koristeći sapun i toplu vodu.
 3. Otvorite blister lijeka ADYNOVI tako da odlijepite pokrov. Uklonite sustav BAXJECT III iz blistera.
 4. Postavite bočicu s praškom na ravnu površinu s bočicom otapala na vrhu (slika 1). Bočica s otapalom ima plavu traku. Ne uklanjajte plavi zatvarač dok ne dobijete upute u kasnijem koraku.
 5. Jednom rukom držite bočicu s praškom u sustavu BAXJECT III, drugom rukom čvrsto pritisnite bočicu otapala prema dolje sve dok u potpunosti ne potisnete sustav i otapalo teče u bočicu s praškom (slika 2). Ne nagibajte sustav sve do završetka prijenosa.

6. Provjerite da je prijenos otapala završen. Nježno okrećite bočicu dok se sav materijal ne otopi (slika 3). Pobrinite se da je prašak u potpunosti otopljen, inače sva pripremljena otopina neće proći kroz filter uređaja. Prašak se brzo otapa (obično manje od 1 minute). Nakon pripreme otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.



Upute za injekciju

Tijekom pripreme mora se koristiti antiseptička tehnika (čisti uvjeti s malim brojem mikroorganizma).

Važna napomena:

- Pripremljenu otopinu pregledajte kako biste bili sigurni da ne sadrži vidljive čestice ili da nije promijenila boje (otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica). Ne smije se upotrijebiti ako otopina nije potpuno bistra ili prašak potpuno otopljen.
1. Skinite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT III (slika 4). **Ne uvlačite zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na uređaj BAXJECT III. Preporučuje se koristiti *luer-lock* štrcaljku.
 2. Okrenite sustav naopako (tako da je bočica s otopljenim praškom na vrhu). Uvucite pripremljenu otopinu u štrcaljku povlačeći potisnik polako unatrag (slika 5).
 3. Odvojite štrcaljku; pričvrstite leptir-iglu na štrcaljku i injicirajte pripremljenu otopinu u venu. Otopinu treba primijeniti polako, pri brzini koja treba biti ugodna za bolesnika, ne brže od 10 ml po minuti. (Vidjeti dio 4 „Moguće nuspojave”).
 4. Neiskorištenu otopinu zbrinite na odgovarajući način.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Liječenje kod krvarenja

U slučaju sljedećih događaja krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod zadane razine aktivnosti u plazmi (u % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem razdoblju. Sljedeća tablica može se koristiti za usmjeravanje doziranja pri epizodama krvarenja i kirurških zahvata.

Tablica 1: Vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i kirurških zahvata

Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doza (sati)/trajanje liječenja (dani)
Krvarenje Početna hemartroza, krvarenje u mišiću ili usnoj šupljini.	20 – 40	Ponavljati injekcije svakih 12 do 24 sata. Najmanje 1 dan, dok se ne zaustavi krvarenje na koje upućuje bol, ili do zacjeljenja.
Jača hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematom	30 – 60	Ponoviti injekcije svakih 12 do 24 sata tijekom 3-4 dana ili dulje do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Ponoviti injekcije svakih 8 do 24 sata dok se ne ukloni opasnost.
Kirurški zahvati <i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata tijekom najmanje 1 dana, do zacjeljenja.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i poslije kirurškog zahvata)	Ponoviti injekcije svakih 8 do 24 sata do odgovarajućeg zacjeljivanja rane, a zatim nastaviti liječenje još najmanje 7 dana da bi se aktivnost faktora VIII održavala na razini od 30% do 60% (IU/dl).

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu preporučuje se doza od 40 do 50 IU lijeka ADYNOVI po kg tjelesne težine dvaput tjedno u razmacima od 3 do 4 dana. Prilagodba doza i intervala primjene može se uzeti u obzir na temelju ostvarenih razina FVIII i sklonosti pojedinca krvarenju.

Pedijatrijska populacija

Doziranje u liječenju kod krvarenja u pedijatrijskih bolesnika (12 do 18 godina) isto je kao i kod liječenja odraslih bolesnika. Profilaktičko liječenje bolesnika koji imaju 12 do <18 godina isto je kao i kod liječenja odraslih bolesnika. Dugoročna sigurnost lijeka ADYNOVI u djece mlađe od 12 godina još nije ustanovljena. Prilagodba doza i intervala primjene može se uzeti u obzir na temelju ostvarenih razina FVIII i sklonosti pojedinca krvarenju.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ADYNOVI 250 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADYNOVI 500 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADYNOVI 1000 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ADYNOVI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADYNOVI
3. Kako primjenjivati ADYNOVI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ADYNOVI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ADYNOVI i za što se koristi

ADYNOVI sadrži djelatnu tvar rurioktokog alfa pegol, pegilirani ljudski faktor koagulacije VIII. Ljudski faktor koagulacije VIII je izmijenjen kako bi se produljilo trajanje djelovanja. Faktor VIII nužan je da bi se stvarali krvi ugrušci i zaustavila krvarenja. U bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII), on nedostaje ili ne djeluje pravilno.

ADYNOVI se koristi za liječenje i prevenciju krvarenja kod bolesnika s hemofilijom A (nasljednim poremećajem krvarenja uzrokovanim manjkom faktora VIII) koji imaju 12 i više godina.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADYNOVI

Nemojte primjenjivati ADYNOVI

- ako ste alergični na rurioktokog alfa pegol, oktokog alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na bjelančevine miša ili hrčka

Ako imate dvojbe, obratite se svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Važno je voditi evidenciju o broju serije lijeka ADYNOVI. Znači, svaki put kada primite novo pakiranje lijeka ADYNOVI, zabilježite datum i broj serije (koji se nalazi na pakiranju iza oznake „Serija“) i čuvajte ove podatke na sigurnom mjestu.

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite ADYNOVI.

Postoji mogućnost da dobijete anafilaktičku reakciju (tešku i iznenadnu alergijsku reakciju) na ADYNOVI, ali to je rijetko. Morate znati da su rani ani znakovi alergijskih reakcija: osip, koprivnjača, svrbež po cijelom tijelu, oticanje usana i jezika, otežano disanje, piskanje pri disanju, stezanje u prsima, opće loše osjećanje i omaglica. To bi mogli biti rani simptomi anafilaktičkog šoka; dodatni simptomi mogu uključivati izrazitu omaglicu, gubitak svijesti i izrazito otežano disanje.

Ako se pojavi bilo koji od navedenih simptoma, odmah prekinite primjenu injekcije i obratite se svom liječniku. Teški simptomi, uključujući poteškoće u disanju i (zamalo) padanje u nesvijest zahtijevaju hitno medicinsko liječenje.

Ako imate srčanu bolest, molimo Vas da obavijestite svog liječnika, jer postoji povećani rizik od komplikacija zgrušavanja krvi (koagulacije).

Bolesnici koji razvijaju inhibitore faktora VIII

Stvaranje inhibitora (antitijela) poznata je komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja bilo kojim lijekom koji sadrži faktor VIII. Ti inhibitori, posebno kada su u visokim razinama, zaustavljaju ispravno djelovanje liječenja, te ćete Vi ili Vaše dijete biti pod pažljivim praćenjem zbog mogućeg razvoja tih inhibitora. Ako se Vaše krvarenje ili krvarenje Vašeg djeteta ne može kontrolirati pomoću lijeka ADYNOVI, odmah se obratite liječniku.

Komplikacije vezane za kateter

Ako trebate centralni venski kateter, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, prisutnost bakterija u krvi i tromboza na mjestu postavljenog katetera.

Djeca i adolescenti

ADYNOVI se može primijeniti samo u adolescenata i odraslih (12 godina i više). Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se također na adolescente.

Drugi lijekovi i ADYNOVI

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek. Hemofilija A javlja se samo rijetko u žena. Stoga nije dostupno nikakvo iskustvo s primjenom lijeka ADYNOVI tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

ADYNOVI ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

ADYNOVI sadrži natrij

ADYNOVI sadrži do 12,42 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 0,62% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu. Ovisno o Vašoj tjelesnoj

masi i dozi lijeka ADYNOVI, možda ćete primiti više bočica. To treba uzeti u obzir ako ste u režimu prehrane s niskim udjelom soli.

3. Kako primjenjivati ADYNOVI

Liječenje lijekom ADYNOVI započet će i nadgledati liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesnika s hemofilijom A.

Vaš će liječnik izračunavati Vašu dozu lijeka ADYNOVI ovisno o Vašem stanju i tjelesnoj težini i ovisno o tomu koristi li se za sprječavanje ili liječenje krvarenja. Učestalost primjene ovisit će o tome koliko dobro lijek ADYNOVI djeluje kod Vas. Nadomjesna terapija lijekom ADYNOVI obično je cjeloživotna.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Sprječavanje krvarenja

Uobičajena doza lijeka ADYNOVI je 40 do 50 IU po kg tjelesne težine, primijenjena 2 puta tjedno.

Liječenje krvarenja

Doza lijeka ADYNOVI izračunava se na temelju Vaše tjelesne težine i razina faktora VIII koje se žele postići. Ciljne razine faktora VIII ovisit će o težini i mjestu krvarenja.

Ako mislite da učinak lijeka ADYNOVI nije dovoljan, obratite se svom liječniku.

Vaš će liječnik provesti odgovarajuće laboratorijske pretrage kako bi bio siguran da imate dovoljne razine faktora VIII. To je naročito bitno ako se podvrgavate većem kirurškom zahvatu.

Primjena u djece i adolescenata

ADYNOVI se može primijeniti samo u adolescenata i odraslih (12 godina i više). Doza u adolescenata također se izračunava prema tjelesnoj težini i jednaka je dozi za odrasle.

Kako primjenjivati ADYNOVI

ADYNOVI će obično Vaš liječnik ili medicinska sestra injicirati u venu (intravenski). Vi ili netko drugi također možete primijeniti ADYNOVI kao injekciju, ali tek nakon što ste prošli adekvatnu obuku. Detaljne upute za samostalnu primjenu navedene su na kraju ove upute o lijeku.

Ako primijenite više lijeka ADYNOVI nego što ste trebali

Uvijek primijenite ADYNOVI točno onako kako Vam je rekao liječnik. Trebate provjeriti s liječnikom ako niste sigurni. Ako ste injicirali više lijeka ADYNOVI nego što je preporučeno, obavijestite svog liječnika što je prije moguće.

Ako ste zaboravili primijeniti ADYNOVI

Nemojte injicirati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nastavite sa sljedećom injekcijom prema rasporedu i nastavite dalje onako kako Vam je preporučio liječnik.

Ako prestanete primjenjivati ADYNOVI

Ne prekidajte primjenu lijeka ADYNOVI bez savjetovanja sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako se pojave **teške i iznenadne alergijske reakcije** (anafilaktičke reakcije), primjena injekcije **mora se odmah prekinuti**. Morate se **odmah obratiti liječniku** ako se pojavi neki od sljedećih ranih simptoma alergijskih reakcija:

- osip, koprivnjača ili svrbež po cijelom tijelu,
- oticanje usana i jezika,
- otežano disanje, piskanje pri disanju, stezanje u prsima
- opće loše osjećanje,
- omaglica ili gubitak svijesti.

Teški simptomi, uključujući otežano disanje i (zamalo) padanje u nesvijest zahtijevaju hitno medicinsko liječenje.

Za bolesnike koji su primali raniju terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja) inhibitorna antitijela (vidjeti dio 2) mogu se stvarati manje često (manje od 1 na 100 bolesnika). U tom slučaju Vaš lijek može prestati liječiti kako treba i može se javiti krvarenje koje ne prestaje. Ako se to dogodi, odmah se obratite liječniku.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 bolesnika)
glavobolja

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 bolesnika)
mučnina
proljev
osip
omaglica
koprivnjača

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 bolesnika)
navale crvenila, alergijska reakcija (preosjetljivost)
Inhibitori faktora VIII (za bolesnike koji su ranije liječeni faktorom VIII (više od 150 dana liječenja))
povećanje jedne vrste leukocita
reakcija povezana s infuzijom
crvenilo oka
kožne nuspojave

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Reakcije potencijalno opasne po život (anafilaksija)

Dodatne nuspojave u djece

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti jednaki kao u odraslih osoba.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ADYNOVI

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti, bočica s praškom se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) u jednokratnom razdoblju ne dužem od 3 mjeseca. U tom slučaju valjanost lijeka na kraju navedenog tromjesečnog razdoblja ili na datum isteka roka valjanosti otisnutog na bočici lijeka, što god nastupilo prije. Zabilježite datum završetka tromjesečnog čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi na vanjskom pakiranju lijeka. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi lijek se ne smije vratiti na čuvanje u hladnjaku. Ne odlažite otopinu u hladnjak nakon pripreme.

Lijek primijenite u roku od 3 sata nakon što se prašak u potpunosti otopi.

Lijek je samo za jednokratnu uporabu. Neiskorištenu otopinu zbrinite na odgovarajući način.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ADYNOVI sadrži

- Djelatna tvar je rurioktokog alfa pegol (pegilirani ljudski faktor koagulacije VIII dobiven tehnologijom rekombinantne DNA). Jedna bočica s praškom nominalno sadrži 250, 500 ili 1000 IU rurioktokog alfa pegola.
- Bočica s otapalom sadrži 2 ml vode za injekcije.
- Drugi sastojci su manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan i polisorbitat 80. Pogledajte dio 2. „ADYNOVI sadrži natrij”.

Kako ADYNOVI izgleda i sadržaj pakiranja

ADYNOVI dolazi kao prašak i otapalo za otopinu za injekciju (prašak za otopinu za injekciju). Prašak je bijeli do bjelkasti mrvljiv prašak. Otapalo je bistra, bezbojna otopina. Nakon pripreme otopina je bistra, bezbojna, i bez vidljivih čestica.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu s praškom, jednu bočicu s otapalom i uređaj za pripremu (BAXJECT II Hi-Flow).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Beč

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>

Upute za pripremu i primjenu

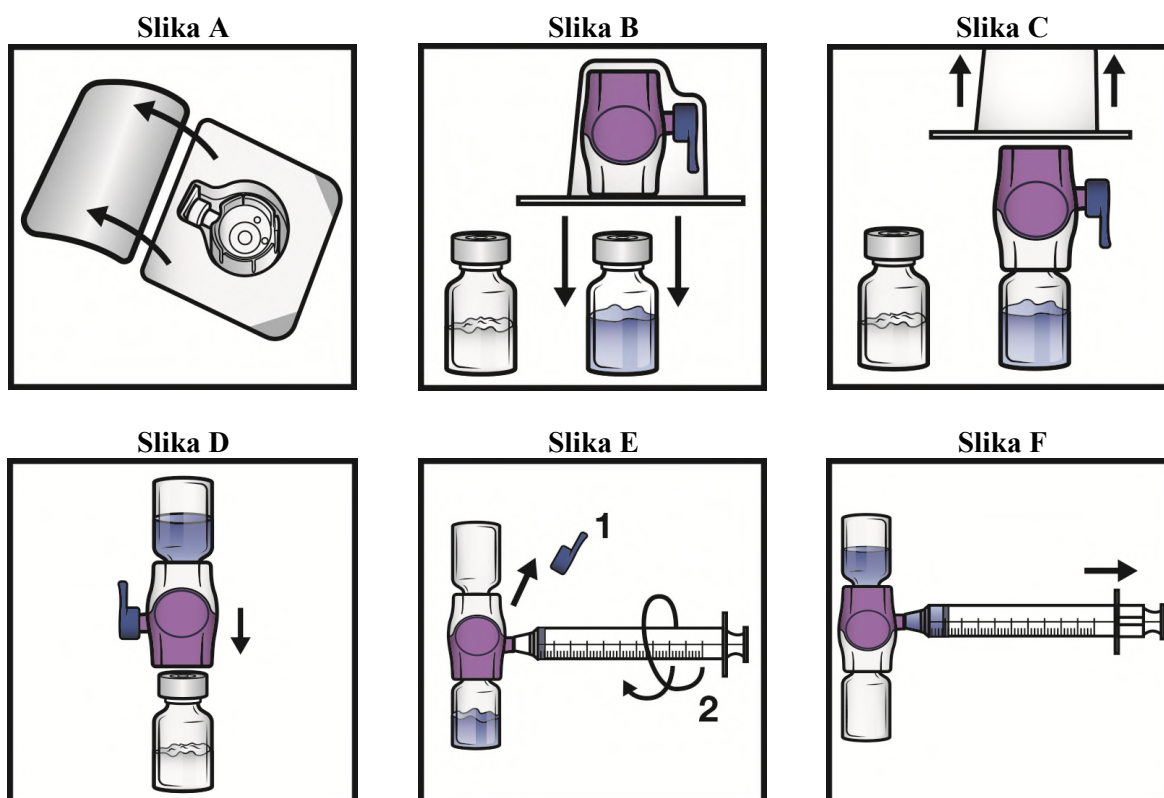
Upotrebljavajte samo otapalo i uređaj za pripremu otopine koji su priloženi u svakom pakiranju lijeka ADYNOVI. Prašak se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima ili se koristiti s drugim uređajima za pripremu.

Preporučuje se da se svaki put kod primjene doze lijeka ADYNOVI zabilježi naziv i broj serije lijeka. Odvojive naljepnice nalaze se na bočici s praškom.

Upute za pripremu

- Ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnicama i kutiji.
 - Ne koristiti ako su uređaj BAXJECT II Hi-Flow, njegov sustav sterilnih barijera ili pakiranje oštećeni ili pokazuju znakove dotrajalosti.
1. Koristite antiseptičku tehniku (čisti uvjeti s malim brojem mikroorganizama) i ravnu radnu površinu tijekom postupka pripreme.
 2. Prije uporabe pustite da bočice s praškom i otapalom dosegnu sobnu temperaturu. (između 15 °C i 25 °C)
 3. Skinite plastične zatvarače s bočica s praškom i otapalom.

- Očistite gumene čepove alkoholnom maramicom i pričekajte da se osuše prije upotrebe.
- Otvorite pakiranje uređaja BAXJECT II Hi-Flow tako da odlijepite pokrov ne dirajući unutrašnjost (slika A). Nemojte vaditi uređaj iz pakiranja.
- Okrenite pakiranje naopako. Pritisnite prema dolje kako biste ubacili prozirni plastični šiljak uređaja u pakiranje kroz čep bočice otapala (slika B).
- Uхватite pakiranje BAXJECT II Hi-Flow za rub i skinite pakiranje s uređaja (slika C). Nemojte skidati plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II Hi-Flow. Ne dotičite izloženi plastični ljubičasti šiljak.
- Okrenite sustav naopako tako da je bočica s otapalom na vrhu. Brzo umetnite ljubičasti plastični šiljak do kraja u čep bočice s praškom tako da ga pogurnete prema dolje (slika D). Vakuum će uvući otapalo u bočicu s praškom.
- Nježno kružeći bočicom miješajte dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte odlagati u hladnjak nakon pripreme.



Upute za injekciju

Važna napomena:

- Pripremljenu otopinu pregledajte kako biste bili sigurni da ne sadrži vidljive čestice ili da nije promijenila boju (otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica). ADYNOVI se ne smije upotrijebiti ako otopina nije potpuno bistra ili potpuno otopljena.
- Skinite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT II Hi-Flow (slika E). **Ne uvlačite zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku s uređajem BAXJECT II Hi-Flow. Preporučuje se koristiti *luer-lock* štrcaljku.
 - Okrenite sustav naopako (tako da je bočica s otopljenim praškom na vrhu). Uvucite pripremljenu otopinu u štrcaljku povlačeći potisnik polako unatrag (slika F).
 - Odvojite štrcaljku, pričvrstite odgovarajuću iglu i injicirajte u venu. Ako bolesnik treba primiti više od jedne bočice lijeka ADYNOVI, sadržaj više bočica može se uvući u jednu štrcaljku. Za pripremu svake nove bočice lijeka ADYNOVI s otapalom potreban je novi uređaj BAXJECT II Hi-Flow.
 - Primijenite tijekom razdoblja od najviše 5 minuta (maksimalna brzina primjene je 10 ml po min).
 - Neiskorištenu otopinu zbrinite na odgovarajući način.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Liječenje kod krvarenja

U slučaju sljedećih događaja krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod zadane razine aktivnosti u plazmi (u % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem razdoblju. Sljedeća tablica može se koristiti za usmjeravanje doziranja pri epizodama krvarenja i kirurških zahvata.

Tablica 1: Vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i kirurških zahvata

Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doza (sati)/trajanje liječenja (dani)
Krvarenje Početna hemartroza, krvarenje u mišiću ili usnoj šupljini.	20 – 40	Ponavljati injekcije svakih 12 do 24 sata. Najmanje 1 dan, dok se ne zaustavi krvarenje na koje upućuje bol, ili do zacjeljenja.
Jača hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematoma	30 – 60	Ponoviti injekcije svakih 12 do 24 sata tijekom 3-4 dana ili dulje do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Ponoviti injekcije svakih 8 do 24 sata dok se ne ukloni opasnost.
Kirurški zahvati <i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata tijekom najmanje 1 dana, do zacjeljenja.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i poslije kirurškog zahvata)	Ponoviti injekcije svakih 8 do 24 sata do odgovarajućeg zacjeljivanja rane, a zatim nastaviti liječenje još najmanje 7 dana da bi se aktivnost faktora VIII održavala na razini od 30% do 60% (IU/dl).

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu preporučuje se doza od 40 do 50 IU lijeka ADYNOVI po kg tjelesne težine dvaput tjedno u razmacima od 3 do 4 dana. Prilagodba doza i intervala primjene može se uzeti u obzir na temelju ostvarenih razina FVIII i sklonosti pojedinca krvarenju.

Pedijatrijska populacija

Doziranje u liječenju kod krvarenja u pedijatrijskih bolesnika (12 do 18 godina) isto je kao i kod liječenja odraslih bolesnika. Profilaktičko liječenje bolesnika koji imaju 12 do <18 godina isto je kao i kod liječenja odraslih bolesnika. Dugoročna sigurnost lijeka ADYNOVI u djece mlađe od 12 godina još nije ustanovljena. Prilagodba doza i intervala primjene može se uzeti u obzir na temelju ostvarenih razina FVIII i sklonosti pojedinca krvarenju.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ADYNOVI 250 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADYNOVI 500 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju
ADYNOVI 1000 IU/2 ml prašak i otapalo za otopinu za injekciju

rurioktokog alfa pegol (pegilirani rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ADYNOVI i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADYNOVI
3. Kako primjenjivati ADYNOVI
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ADYNOVI
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ADYNOVI i za što se koristi

ADYNOVI sadrži djelatnu tvar rurioktokog alfa pegol, pegilirani ljudski faktor koagulacije VIII. Ljudski faktor koagulacije VIII je izmijenjen kako bi se produljilo trajanje djelovanja. Faktor VIII nužan je da bi se stvarali krvi ugrušci i zaustavila krvarenja. U bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII), on nedostaje ili ne djeluje pravilno.

ADYNOVI se koristi za liječenje i prevenciju krvarenja kod bolesnika s hemofilijom A (nasljednim poremećajem krvarenja uzrokovanim manjkom faktora VIII) koji imaju 12 i više godina.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ADYNOVI

Nemojte primjenjivati ADYNOVI

- ako ste alergični na rurioktokog alfa pegol, oktokog alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na bjelančevine miša ili hrčka

Ako imate dvojbe, obratite se svom liječniku.

Upozorenja i mjere opreza

Važno je voditi evidenciju o broju serije lijeka ADYNOVI. Znači, svaki put kada primite novo pakiranje lijeka ADYNOVI, zabilježite datum i broj serije (koji se nalazi na pakiranju iza oznake „Serija“) i čuvajte ove podatke na sigurnom mjestu.

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite ADYNOVI.

Postoji mogućnost da dobijete anafilaktičku reakciju (tešku i iznenadnu alergijsku reakciju) na ADYNOVI, ali to je rijetko. Morate znati da su rani znakovi alergijskih reakcija: osip, koprivnjača, svrbež po cijelom tijelu, oticanje usana i jezika, otežano disanje, piskanje pri disanju, stezanje u prsima, opće loše osjećanje i omaglica. To bi mogli biti rani simptomi anafilaktičkog šoka; dodatni simptomi mogu uključivati izrazitu omaglicu, gubitak svijesti i izrazito otežano disanje.

Ako se pojavi bilo koji od navedenih simptoma, odmah prekinite primjenu injekcije i obratite se svom liječniku. Teški simptomi, uključujući poteškoće u disanju i (zamalo) padanje u nesvijest zahtijevaju hitno medicinsko liječenje.

Ako imate srčanu bolest, molimo Vas da obavijestite svog liječnika, jer postoji povećani rizik od komplikacija zgrušavanja krvi (koagulacije).

Bolesnici koji razvijaju inhibitore faktora VIII

Stvaranje inhibitora (antitijela) poznata je komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja bilo kojim lijekom koji sadrži faktor VIII. Ti inhibitori, posebno kada su u visokim razinama, zaustavljaju ispravno djelovanje liječenja, te ćete Vi ili Vaše dijete biti pod pažljivim praćenjem zbog mogućeg razvoja tih inhibitora. Ako se Vaše krvarenje ili krvarenje Vašeg djeteta ne može kontrolirati pomoću lijeka ADYNOVI, odmah se obratite liječniku.

Komplikacije vezane za kateter

Ako trebate centralni venski kateter, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, prisutnost bakterija u krvi i tromboza na mjestu postavljenog katetera.

Djeca i adolescenti

ADYNOVI se može primijeniti samo u adolescenata i odraslih (12 godina i više). Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se također na adolescente.

Drugi lijekovi i ADYNOVI

Obavijestite svog liječnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek. Hemofilija A javlja se samo rijetko u žena. Stoga nije dostupno nikakvo iskustvo s primjenom lijeka ADYNOVI tijekom trudnoće i dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

ADYNOVI ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

ADYNOVI sadrži natrij

ADYNOVI sadrži do 12,42 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 0,62% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu. Ovisno o Vašoj tjelesnoj

masi i dozi lijeka ADYNOVI, možda ćete primiti više bočica. To treba uzeti u obzir ako ste u režimu prehrane s niskim udjelom soli.

3. Kako primjenjivati ADYNOVI

Liječenje lijekom ADYNOVI započet će i nadgledati liječnik koji ima iskustva u liječenju bolesnika s hemofilijom A.

Vaš će liječnik izračunavati Vašu dozu lijeka ADYNOVI ovisno o Vašem stanju i tjelesnoj težini i ovisno o tomu koristi li se za sprječavanje ili liječenje krvarenja. Učestalost primjene ovisit će o tome koliko dobro lijek ADYNOVI djeluje kod Vas. Nadomjesna terapija lijekom ADYNOVI obično je cjeloživotna.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Sprječavanje krvarenja

Uobičajena doza lijeka ADYNOVI je 40 do 50 IU po kg tjelesne težine, primijenjena 2 puta tjedno.

Liječenje krvarenja

Doza lijeka ADYNOVI izračunava se na temelju Vaše tjelesne težine i razina faktora VIII koje se žele postići. Ciljne razine faktora VIII ovisit će o težini i mjestu krvarenja.

Ako mislite da učinak lijeka ADYNOVI nije dovoljan, obratite se svom liječniku.

Vaš će liječnik provesti odgovarajuće laboratorijske pretrage kako bi bio siguran da imate dovoljne razine faktora VIII. To je naročito bitno ako se podvrgavate većem kirurškom zahvatu.

Primjena u djece i adolescenata

ADYNOVI se može primijeniti samo u adolescenata i odraslih (12 godina i više). Doza u adolescenata također se izračunava prema tjelesnoj težini i jednaka je dozi za odrasle.

Kako primjenjivati ADYNOVI

ADYNOVI će obično Vaš liječnik ili medicinska sestra injicirati u venu (intravenski). Vi ili netko drugi također možete primijeniti ADYNOVI kao injekciju, ali tek nakon što ste prošli adekvatnu obuku. Detaljne upute za samostalnu primjenu navedene su na kraju ove upute o lijeku.

Ako primijenite više lijeka ADYNOVI nego što ste trebali

Uvijek primijenite ADYNOVI točno onako kako Vam je rekao liječnik. Trebate provjeriti s liječnikom ako niste sigurni. Ako ste injicirali više lijeka ADYNOVI nego što je preporučeno, obavijestite svog liječnika što je prije moguće.

Ako ste zaboravili primijeniti ADYNOVI

Nemojte injicirati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nastavite sa sljedećom injekcijom prema rasporedu i nastavite dalje onako kako Vam je preporučio liječnik.

Ako prestanete primjenjivati ADYNOVI

Ne prekidajte primjenu lijeka ADYNOVI bez savjetovanja sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako se pojave **teške i iznenadne alergijske reakcije** (anafilaktičke reakcije), primjena injekcije **mora se odmah prekinuti**. Morate se **odmah obratiti liječniku** ako se pojavi neki od sljedećih ranih simptoma alergijskih reakcija:

- osip, koprivnjača ili svrbež po cijelom tijelu,
- oticanje usana i jezika,
- otežano disanje, piskanje pri disanju, stezanje u prsima
- opće loše osjećanje,
- omaglica ili gubitak svijesti.

Teški simptomi, uključujući otežano disanje i (zamalo) padanje u nesvijest zahtijevaju hitno medicinsko liječenje.

Za bolesnike koji su primali raniju terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja) inhibitorna antitijela (vidjeti dio 2) mogu se stvarati manje često (manje od 1 na 100 bolesnika). U tom slučaju Vaš lijek može prestati liječiti kako treba i može se javiti krvarenje koje ne prestaje. Ako se to dogodi, odmah se obratite liječniku.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 bolesnika)
glavobolja

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 bolesnika)

mučnina
proljevi
osip
omaglica
koprivnjača

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 bolesnika)

navale crvenila, alergijska reakcija (preosjetljivost)
Inhibitori faktora VIII (za bolesnike koji su ranije liječeni faktorom VIII (više od 150 dana liječenja))
povećanje jedne vrste leukocita
reakcija povezana s infuzijom
crvenilo oka
kožne nuspojave

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Reakcije potencijalno opasne po život (anafilaksija)

Dodatne nuspojave u djece

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti jednaki kao u odraslih osoba.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ADYNOVI

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Blister čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Unutar roka valjanosti, bočica s praškom se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) u jednokratnom razdoblju ne dužem od 3 mjeseca. U tom slučaju valjanost lijeka ističe na kraju navedenog tromjesečnog razdoblja ili na datum isteka roka valjanosti otisnutog na bočici lijeka, što god nastupilo prije. Zabilježite datum završetka tromjesečnog čuvanja lijeka na sobnoj temperaturi na vanjskom pakiranju lijeka. Nakon čuvanja na sobnoj temperaturi lijek se ne smije vratiti na čuvanje u hladnjaku. Ne odlažite otopinu u hladnjak nakon pripreme.

Lijek primijenite u roku od 3 sata nakon što se prašak u potpunosti otopi.

Lijek je samo za jednokratnu uporabu. Neiskorištenu otopinu zbrinite na odgovarajući način.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ADYNOVI sadrži

- Djelatna tvar je rurioktokog alfa pegol (pegilirani ljudski faktor koagulacije VIII dobiven tehnologijom rekombinantne DNA). Jedna bočica s praškom nominalno sadrži 250, 500 ili 1000 IU rurioktokog alfa pegola.
- Bočica s otapalom sadrži 2 ml vode za injekcije
- Drugi sastojci su manitol, trehaloza dihidrat, histidin, glutation, natrijev klorid, kalcijev klorid dihidrat, tris(hidroksimetil)aminometan i polisorbit 80. Pogledajte dio 2. „ADYNOVI sadrži natrij”.

Kako ADYNOVI izgleda i sadržaj pakiranja

ADYNOVI dolazi kao prašak i otapalo za otopinu za injekciju (prašak za otopinu za injekciju). Prašak je bijeli do bjelkasti mrvljiv prašak. Otapalo je bistra, bezbojna otopina. Nakon pripreme otopina je bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Beč

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>

Upute za pripremu i primjenu

ADYNOVI se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima.

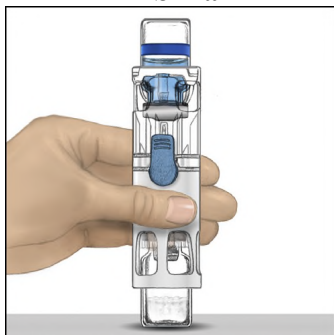
Preporučuje se da se svaki put kod primjene doze lijeka ADYNOVI evidentira naziv i broj serije lijeka. Odvojive naljepnice nalaze se na blisteru.

Upute za pripremu

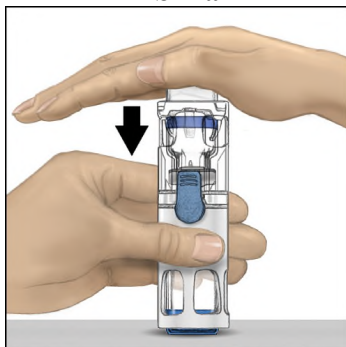
- Ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnicama i kutiji.
 - Ne koristiti ako pokrov na blisteru nije u potpunosti zalijepljen.
 - Ne odlažite otopinu u hladnjak nakon pripreme.
1. Ako se proizvod i dalje čuva u hladnjaku, uzmite hermetički zatvoreni blister (sadrži bočice praška i otapala već pričvršćene na sustav za pripremu) iz hladnjaka i pričekajte da postigne sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
 2. Temeljito operite ruke koristeći sapun i toplu vodu.
 3. Otvorite blister lijeka ADYNOVI tako da odlijepite pokrov. Uklonite sustav BAXJECT III iz blistera.
 4. Postavite bočicu s praškom na ravnu površinu s bočicom otapala na vrhu (slika 1). Bočica s otapalom ima plavu traku. Ne uklanjajte plavi zatvarač dok ne dobijete upute u kasnijem koraku.
 5. Jednom rukom držite bočicu s praškom u sustavu BAXJECT III, drugom rukom čvrsto pritisnite bočicu otapala prema dolje sve dok u potpunosti ne potisnete sustav i otapalo teče u bočicu s praškom (slika 2). Ne nagibajte sustav sve do završetka prijenosa.

6. Provjerite da je prijenos otapala završen. Nježno okrećite bočicu dok se sav materijal ne otopi (slika 3). Pobrinite se da je prašak u potpunosti otopljen, inače sve pripremljena otopina neće proći kroz filter uređaja. Prašak se brzo otapa (obično manje od 1 minute). Nakon pripreme otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica.

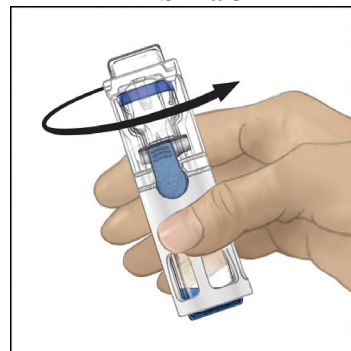
Slika 1



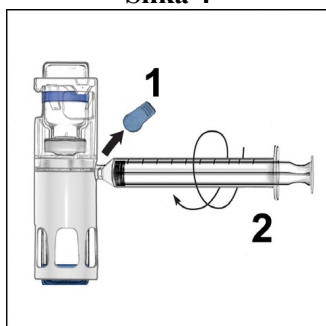
Slika 2



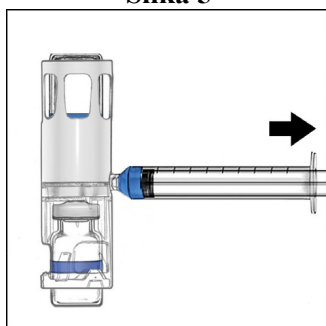
Slika 3



Slika 4



Slika 5



Upute za injekciju

Tijekom pripreme mora se koristiti antiseptička tehnika (čisti uvjeti s malim brojem mikroorganizma).

Važna napomena:

- Pripremljenu otopinu pregledajte kako biste bili sigurni da ne sadrži vidljive čestice ili da nije promijenila boje (otopina treba biti bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica). Ne smije se upotrijebiti ako otopina nije potpuno bistra ili potpuno otopljena.
1. Skinite plavi zatvarač s uređaja BAXJECT III (slika 4). **Ne uvlačite zrak u štrcaljku.** Spojite štrcaljku na uređaj BAXJECT III. Preporučuje se koristiti *luer-lock* štrcaljku.
 2. **Preokrenite sustav naopako** (bočica s otopljenim praškom sada na vrhu). Uvucite pripremljenu otopinu u štrcaljku povlačeći potisnik polako unatrag (slika 5).
 3. Odvojite štrcaljku; pričvrstite leptir-iglu na štrcaljku i injicirajte pripremljenu otopinu u venu. Otopinu treba primijeniti polako, pri brzini koja treba biti ugodna za bolesnika, ne brže od 10 ml po minuti. (Vidjeti dio 4 „Moguće nuspojave”).
 4. Neiskorištenu otopinu zbrinite na odgovarajući način.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Liječenje kod krvarenja

U slučaju sljedećih događaja krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod zadane razine aktivnosti u plazmi (u % od normalne ili IU/dl) u odgovarajućem razdoblju. Sljedeća tablica može se koristiti za usmjeravanje doziranja pri epizodama krvarenja i kirurških zahvata.

Tablica 1: Vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i kirurških zahvata

Stupanj krvarenja/vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (% ili IU/dl)	Učestalost doza (sati)/trajanje liječenja (dani)
Krvarenje Početna hemartroza, krvarenje u mišiću ili usnoj šupljini.	20 – 40	Ponavljati injekcije svakih 12 do 24 sata. Najmanje 1 dan, dok se ne zaustavi krvarenje na koje upućuje bol, ili do zacjeljenja.
Jača hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematom	30 – 60	Ponoviti injekcije svakih 12 do 24 sata tijekom 3-4 dana ili dulje do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život.	60 – 100	Ponoviti injekcije svakih 8 do 24 sata dok se ne ukloni opasnost.
Kirurški zahvati <i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 – 60	Svaka 24 sata tijekom najmanje 1 dana, do zacjeljenja.
<i>Veći</i>	80 – 100 (prije i poslije kirurškog zahvata)	Ponoviti injekcije svakih 8 do 24 sata do odgovarajućeg zacjeljivanja rane, a zatim nastaviti liječenje još najmanje 7 dana da bi se aktivnost faktora VIII održavala na razini od 30% do 60% (IU/dl).

Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu preporučuje se doza od 40 do 50 IU lijeka ADYNOVI po kg tjelesne težine dvaput tjedno u razmacima od 3 do 4 dana. Prilagodba doza i intervala primjene može se uzeti u obzir na temelju ostvarenih razina FVIII i sklonosti pojedinca krvarenju.

Pedijatrijska populacija

Doziranje u liječenju kod krvarenja u pedijatrijskih bolesnika (12 do 18 godina) isto je kao i kod liječenja odraslih bolesnika. Profilaktičko liječenje bolesnika koji imaju 12 do <18 godina isto je kao i kod liječenja odraslih bolesnika. Dugoročna sigurnost lijeka ADYNOVI u djece mlađe od 12 godina još nije ustanovljena. Prilagodba doza i intervala primjene može se uzeti u obzir na temelju ostvarenih razina FVIII i sklonosti pojedinca krvarenju.