

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 250 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
ADYNOVI 500 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
ADYNOVI 1.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
ADYNOVI 2.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
ADYNOVI 3.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

ADYNOVI 250 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 250 a.e. af manna storkupætti VIII (rDNA), ruriotocog alfa pegól, sem samsvarar styrkleikanum 50 a.e./ml eftir blöndun með 5 ml af leysi.

ADYNOVI 500 a.e./ 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 500 a.e. af manna storkupætti VIII (rDNA), ruriotocog alfa pegól, sem samsvarar styrkleikanum 100 a.e./ml eftir blöndun með 5 ml af leysi.

ADYNOVI 1.000 a.e./ 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 1.000 a.e. af manna storkupætti VIII (rDNA), ruriotocog alfa pegól, sem samsvarar styrkleikanum 200 a.e./ml eftir blöndun með 5 ml af leysi.

ADYNOVI 2.000 a.e./ 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 2.000 a.e. af manna storkupætti VIII (rDNA), ruriotocog alfa pegól, sem samsvarar styrkleikanum 400 a.e./ml eftir blöndun með 5 ml af leysi.

ADYNOVI 3.000 a.e./ 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 3.000 a.e. af manna storkupætti VIII (rDNA), ruriotocog alfa pegól, sem samsvarar styrkleikanum 600 a.e./ml eftir blöndun með 5 ml af leysi.

Virknin (alþjóðlegar einingar) er ákvörðuð með litmyndandi prófi. Sértæk virkni ADYNOVI er um það bil 3.800-6.000 a.e. /mg prótín.

Ruriotocog alfa pegól (pegýleraður manna storkupáttur VIII (rDNA)) er prótín sem samanstendur af 2.332 aminosýrum með sameindapýngd u.þ.b. 280 kDa, samtengt við 20 kDa pólýetýlenglýkól (PEG). Það er framleitt með raðbrigðaerfðatækni með frumulínu úr eggjastökkum kínerskra hamstra.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas með stungulyfsstofni inniheldur 0,45 mmól (10 mg) af natríum, sjá kafla 4.4.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn (stungulyfsstofn, lausn).

Stungulyfsstofn: Hvítt til beinhvítt auðmulið duft.
Leysir: Tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til að meðhöndla og fyrirbyggja blæðingar hjá sjúklingum 12 ára og eldri með dreyrasyki A (meðfæddan skort á storkupætti VIII).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal vera undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð dreyrasyki.

Sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun ADYNOVI hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Eftirlit með meðferð

Meðan á meðferð stendur er mælt með því að gerðar séu viðeigandi mælingar á gildum storkupáttar VIII til að ákvarða skammta og tíðni endurtekinna innrennsla. Svörun við gjöf storkupáttar VIII getur verið mjög mismunandi milli sjúklinga, bæði hvað varðar helmingunartíma og bata. Skömmtum sem miðaðir eru við líkamsþyngd gæti þurft að breyta hjá sjúklingum í undir- og yfirþyngd. Þegar um er að ræða stærri skurðaðgerðir er nákvæmt eftirlit með uppbótarmeðferðinni með mælingum á blóðstorknun (virkni storkupáttar VIII í plasma) afar mikilvægt.

Vettvangsrannsókn hefur gefið vísbendingar um að hægt er að fylgjast með gildum storkupáttar VIII í plasma með því að nota annaðhvort litmyndunarpróf með hvarfefni eða einsstigs storkupróf sem algengt er að séu gerð á klínískum rannsóknarstofum.

Skammtar

Skammtur og lengd uppbótarmeðferðar veltur á alvarleika skortsins á storkupætti VIII, staðsetningu og umfangi blæðinga og klínísku ástandi sjúklingsins.

Fjöldi eininga sem gefnar eru af storkupætti VIII er gefinn upp í alþjóðlegum einingum (a.e.) sem tengjast núgildandi þéttistaðli Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) fyrir lyf sem innihalda storkupátt VIII. Virkni storkupáttar VIII í plasma er tjáð annaðhvort sem hlutfall (miðað við eðlilegt mannplasma) eða í alþjóðlegum einingum sem er æskilegra (miðað við alþjóðlega staðalinn fyrir storkupátt VIII í plasma).

Virkni hvernar alþjóðlegrar einingar (a.e.) af storkupætti VIII svarar til þess magns af storkupætti VIII sem er í einum ml af eðlilegu plasma úr mönnum.

Meðferð eftir þörfum

Útreikningur á nauðsynlegum skammti af storkupætti VIII er byggður á reynslu sem segir að 1 a.e. storkupáttar VIII á hvert kg líkamsþyngdar auki virkni storkupáttar VIII í plasma um 2 a.e./dl. Nauðsynlegur skammtur er ákvarðaður út frá eftirfarandi formúlu:

Nauðsynlegar alþjóðlegar einingar (a.e.) = líkamsþyngd (kg) x æskileg hækkun á storkupætti VIII (%) x 0,5

Magnið sem gefa skal og tíðni gjafa á alltaf að taka mið af klínískri verkun hjá viðkomandi sjúklingi.

Í eftirfarandi blæðingartilfellum skal virkni storkupáttar VIII ekki vera minni en uppgefin virknigildi í plasma (% af eðlilegu gildi eða a.e./dl) á viðeigandi tímabili.

Eftirfarandi töflu má nota til leiðbeininga varðandi skömmtnun í blæðingartilfellum og við skurðaðgerðir:

Tafla 1: Leiðbeiningar um skömmtnun við blæðingar og skurðaðgerðir

Stig blæðingar/tegund skurðaðgerðar	Nauðsynlegt gildi storkupáttar VIII (% eða a.e./dl)	Skammtatíðni (klst.)/meðferðarlengd (sólarhringar)
Blæðing Snemmkomnar liðblæðingar, blæðingar í vöðva eða munnholi.	20 – 40	Endurtakið inndælingar á 12 til 24 klst. fresti. Að minnsta kosti í 1 sólarhring þar til sársauki vegna blæðinga minnkar eða bata er náð.
Umfangsmeiri liðblæðingar, blæðingar í vöðva eða margúll	30 – 60	Endurtakið inndælingar á 12 til 24 klst. fresti í 3 - 4 sólarhringa eða lengur þar til sársauki minnkar og skert færni er gengin til baka.
Lífshættulegar blæðingar.	60 – 100	Endurtakið inndælingar á 8 til 24 klst. fresti þar til hættan er liðin hjá.
Skurðaðgerð <i>Minniháttar</i> Þar með talinn tanndráttur.	30 – 60	Á 24 klst. Fresti í að minnsta kosti 1 sólarhring, þar til bata er náð.
<i>Meiriháttar</i>	80 – 100 (fyrir og eftir aðgerð)	Endurtakið inndælingu á 8 til 24 klst. fresti þar til sár er hæfilega gróið, haldið svo áfram meðferð í að minnsta kosti 7 sólarhringa til viðbótar svo virkni storkupáttar VIII haldist í 30% til 60% (a.e. /dl).

Fyrirbyggjandi meðferð

Þegar um langtíma fyrirbyggjandi meðferð er að ræða er ráðlagður skammtur af ADYNOVI 40 til 50 a.e. á hvert kg líkamsþyngdar tvisvar í viku með 3 til 4 daga millibili. Íhuga má breytingar á skömmtnum og skömmtnunarbili á grundvelli FVIII stiga sem náðst hafa og einstaklingsbundinnar blæðingartilhneigingar (sjá kafla 5.1, 5.2).

Börn

Skammtastærðir hjá börnum (12 til 18 ára) eru eins og hjá fullorðnum þegar um meðferð eftir þörfum er að ræða. Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á aldrinum 12 ára t.o.m. 17 ára er eins og hjá fullorðnum sjúklingum. Fyrirliggjandi upplýsingar hjá börnum yngri en 12 ára eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2. Íhuga má breytingar á skömmtnum og skömmtnunarbili á grundvelli FVIII stiga sem náðst hafa og einstaklingsbundinnar blæðingartilhneigingar (sjá kafla 5.1, 5.2).

Aðferð við lyfjagjöf

ADYNOVI er til notkunar í bláæð.

Hraði lyfjagjafar skal vera þannig að sjúklingurinn verði ekki fyrir óþægindum, allt að hámarki 10 ml/mín.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, fyrir móðursameindinni octocog alfa eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Þekkt ofnæmisviðbrögð gegn prótíni úr músum eða hömstrum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð, meðal annars bráðafnæmi, við notkun ADYNOVI. Lyfið inniheldur leifar af prótínum úr músum og hömstrum. Ef ofnæmiseinkenni koma fram skal ráðleggja sjúklingum að hætta tafarlaust notkun lyfsins og hafa samband við lækinn. Upplýsa skal sjúklinga um fyrstu einkenni ofnæmisviðbragða, þ. á m. Ofsakláða, útbreiddan ofsakláða, þyngsli fyrir brjósti, önghljóð, lágrýsting og bráðafnæmi.

Ef um lost er að ræða skal veita viðeigandi læknismeðferð við losti.

Mótefni

Myndun hlutleysandi mótefna (hemla) gegn storkupætti VIII er þekkt vandamál við meðferð sjúklinga með dreyrásýki A. Venjulega eru þessi mótefni IgG ónæmisglóbúlín sem beinast gegn storkunarvirkni storkupáttar VIII og magnið gefið upp sem fjöldi Bethesda eininga (BE) í hverjum ml plasma með því að nota breytta greiningu. Hættan á myndun mótefnis er í beinu samhengi við alvarleika sjúkdómsins og það magn af storkupætti VIII, sem er gefið, mesta hættan er fyrstu 50 dagana eftir gjöf en er áframhaldandi ævilangt þótt hættan sé lítil.

Klínískt mikilvægi mótefnamyndunar fer eftir títra mótefnisins, þar sem mótefni með lágan títra veldur minni hættu á ófullnægjandi klínískri svörun en mótefni með háan títra.

Almennt séð skal fylgjast vandlega með öllum sjúklingum í meðferð með lyfjum sem innihalda storkupátt VIII vegna myndunar mótefna, með viðeigandi klínískum skoðunum og prófum á rannsóknarstofum. Ef ekki næst sú virkni storkupáttar VIII í plasma, sem vænst er, eða ef ekki hefur tekist að ná stjórn á blæðingu með viðeigandi skammti, skal framkvæma próf til að kanna hvort mótefni gegn storkupætti VIII sé til staðar. Hjá sjúklingum, sem hafa mikið magn af mótefnum, kann meðferð með storkupætti VIII að vera árangurslaus og íhuga ber önnur meðferðarræði. Meðferð slíkra sjúklinga skal vera undir stjórn læknis með reynslu af meðhöndlun dreyrásýki og mótefna storkupáttar VIII.

Framköllun ónæmisþols (e. immune tolerance induction, ITI)

Engin klínísk gögn eru fyrirliggjandi um notkun ADYNOVI í ITI.

Hjarta- og æðakvillar

Hjá sjúklingum með sögu um áhættuþætti í hjarta og æðum kann uppbótarmeðferð með storkuþætti VIII að auka hættu á hjarta- og æðasjúkdómum.

Fylgikvillar tengdir notkun holleggs við meðferð

Ef þörf er á miðlægum bláæðalegg (CVAD) skal íhuga hættu á fylgikvillum honum tengdum, þ.m.t. staðbundnum sýkingum, blóðsýkingu og segamyndun á íkomustað.

Atriði er varða hjálparefni

Lyfið inniheldur allt að 12,42 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,62% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismála-stofnunarinnar (WHO). Sjúklingurinn gæti þurft fleiri en eitt hettuglas, það fer eftir líkamsþyngd og skömmtum. Þetta þarf að hafa í huga hjá sjúklingum sem fylgja saltskertu mataræði.

Eindregið er mælt með því að í hvert skipti sem sjúklingi er gefið ADYNOVI sé nafn og lotunúmer lyfsins skráð til þess að viðhalda tengingu á milli sjúklings og lotunúmers lyfsins.

Börn

Varnaðarorðin og varúðarreglurnar sem talin eru upp eiga bæði við um fullorðna og börn.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hefur verið tilkynnt um milliverkanir manna storkuþáttar VIII (rDNA) við önnur lyf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Ekki hafa verið gerðar dýrarannsóknir á æxlun með storkuþætti VIII. Þar sem dreyrasyki A er mjög sjaldgæf hjá konum er reynsla varðandi notkun storkuþáttar VIII hjá barnshafandi konum og konum með börn á brjósti ekki til staðar. Storkuþátt VIII ætti því aðeins að nota á meðgöngu eða samhliða brjóstgjöf ef það er greinilega nauðsynlegt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

ADYNOVI hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð (sem geta verið ofsabjúgur, bruna- og stungutilfinning á inndælingarstað, hrollur, roði, útbreiddur ofsakláði, höfuðverkur, ofsakláði, lágþrýstingur, svefnhöfði, ógleði, órói, hraðtaktur, þyngsli fyrir brjósti, náladofi, uppköst og önghljóð) hafa mjög sjaldan komið fram en geta í sumum tilfellum þróast í alvarlegt bráðafnæmi (þ. á m. lost). Myndun hlutleysandi mótefna (hemla) getur komið fram hjá sjúklingum með dreyrasyki A sem fá meðferð með storkuþætti VIII, þar á meðal með ADYNOVI. Ef slík mótefni myndast mun ástandið lýsa sér sem ófullnægjandi klínísk svörum. Í slíkum tilvikum er mælt með því að hafa samband við sérhæfða blæðaramiðstöð (sjá kafla 5.1).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi ADYNOVI var metið hjá 365 sjúklingum með alvarlega dreyrasyki A sem höfðu áður fengið meðferð (storkuþáttur VIII var minna en 1% af eðlilegum gildum). Sjúklingarnir fengu a.m.k. einn

skammt af ADYNOVI í 6 fjölsetra, framsýnum opnum rannsóknum sem er lokið og í 1 klínískri rannsókn sem enn er í gangi.

Taflan hér að neðan er sett fram samkvæmt MedDRA líffæraflokkunarkerfinu (SOC og viðeigandi heiti).

Tíðni hefur verið skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun ADYNOVI

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni
Blóð og eitlar	Hömlun á storkupætti VIII	Sjaldgæfar (sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður)*
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Sjaldgæfar
	Bráðaofnæmisviðbrögð**	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar
	Sundl	Algengar
Augu	Blóðsókni í auga	Sjaldgæfar
Æðar	Andlitsroði	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Niðurgangur	Algengar
	Ógleði	Algengar
Húð og undirhúð	Útbrot	Algengar
	Kláðaútbrot	Sjaldgæfar
	Ofsakláði	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Fjölgun rauðkyrninga	Sjaldgæfar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerða	Innrennslistengd viðbrögð	Sjaldgæfar
* Tíðni er byggð á rannsóknum með öllum lyfjum með storkupætti VIII sem tóku til sjúklinga með alvarlega dreyrasýki A. Tíðni sem sýnd er var reiknuð út með hliðsjón af öllum aukaverkunum, tengdum og ótengdum. ** Aukaverkun sem hefur komið fram við eftirlit eftir markaðssetningu.		

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmi

Ofnæmi sem fram kom voru væg og skammvinn útbrot hjá einum 2 ára gömlum sjúklingi sem hafði fengið útbrot áður í tengslum við meðferð með ADYNOVI.

Börn

Talið er að tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum séu þau sömu og hjá fullorðnum. Öryggi ADYNOVI var metið hjá 38 þátttakendum < 6 ára og 34 þátttakendum 6 til < 12 ára, þar sem meðferðardagarnir (ED) voru annars vegar 2.880 og hins vegar 2.975. Meðalaldurinn (staðalfrávik) var annars vegar 3,3 ár (1,55) og hins vegar 8,1 ár (1,92).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtnun

Engin einkenni hafa verið skráð vegna ofskömmtnunar raðbrigðastorkupáttar VIII.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: blæðingarlyf, storkupáttur VIII, ATC-flokkur: B02BD02.

Storkufléttan storkupáttur VIII/von Willebrands samanstendur af tveimur sameindum (storkupætti VIII og von Willebrands -storkupætti) sem hafa ólíka lífeðlisfræðilega verkun. Þegar sjúklingum með dreyrasýki er gefið lyfið í æð binst storkupáttur[°]VIII við von Willebrands-storkupátt í blóðrás sjúklingsins. Virkjaður storkupáttur[°]VIII verkar sem fylgipáttur fyrir virkjaðan storkupátt[°]IX við að hraða umbreytingu storkupáttar[°]X yfir í virkjað form storkupáttar[°]X. Virkjaður storkupáttur[°]X breytir prótrombíni í trombín. Trombín breytir síðan fibrínógeni í fibrín og þá getur storkumyndun átt sér stað. Dreyrasýki[°]A er arfgengur kyntengdur sjúkdómur, þar sem truflun verður á blóðstorknun vegna minnkaðs magns af storkupætti[°]VIII:C sem leiðir til mikilla blæðinga inn í liði, vöðva eða innri líffæri, ýmist sjálfkrafa eða vegna áverka sem orsakast af óhöppum eða skurðaðgerðum. Storkupáttur VIII hækkar í plasma þegar gefin er uppbótarmeðferð, þannig að tímabundin leiðrétting verður á storkupáttarskortinum og tilhneiging til blæðinga minnkar.

Rurioctocog alfa pegól er pegýleraður manna storkupáttur VIII, framleiddur með raðbrigðærfdækní með lengdan helmingunartíma. Rurioctocog alfa pegól er samgild samtenging octocog alfa sem samanstendur af 2.332 amínósýrum og pólýetýlenglýkól (PEG) hvarfefnis (meðalþyngd mólmassa (MW) 20 kDa). Verkun rurioctocog alfa pególser afleidd frá octocog alfa, sem er framleitt með raðbrigðærfdækní með frumulínu úr eggjastokkum kínverskra hamstra. Octocog alfa er síðan samtengt við PEG-hvarfefnið. PEG-hlutinn er samtengdur við octocog alfa til að auka helmingunartímann í plasma.

Verkun og öryggi

Öryggi, verkun og lyfjahvörf ADYNOVI voru metin í fjölsetra, opinni, framsýnni klínískri lykilrannsókn sem bar saman verkun fyrirbyggjandi meðferðar sem gefin var tvisvar í viku og verkun meðferðar sem gefin var eftir þörfum ásamt því að meta blóðstöðvandi verkun í meðhöndlun blæðingartilfella. Alls fengu 137 karlkyns sjúklingar (12 til 65 ára) með alvarlega dreyrasýki A sem höfðu áður fengið að minnsta kosti eitt innrennsli af ADYNOVI. Tuttugu og fimm af þátttakendum 137 voru unglingar (12 til undir 18 ára).

Ónæmissvörun

Enginn þeirra einstaklinga sem tók þátt í einni eða fleiri af 6 klínískum rannsóknum sem lokið er hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð mynduðu viðvarandi hlutleysandi mótefni (hemla) gegn storkupætti VIII sem námu $\geq 0,6$ BU/ml (byggt á Nijmegen-afbrigði af Bethesda-prófinu). Einn sjúklingur myndaði skammvinnan hemil gegn storkupætti VIII við lægstu mörk jákvæðni (0,6 BU) við fyrirbyggjandi meðferð á einstaklingsgrundvelli þar sem miðað var að því að halda gildum storkupáttar VIII á bilinu 8–12%.

Bráðabirgðaskýrslur um 9 tilvik myndunar hemla gegn storkupætti VIII í tengslum við meðferð með ADYNOVI bárust úr yfirstandandi rannsókn á sjúklingum < 6 ára með alvarlega dreyrasýki A sem ekki höfðu fengið meðferð áður.

Fyrirbyggjandi meðferð

Þátttakendur fengu annaðhvort fyrirbyggjandi meðferð ($n = 120$) með ADYNOVI í skömmtunum 40-50 a.e. á hvert kg líkamsþyngdar tvisvar í viku eða meðferð eftir þörfum ($n = 17$) með ADYNOVI í skömmtunum 10-60 a.e. á hvert kg líkamsþyngdar yfir 6 mánaða tímabil. Miðgildi tíma milli skammta var 3,6 dagar og meðalskammturinn (staðalfrávik) var 48,7 (4,4) a.e./kg. Hundrað og átján af 120 (98%) þátttakenda sem fengu fyrirbyggjandi meðferð fengu áfram þann skammt sem mælt var með í upphafi án þess að aðlaga þyrfti skammta, og hjá 2 þátttakendum var skammtur fyrirbyggjandi meðferðar aukinn í 60 a.e./kg vegna blæðinga í markliði (target joints).

Í þýðinu sem fékk skammtaáætlun samkvæmt rannsóknaráætlun (e. protocol specific dosing requirements) fékk alls 101 þátttakandi fyrirbyggjandi lyfjagjöf tvisvar í viku og 17 þátttakendur fengu tímabundna meðferð eftir þörfum. Blæðingartíðni á ársgrundvelli (ABR) hjá þeim sem fengu meðferð eftir þörfum var að miðgildi 41,5 í samanburði við 1,9 hjá þeim sem fengu fyrirbyggjandi meðferð tvisvar í viku. Tíðni liðblæðinga á ársgrundvelli (Q1 ; Q3) hjá þeim sem fengu meðferð eftir þörfum var að miðgildi 38,1 (24,5; 44,6) í samanburði við 0,0 (0,0; 2,0) hjá þeim sem fengu fyrirbyggjandi meðferð og miðgildi sjálfkrafa blæðinga á ársgrundvelli var 21,6 (11,2; 33,2) hjá þeim sem fengu meðferð eftir þörfum, í samanburði við 0,0 (0,0; 2,2) hjá þeim sem fengu fyrirbyggjandi meðferð. Niðurstöður heildargreiningar á þýði voru svipaðar og fyrir þýðið sem fékk skammtaáætlun samkvæmt rannsóknaráætlun. Hafa skal í huga að ekki er hægt að bera saman blæðingartíðni á ársgrundvelli milli mismunandi þéttni storkupátta og milli ólíkra klínískra rannsókna.

Í þeim hópi sem fékk fyrirbyggjandi meðferð komu engin blæðingartilfelli upp hjá fjórutíu af 101 þátttakanda (40%), 58 af 101 þátttakanda (57%) fengu engar liðblæðingar og 58 af 101 þátttakanda (57%) fengu engar sjálfspottnar blæðingar. Allir þátttakendur í hópnum sem fékk meðferð eftir þörfum fengu blæðingartilfelli, þar á meðal liðblæðingu eða sjálfspottna blæðingu.

Meðhöndlun blæðingartilfella

Alls voru 518 blæðingartilfelli meðhöndluð með ADYNOVI hjá þýðinu sem fékk skammtaáætlun samkvæmt rannsóknaráætlun. Af þessum tilfellum áttu 361 blæðingartilfelli ($n=17$ þátttakendur) sér stað í hópnum sem fékk meðferð eftir þörfum og 157 ($n=61$ þátttakendur) í hópnum sem fékk fyrirbyggjandi meðferð. Hjá þýðinu sem fékk skammtaáætlun samkvæmt rannsóknaráætlun var miðgildi lyfjaskammts sem gefinn var við hvert blæðingartilfelli 32,0 (fjórðungsspönn (IQR): 21,5) a.e. á hvert kg. líkamsþyngdar. Í heildina náðist stjórn á 95,9% blæðingartilfella með 1 til 2 innrennslum og stjórn náðist á 85,5% blæðingartilfella með aðeins 1 innrennsli. Af þessum 518 blæðingartilfellum voru viðbrögð við meðferð með ADYNOVI metin sem mjög góð (alger verkjastilling og engin blæðing sjáanleg eftir stakt innrennsli) eða góð (greinileg verkjastilling og/eða minni blæðing eftir stakt innrennsli) hjá 96,1%.

Börn < 12 ára

Alls tóku 66 sjúklingar með alvarlega dreyrasýki A sem höfðu fengið meðferð áður þátt í rannsókninni á börnum (32 þátttakendur yngri en 6 ára og 34 þátttakendur á aldrinum 6 til 12 ára). Fyrirbyggjandi skammtaáætlun var 40 til 60 a.e./kg af ADYNOVI tvisvar í viku. Meðalskammtur (staðalfrávik) var 54,3 (6,3) a.e./kg og miðgildi á tíðni innrennsla á viku var 1,87. Miðgildi blæðingartilfella á ársgrundvelli var 2,0 (fjórðungsspönn: 3,9) hjá þátttakendum 65 sem fengu skammtaáætlun samkvæmt rannsóknaráætlun, og miðgildi sjálfsprottinna blæðingartilfella og liðblæðinga á ársgrundvelli var 0 (fjórðungsspönn: 1,9). Í þeim hópi sem fékk fyrirbyggjandi meðferð komu engin blæðingartilfelli upp hjá tuttugu og fjórum af 65 þátttakendum (37%), 47 af 65 þátttakendum (72%) fengu engar liðblæðingar og 43 af 65 þátttakendum (66%) fengu engar sjálfspottnar blæðingar.

Af 70 blæðingartilfellum sem fram komu í rannsókninni á sjúklingum á barnsaldri var hægt að meðhöndla 82,9% þeirra með 1 innrennsli og 91,4% með 1 eða 2 innrennslum. Í 63 af 70 blæðingartilfellum (90,0%) var stjórnun blæðingar metin sem mjög góð (alger verkjastilling og engin blæðing sjáanleg eftir stakt innrennsli) eða góð (greinileg verkjastilling og/eða minni blæðing eftir stakt innrennsli).

Fyrirbyggjandi meðferð (fyrir skurðaðgerð)

Alls var 21 stór skurðaðgerð og 5 minniháttar skurðaðgerðir framkvæmdar og metnar hjá 21 einstökum þátttakanda í rannsókn á skurðaðgerðum. Þegar um stóra skurðaðgerð var að ræða var hleðsluskammturinn fyrir aðgerð á bilinu 36 a.e./kg til 109 a.e./kg (miðgildi: 63 a.e./kg) og heildarskammtur sem gefinn var eftir aðgerð var á bilinu 186 a.e./kg til 1.320 a.e./kg (miðgildi: 490 a.e./kg). Miðgildi heildarskammts sem gefinn var vegna stórra skurðaðgerða var 553 a.e./kg (bil: 248-1.394 a.e./kg) og miðgildi heildarskammts vegna minniháttar skurðaðgerða var 106 a.e./kg (bil: 76-132 a.e./kg).

Blóðstöðvandi verkun í aðgerð var metin sem mjög góð (blóðtap minna en eða jafnt og það sem búast mætti við þegar sama aðgerð væri gerð á sjúklingi sem ekki er með dreyrasýki, og þörf á gjöf blóðhluta minni en eða svipuð og búast mætti við hjá sjúklingi sem ekki er með dreyrasýki) í öllum 26 skurðaðgerðunum (21 stórr og 5 minniháttar). Miðgildi (IQR) blóðtaps við stórar bæklunaraðgerðir (n = 14) var 10,0 (20,0) ml samanborið við meðalblóðtap sem búast mætti við (n = 14) sem var 150,0 (140,0) ml.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á ADYNOVI hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á meðfæddum skorti á storkupætti VIII. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

Fyrirbyggjandi langtíma meðferð hjá börnum og fullorðnum þátttakendum

Langtímaöryggi og -verkun ADYNOVI sem fyrirbyggjandi meðferð og meðferð við blæðingarköstum var metin hjá 216 börnum og fullorðnum með alvarlega dreyrasýki A sem höfðu áður fengið meðferð. Þessir einstaklingar höfðu annaðhvort áður tekið þátt í öðrum rannsóknum á ADYNOVI eða höfðu ekki áður fengið ADYNOVI. Í meðferðarhópnum fengu þátttakendur fastan skammt tvisvar í viku, 40 til 50 a.e./kg ef þeir voru ≥ 12 ára en 40 til 60 a.e./kg ef þeir voru < 12 ára. Skammturinn var aðlagður upp í 80 a.e./kg tvisvar í viku ef þörf var á til að viðhalda lággildi storkupáttar VIII $> 1\%$. Þátttakendur sem kusu einstaklingsmiðaða fyrirbyggjandi meðferð (sniðna að lyfjahvörfum), fengu allt að 80 a.e./kg í hverju innrennsli að minnsta kosti tvisvar í viku, sem miðaði að því að halda lággildi storkupáttar VIII $\geq 3\%$. Blæðingatiðni á ársgrundvelli eftir fyrirbyggjandi skammtaáætlun, blæðingastaður og orsök kemur fram í töflu 3.

Tafla 3: Blæðingatiðni á ársgrundvelli (ABR) eftir fyrirbyggjandi skammtaáætlun (meðferðarhópur (ITT))

Blæðingastaður og orsök	Tvisvar í viku (N=186)	Á 5 daga fresti (N=56)	Á 7 daga fresti (N=15)	Sniðið að lyfjahvörfum ^a (N=25)
	Meðaltal [Punktmál - 95% öryggisbil]			
Alls	2,2 [1,85 - 2,69]	2,1 [1,54 - 2,86]	2,7 [1,44 - 5,20]	2,6 [1,70 - 4,08]
Í lið	1,2 [0,96 - 1,58]	1,1 [0,81 - 1,55]	2,0 [0,90 - 4,62]	1,4 [0,91 - 2,17]
Sjálfkrafa	1,2 [0,92 - 1,56]	1,3 [0,87 - 2,01]	1,8 [0,78 - 4,06]	1,0 [0,54 - 1,71]

Punktmál og 95% öryggisbil fengin frá almennu línulegu líkani sem samsvarar neikvæðri tvíliða dreifingu með lógaritmískri tengilvirkni (e. logarithmic link function).

Þátttakendur sem fá skammta samkvæmt fleiri en einni skammtaáætlun eru teknir með í samantekt fyrir margar skammtaáætlanir.

Á við um alla þátttakendur í rannsókninni (fullorðnir og börn < 18 ára) við skammtaáætlun tvisvar í viku og skammtaáætlun sem sniðin var að lyfjahvörfum. Engir þátttakendur < 12 ára fengu skammta á 5 og 7 daga fresti.

ITT = meðferðarhópur (intent to treat), N = fjöldi þátttakenda í greiningunni

^a Markgildi lággilda virkni storkubáttar VIII >3% af eðlilegum gildum

Hafa skal í huga að ekki er hægt að bera saman blæðingartíðni á ársgrundvelli milli mismunandi þéttni storkupátta og milli ólíkra klínískra rannsókna.

Langtíma blóðstöðvandi verkun var metin í 910 blæðingarköstum þar sem meðferð var veitt með ADYNOVI og í 88,5% allra blæðingarkasta var verkunin metin sem framúrskarandi eða góð. Í öllum aldurshópum voru > 85% meðferða við blæðingum metin sem framúrskarandi eða góð, bæði þegar um fastan skammt var að ræða og við skammtaáætlun sem sniðin var að lyfjahvörfum. Meirihluti blæðingarkasta var meðhöndlaður með einu (74,0%) eða tveimur (15,4%) innrennslum.

PROPEL-rannsóknin á fyrirbyggjandi meðferð á einstaklingsgrundvelli hjá unglingum og fullorðnum þátttakendum

Öryggi og verkun ADYNOVI var metin í framsýnni slembiraðaðri opinni fjölsetra rannsókn yfir 12-mánaða meðferðartímabil hjá 121 unglingi (115 slembiröðuðum) (12–18 ára) og fullorðnum með alvarlega dreyrasýki A sem áður höfðu fengið meðferð. Í rannsókninni voru bornar saman tvenns konar skammtaáætlanir ADYNOVI sem tóku mið af lyfjahvörfum og miðuðu annars vegar að markgildi storkupáttar VIII að lággildi 1–3% (N=57) (lyfið gefið tvisvar í viku) og hins vegar að lággstyrk 8–12% (N=58) (lyfið gefið annan hvern dag). Metið var hlutfall þátttakenda sem náðu blæðingartíðninni 0 á ársgrundvelli á seinna 6-mánaða rannsóknartímabilinu.

Fyrirbyggjandi skammtar sem gefnir voru annars vegar lággildishópnum 1–3% og hins vegar lággildishópnum 8–12% voru að jafnaði 3.866,1 a.e./kg á ári [meðalfjöldi (staðalfrávik) innrennsla/viku = 2,3 (0,58)] og 7.532,8 a.e./kg á ári [(meðalfjöldi (staðalfrávik) innrennsla/viku = 3,6 (1,18)], í sömu röð. Eftir skammtaáðlögun á fyrri 6-mánaða tímabilinu sem fyrirbyggjandi meðferð var gefin voru miðgildi lággildis (byggð á einsstígs storkuprófi og framreiknuð til loka áætlaðs hlés milli innrennsla) á seinna 6-mánaða tímabilinu á bilinu 2,10 a.e./dl til 3,00 a.e./dl í lággildishópnum 1–3%, og á bilinu 10,70 a.e./dl til 11,70 a.e./dl í lággildishópnum 8–12%, sem sýndi fram á að skömmtun samkvæmt þessum tveimur fyrirbyggjandi skammtaáætlunum nægði almennt til að ná og viðhalda æskilegu lággildi storkupáttar VIII.

Aðal endapunktur rannsóknarinnar, hlutfall þátttakenda sem voru með blæðingartíðnina 0 á ársgrundvelli á seinna 6-mánaða tímabilinu, náðist ekki hjá meðferðarhópnum ($p=0,0545$) en náðist hjá þeim þátttakendum sem fylgdu rannsóknaráætlun ($p=0,0154$). Hlutfall slembiraðaðra þátttakenda þar sem heildarblæðingartíðni á ársgrundvelli, heildartíðni sjálfkrafa blæðinga á ársgrundvelli og heildartíðni sjálfkrafa blæðinga í lið á ársgrundvelli (AJBR) var 0 á seinna 6-mánaða rannsóknartímabilinu hjá þeim þátttakendum sem fylgdu rannsóknaráætlun er sett fram í töflu 4.

Tafla 4: Blæðingartíðni á ársgrundvelli (ABR) = 0, seinna 6-mánaða rannsóknartímabilið

	Hlutfall þátttakenda án blæðinga í 6 mánuði [Punktmál - 95% öryggisbil]	
	Meðferðarhópur	
	Lággildi 1–3% (N=57)	Lággildi 8–12% (N=58)
Heildar ABR = 0	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
Sjálfkrafa ABR = 0	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
Sjálfkrafa AJBR = 0	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]
<i>ABR = blæðingartíðni á ársgrundvelli. AJBR = tíðni blæðinga í lið á ársgrundvelli. Blæðingartíðni á ársgrundvelli ákvörðuð með því að deila fjölda blæðinga með athugunartímabili í árum.</i>		
	Hlutfall þátttakenda án blæðinga í 6 mánuði [Punktmál - 95% öryggisbil]	
	Þátttakendur sem fylgdu rannsóknaráætlun	
	Lággildi 1–3% (N=52)	Lággildi 8–12% (N=43)
Heildar ABR = 0	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
Sjálfkrafa ABR = 0	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
Sjálfkrafa AJBR = 0	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]

	Hlutfall þátttakenda án blæðinga í 6 mánuði [Punktmát - 95% öryggisbil]
<i>ABR = blæðingatiðni á ársgrundvelli. AJBR = tíðni blæðinga í lið á ársgrundvelli. Þátttakendur sem fylgdu rannsóknaráætlun = allir þátttakendur sem luku seinna 6-mánaða tímabilinu af fyrirbyggjandi meðferð án þess að upp kæmu mikil frávik frá rannsóknaráætluninni sem hefðu áhrif á niðurstöður rannsóknarinnar. Blæðingatiðni á ársgrundvelli ákvörðuð með því að deila fjölda blæðinga með athugunartímabili í árum.</i>	

Hafa skal í huga að ekki er hægt að bera saman blæðingatiðni á ársgrundvelli milli mismunandi þéttni storkupátta og milli ólíkra klínískra rannsókna.

Heildarblæðingatiðni á ársgrundvelli, heildartíðni sjálfkrafa blæðinga á ársgrundvelli, og heildartíðni sjálfkrafa blæðinga í lið á ársgrundvelli á seinna 6-mánaða rannsóknartímabilinu er sett fram í töflu 5.

Tafla 5: Blæðingatiðni á ársgrundvelli, seinna 6-mánaða rannsóknartímabilið

	(Meðferðarhópur) Lággildi 1–3% (N=57)		Lággildi 8–12% (N=53)	
	Miðgildi	Meðaltal (staðalfrávik)	Miðgildi	Meðaltal (staðalfrávik)
Heildar ABR	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
Sjálfkrafa ABR	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
Sjálfkrafa AJBR	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
<i>ABR = blæðingatiðni á ársgrundvelli. AJBR = tíðni blæðinga í lið á ársgrundvelli. Blæðingatiðni á ársgrundvelli ákvörðuð með því að deila fjölda blæðinga með athugunartímabili í árum.</i>				
	Þátttakendur sem fylgdu rannsóknaráætlun			
	Lággildi 1–3% (N=52)		Lággildi 8–12% (N=43)	
	Miðgildi	Meðaltal (staðalfrávik)	Miðgildi	Meðaltal (staðalfrávik)
Heildar ABR	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
Sjálfkrafa ABR	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
Sjálfkrafa AJBR	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
<i>ABR = blæðingatiðni á ársgrundvelli. AJBR = tíðni blæðinga í lið á ársgrundvelli. Þátttakendur sem fylgdu rannsóknaráætlun = allir þátttakendur sem luku seinna 6-mánaða tímabilinu af fyrirbyggjandi meðferð án þess að upp kæmu mikil frávik frá rannsóknaráætluninni sem hefðu áhrif á niðurstöður rannsóknarinnar. Blæðingatiðni á ársgrundvelli ákvörðuð með því að deila fjölda blæðinga með athugunartímabili í árum.</i>				

Alls voru 242 blæðingar hjá 66 þátttakendum meðhöndlaðar með ADYNOVI; 155 blæðingar hjá 40 þátttakendum í lággildishópnum 1–3% og 87 blæðingar hjá 26 þátttakendum í lággildisshópnum 8–12%. Meirihluti blæðinga (86,0%, 208/242) var meðhöndlaður með einu eða tveimur innrennslum; og meðferð blæðingar við lok blæðingarkasts var metin framúrskarandi eða góð við 84,7% (205/242) blæðinga.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf ADYNOVI voru metin í víxlrannsókn með octocog alfa hjá 26 þátttakendum (18 fullorðnir og 8 unglingar), þar sem 22 þátttakendur (16 fullorðnir og 6 unglingar) fengu 6 mánaða meðferð með ADYNOVI. Virkni storkupátta VIII var mæld með einsstígs storkuprófi og með litmyndunarprófi.

ADYNOVI er með 1,4 til 1,5-falt lengri helmingunartíma samanborið við manna storkupátt VIII (octocog alfa) sem er framleiddur með raðbrigðærfdækní, hjá unglingum og fullorðnum samkvæmt einsstígs storkuprófi og litmyndunarprófi, í þeirri röð. Einnig kom í ljós aukin meðalútsetning (AUC) og minni úthreinsun samanborið við móðursameindina octocog alfa. Stigvaxandi heimtur (incremental recovery) voru sambærilegar hjá báðum lyfjunum. Breytingar á lyfjahvarfabreytum voru svipaðar hjá fullorðnum þátttakendum í rannsókninni og unglingunum, og einnig voru þær svipaðar í bæði einsstígs storkuprófinu og litmyndunarprófi með hvarfefni.

Lyfjahvörf hjá börnum

Lyfjahvarfabreytur sem reiknaðar voru út hjá 39 þátttakendum yngri en 18 ára (meðferðarhópur) eru aðgengilegar hjá 14 börnum á aldrinum 2 til 6 ára, hjá 17 börnum á aldrinum 6 til 12 ára og hjá 8 unglingum á aldrinum 12 til < 18 ára. Lenging helmingunartímans hjá börnum var 1,3 til 1,5-föld þegar notast var við bæði prófin, einsstigs storkuprófið og litmyndunarprófið. Hjá börnum yngri en 12 ára var meðalúthreinsun ADYNOVI (miðað við líkamsþyngd) hærri og meðalhelmingunartími styttri heldur en hjá fullorðnum.

Nauðsynlegt kann að vera að nota stærri skammt hjá börnum yngri en 12 ára, sjá kafla 4.2.

Tafla 6: Lyfjahvarfabreytur þar sem litmyndunarprófið er notað (reiknað meðaltal ± staðalfrávik)

Lyfjahvarfabreytur	ADYNOVI Fullorðnir (18 ára og eldri) N = 18 Skammtur: 45 ± 5 a.e./kg	ADYNOVI Unglingar (12-18 ára) N = 8 Skammtur: 45 ± 5 a.e./kg	ADYNOVI Börn (6-12 ára) N = 17 Skammtur: 50 ± 10 a.e./kg	ADYNOVI Börn (< 6 ára) N = 14 Skammtur: 50 ± 10 a.e./kg
Gerð rannsóknar	Lyfjahvarfagreiðing á einstaklingsgrundvelli með fullri sýnatöku ^a		Lyfjahvarfagreiðing á þýði með strjálum sýnatökum ^b	
Lokahelmingunartími [klst.]	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
MRT [klst.]	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
CL [ml/(kg·klst.)] ^d	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Stigvaxandi heimtur [(a.e./dl)/(a.e./kg.)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	na ^c (2,19 ± 0,40)	na ^c (1,90 ± 0,27)
AUC _{0-Inf} [a.e.·klst./dl]	2.589 ± 848	1.900 ± 841	2.259 ± 514	2.190 ± 1 593
V _{ss} [dl/kg.]	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
C _{max} [a.e./dl]	145 ± 29	117 ± 28	na ^c (130 ± 24)	na ^c (117 ± 16)

Skammstafanir: C_{max}: hámarks merkjanleg virkni; AUC: flatarmál undir (blóðþéttni)ferli; MRT: meðaldvalartími (e. mean residence time); CL: úthreinsun; V_{ss}: dreifingarrúmmál við jafnvægi, aðlagð að líkamsþyngd,

^a Lyfjahvarfagreiðing á einstaklingsgrundvelli með 12 blóðsýnum sem tekin voru eftir innrennsli.

^b Líkan fyrir lyfjahvörf þýðis með 3 blóðsýnum sem tekin voru eftir innrennsli eftir slembiraðaðri áætlun.

^c NA, á ekki við, þar sem stigvaxandi heimtur og C_{max} hjá börnum var metið með lyfjahvarfagreiðingu á einstaklingsgrundvelli. Niðurstöður fyrir stigvaxandi heimtur og C_{max} sem ákvarðaðar voru með lyfjahvarfagreiðingu á einstaklingsgrundvelli eru sýndar í sviga.

^d Úthreinsunargildið 12,18 ml/(kg·klst.) fyrir þátttakanda 122.001 í aldurshópnum 12 til < 18 ára var ekki tekið með í greininguna á úthreinsun.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá *Cynomolgus* öpum, kom frymisbólumyndun (vacuolation) í nýrum fram hjá tveimur dýrum í miðskammtahópnum (350 a.e./kg). Frymisbólumyndunin hafði ekki gengið til baka eftir 2 vikur. Ekki er vitað hvaða þýðingu þessi frymisbólumyndun í nýrum sem kom fram í forklínísku rannsókninni hefur fyrir menn.

Forklínískar upplýsingar eru takmarkaðar við 1 mánaðar útsetningu og engar rannsóknir á ungum dýrum voru gerðar með ADYNOVI. Af þeim sökum var ekki hægt að álykta um hugsanlega áhættu vegna uppsöfnunar PEG-hvarfefnisins í ýmsum vefjum/líffærum sem skipta máli hvað varðar langtíma notkun ADYNOVI hjá börnum.

Engar rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum eða eiturverkunum á æxlunhafa verið gerðar með ADYNOVI.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stungulyfsstofn

Mannitól (E421)
Trehalósatvíhýdrat
Histidín
Glútaþíon
Natríumklóríð
Kalsíumklóríð díhýdrat (E509)
Tris(hýdroxýmetýl)amínómetan
Pólýsorbit 80 (E433)

Leysir

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem ekki hafa verið gerðar rannsóknir á samrýmanleika.

6.3 Geymslupól

Óopnað hettuglas

2 ár.

Áður en lyfið er opnað má geyma það við stofuhita (allt að 30°C) í eitt 3 mánaða tímabil. Skrifa á lokadagsetningu 3-mánaða geymslutímabilsins við stofuhita á lyfjaöskjuna. Þessi dagsetning má aldrei vera síðar en fyrningardagsetningin sem tilgreind er á ytri umbúðunum. Í lok tímabilsins má ekki setja lyfið aftur í kæli heldur skal það annaðhvort notað eða því fargað.

Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki helst óbreyttur í 3 klst. við hitastig allt að 30°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax nema aðferðin sem notuð er við blöndun lyfsins útiloki hættu á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust er geymslutímivið notkun og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda. Má ekki geyma í kæli.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

ADYNOVI með BAXJECT II Hi-Flow tæki: Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

ADYNOVI í BAXJECT III -kerfi: Geymið innsigliðu þynnupakkninguna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð I, lokað með tappa úr klóróbútýlgúmmí, inniheldur 250 a.e., 500 a.e., 1.000 a.e., 2.000 a.e. eða 3.000 a.e. af stungulyfsstofni.

Hettuglas úr gleri af gerð I, lokað með tappa úr klóróbútýl- eða brómóbútýlgúmmí, inniheldur 5 ml af vatni fyrir stungulyf.

Lyfið kemur í einni af eftirfarandi samsetningum:

- ADYNOVI með BAXJECT II Hi-Flow tæki: Hver pakkning inniheldur hettuglas með stungulyfsstofni, hettuglas með leysi og tæki til blöndunar (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI í BAXJECT III-kerfi: Í hverri pakkningu er BAXJECT III -kerfi í innsiglaðri þynnupakkningu með hettuglasinu með stungulyfsstofninum og hettuglasinu með leysinum samansettu til blöndunar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

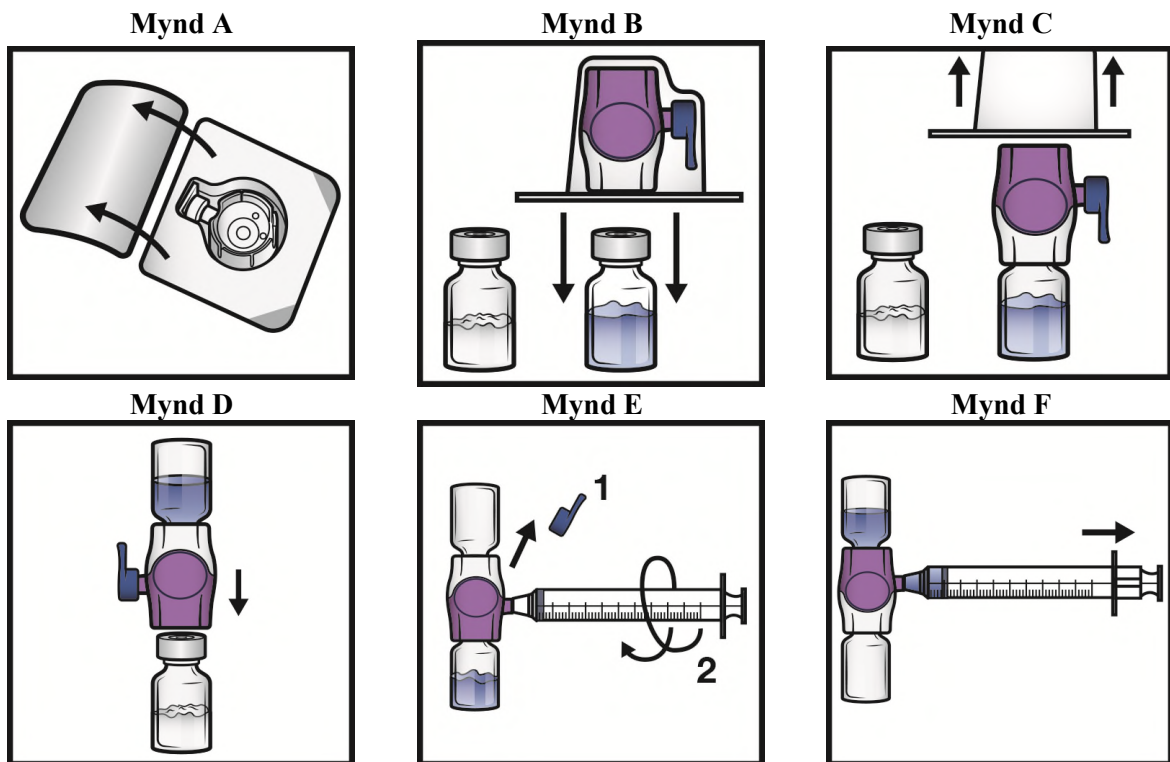
Skoða skal blandaða lyfið með tilliti til agna og mislitunar áður en það er gefið. Lausnin á að vera tær eða lítið eitt óþálýsandi. Ekki má nota lausnir sem eru skýjaðar eða innihalda agnir.

Blönduð lausn er með sýrustig frá 6,7 til 7,3. Osmólalstyrkurinn er ≥ 380 mOsmol/kg.

Undirbúningur og blöndun með BAXJECT II Hi-Flow-tækinu

Við blöndun skal eingöngu nota hettuglasið með leysinum og blöndunartækið sem fylgir í pakkningunni.

1. Viðhafið smitgát (hrein vinnubrögð) við blöndun lyfsins og vinnið á sléttu yfirborði.
2. Látið hettuglösinn með stungulyfsstofninum og leysinum ná stofuhita (á milli 15°C og 25°C) fyrir notkun.
3. Takið plastlokin af hettuglösunum með stungulyfsstofninum og leysinum.
4. Hreinsið gúmmítappa hettuglassins með sprittklút og látið þorna fyrir notkun.
5. Opnið umbúðirnar með BAXJECT II Hi-Flow -tækinu með því að draga lokið af án þess að snerta innri hlutann (mynd A). Takið tækið ekki úr umbúðunum.
6. Snúið umbúðunum við. Þrýstið beint niður til að glæri plastoddurinn fari alveg í gegnum gúmmítappann á hettuglasinu með leysinum (mynd B).
7. Takið í brúnir umbúðanna og dragið umbúðirnar af BAXJECT II Hi-Flow tækinu (mynd C). Ekki fjarlægja bláu hettuna af BAXJECT II Hi-Flow tækinu. Snertið ekki fjólubláa plastoddinn.
8. Snúið kerfinu við þannig að hettuglasið með leysinum er ofan á. Setjið fjólubláa plastoddinn snögg og leiðið inn í tappann á hettuglasinu með stungulyfsstofninum með því að þrýsta beint niður (mynd D). Leysirinn er dreginn inn í hettuglasið með stungulyfsstofninum vegna lofttæmis.
9. Snúið varlega þar til stofninn er algjörlega uppleystur. Má ekki geyma í kæli eftir blöndun.



Lyfjagjöf

- Skoðið blönduðu lausnina fyrir gjöf með tilliti til agna og litabreytinga.
 - Blandaða lausnin er tær og litlaus.
 - Ekki nota lausnina ef agnir eða litabreytingar sjást.
- Gefið lausnina eins fljótt og hægt er en í síðasta lagi 3 klukkustundum eftir blöndun.

Aðferð við gjöf

1. Fjarlægjið bláu hettuna af BAXJECT II Hi-Flow tækinu (mynd E). **Ekki draga loft inn í sprautuna.** Tengjið sprautuna við BAXJECT II Hi-Flow tækið. Mælt er með því að nota sprautu með Luer-læsingu.
2. Snúið kerfinu við (hettuglasið með stungulyfsstofninum á að vera ofan á). Dragið lyfjablönduna upp í sprautuna með því að draga stimpilinn rólega út (mynd F).
3. Aftengið sprautuna; setjið viðeigandi nál á hana og dælið lyfinu í bláæð. Ef sjúklingur á að fá meira en eitt hettuglas af ADYNOVI má draga innihaldið úr mörgum hettuglösnum upp í sömu sprautu.
Nota þarf nýtt BAXJECT II Hi-Flow tæki til að blanda hvert hettuglas með ADYNOVI við leysinn.
4. Gefið lyfið á allt að 5 mínútum (hámarks innrennslis hraði 10 ml á mínútu).

Eindregið er mælt með því að í hvert skipti sem sjúklingi er gefið ADYNOVI sé nafn og lotunúmer lyfsins skráð. Á hettuglösunum með stungulyfsstofninum eru merkimiðar sem hægt er að fletta af.

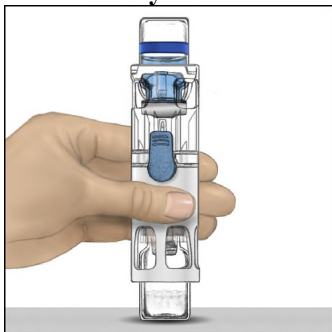
Blöndun með BAXJECT III -kerfinu

Notið ekki ef lokið á þynnupakkningunni er ekki fullkomlega þétt

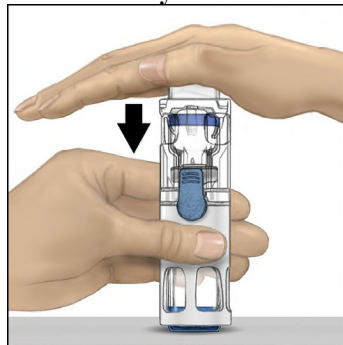
1. Ef lyfið er enn geymt í kæli skal taka innsiglaða þynnupakkninguna (inniheldur hettuglös með stungulyfsstofni og leysi ásamt blöndunarkerfi) úr kæli og leyfa henni að ná stofuhita (á milli 15°C og 25°C).
2. Þvoið hendurnar vandlega með sápu og heitu vatni.

- Opnið ADYNOVI-þynnuna með því að draga lokið af. Takið BAXJECT III -kerfið úr þynnupakkningunni.
- Setjið hettuglasið með stungulyfsstofninum á slétt yfirborð þannig að hettuglasið með leysinum sé ofan á (mynd 1). Hettuglasið með leysinum er með blárri rönd. Ekki fjarlægja bláu hettuna strax (kemur fram síðar í þessum leiðbeiningum).
- Haldið með annarri hendinni um hettuglasið með stungulyfsstofninum í BAXJECT III -kerfinu og þrýstið þéttingsfast ofan á hettuglasið með leysinum með hinni hendinni, þar til kerfið smellur saman og leysirinn flæðir niður í hettuglasið með stungulyfsstofninum (mynd 2). Hallið ekki kerfinu fyrir en allur leysirinn er runninn yfir í hitt hettuglasið.
- Gangið úr skugga um að allur leysirinn hafi runnið yfir í hitt hettuglasið. Snúið lausninni varlega þar til allt er uppleyst (mynd 3). Gangið úr skugga um að duftið sé leyst upp að fullu, annars er hætt á að ekki komist öll blandaða lausnin í gegnum síuna. Lyfið leysist hratt upp (yfirleitt á innan við 1 mínútu). Eftir blöndun á lausnin að vera tær, litlaus og laus við agnir.

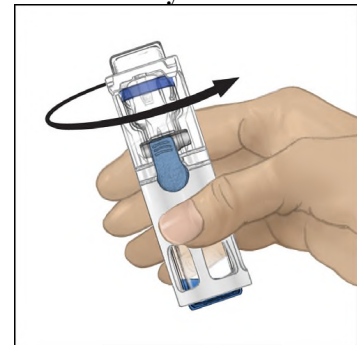
Mynd 1



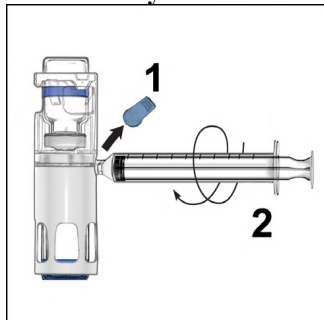
Mynd 2



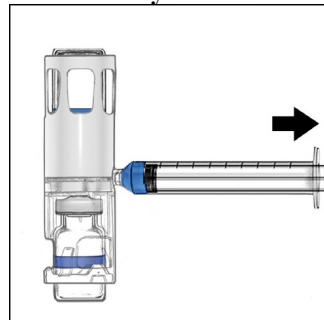
Mynd 3



Mynd 4



Mynd 5



Lyfjagjöf

- Skoðið blönduðu lausnina fyrir gjöf með tilliti til agna og litabreytinga.
 - Blandaða lausnin er tær og litlaus.
 - Ekki nota lausnina ef agnir eða litabreytingar sjást.
- Gefið lausnina eins fljótt og hægt er en í síðasta lagi 3 klukkustundum eftir blöndun.

Aðferð við gjöf

- Fjarlægjið bláu hettuna af BAXJECT III -tækinu (mynd 4). **Ekki draga loft inn í sprautuna.** Tengjið sprautuna við BAXJECT III -tækið. Mælt er með því að nota sprautu með Luer-læsingu.
- Snúið kerfinu við (hettuglasið með stungulyfsstofninum á að vera ofan á). Dragið lyfjablönduna upp í sprautuna með því að draga stimpilinn rólega út (mynd 5).
- Aftengið sprautuna; setjið viðeigandi nál á hana og dælið lyfinu í bláæð. Ef sjúklingur á að fá meira en eitt hettuglas af ADYNOVI má draga innihaldið úr mörgum hettuglösnum upp í sömu sprautu.
- Gefið lyfið á allt að 5 mínútum (hámarks innrennslishraði 10 ml á mínútu).

Eindregið er mælt með því að í hvert skipti sem sjúklingi er gefið ADYNOVI sé nafn og lotunúmer lyfsins skráð. Á þynnupakkningunum eru merkimiðar sem hægt er að fletta af.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austurríki
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 08. janúar 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 09. nóvember 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 250 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
ADYNOVI 500 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
ADYNOVI 1.000 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

ADYNOVI 250 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 250 a.e. af manna storkupætti VIII (rDNA), ruriotocog alfa pegól, sem samsvarar styrkleikanum 125 a.e./ml eftir blöndun með 2 ml af leysi.

ADYNOVI 500 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 500 a.e. af manna storkupætti VIII (rDNA), ruriotocog alfa pegól, sem samsvarar styrkleikanum 250 a.e./ml eftir blöndun með 2 ml af leysi.

ADYNOVI 1.000 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 1.000 a.e. af manna storkupætti VIII (rDNA), ruriotocog alfa pegól, sem samsvarar styrkleikanum 500 a.e./ml eftir blöndun með 2 ml af leysi.

Virknin (alþjóðlegar einingar) er ákvörðuð með litmyndandi prófi. Sértek virkni ADYNOVI er um það bil 3.800-6.000 a.e./mg prótín.

Ruriotocog alfa pegól (pegýleraður manna storkupáttur VIII (rDNA)) er prótín sem samanstendur af 2.332 amínósýrum með sameindapýngd u.þ.b. 280 kDa, samtengt við 20 kDa pólýetýlenglýkól (PEG). Það er framleitt með raðbrigðærfdækní með frumulínu úr eggjastökkum kíverskra hamstra.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas með stungulyfsstofni inniheldur 0,45 mmól (10 mg) af natríum, sjá kafla 4.4.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn (stungulyfsstofn, lausn).

Stungulyfsstofn: Hvítt til beinhvítt auðmulið duft.

Leysir: Tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til að meðhöndla og fyrirbyggja blæðingar hjá sjúklingum 12 ára og eldri með dreyrasýki A (meðfæddan skort á storkupætti VIII).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal vera undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð dreyrasyki.

Sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun ADYNOVI hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð áður. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Eftirlit með meðferð:

Meðan á meðferð stendur er mælt með því að gerðar séu viðeigandi mælingar á gildum storkupáttar VIII til að ákvarða skammta og tíðni endurtekinna innrennsla. Svörun við gjöf storkupáttar VIII getur verið mjög mismunandi milli sjúklinga, bæði hvað varðar helmingunartíma og bata. Skömmtum sem miðaðir eru við líkamspyngd gæti þurft að breyta hjá sjúklingum í undir- og yfirþyngd. Þegar um er að ræða stærri skurðaðgerðir er nákvæmt eftirlit með uppbótarmeðferðinni með mælingum á blóðstorknun (virkni storkupáttar VIII í plasma) afar mikilvægt. Vettvangsrannsókn hefur gefið vísbendingar um að hægt er að fylgjast með gildum storkupáttar VIII í plasma með því að nota annaðhvort litmyndunarpróf með hvarfefni eða einsstigs storkupróf sem algengt er að séu gerð á klínískum rannsóknarstofum.

Skammtar

Skammtur og lengd uppbótarmeðferðar veltur á alvarleika skortsins á storkupætti VIII, staðsetningu og umfangi blæðinga og klínísku ástandi sjúklingsins.

Fjöldi eininga sem gefnar eru af storkupætti VIII er gefinn upp í alþjóðlegum einingum (a.e.) sem tengjast núgildandi þéttistaðli Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) fyrir lyf sem innihalda storkupátt VIII. Virkni storkupáttar VIII í plasma er tjáð annaðhvort sem hlutfall (miðað við eðlilegt mannplasma) eða í alþjóðlegum einingum sem er æskilegra (miðað við alþjóðlega staðalinn fyrir storkupátt VIII í plasma).

Virkni hvernar alþjóðlegrar einingar (a.e.) af storkupætti VIII svarar til þess magns af storkupætti VIII sem er í einum ml af eðlilegu plasma úr mönnum.

Meðferð eftir þörfum

Útreikningur á nauðsynlegum skammti af storkupætti VIII er byggður á reynslu sem segir að 1 a.e. storkupáttar VIII á hvert kg líkamspyngdar auki virkni storkupáttar VIII í plasma um 2 a.e./dl. Nauðsynlegur skammtur er ákvarðaður út frá eftirfarandi formúlu:

Nauðsynlegar alþjóðlegar einingar (a.e.) = líkamspyngd (kg) x æskileg hækkun á storkupætti VIII (%) x 0,5

Magnið sem gefa skal og tíðni gjafa á alltaf að taka mið af klínískri verkun hjá viðkomandi sjúklingi.

Í eftirfarandi blæðingartilfellum skal virkni storkupáttar VIII ekki vera minni en uppgefin virknigildi í plasma (% af eðlilegu gildi eða a.e./dl) á viðeigandi tímabili.

Eftirfarandi töflu má nota til leiðbeininga varðandi skömmtun í blæðingartilfellum og við skurðaðgerðir:

Tafla 1: Leiðbeiningar um skömmtun við blæðingar og skurðaðgerðir

Stig blæðingar/tegund skurðaðgerðar	Nauðsynlegt gildi storkupáttar VIII (% eða a.e./dl)	Skammtatíðni (klst.)/meðferðarlengd (sólarhringar)
Blæðing Snemmkomnar liðblæðingar, blæðingar í vöðva eða munnholi.	20 – 40	Endurtakið inndælingar á 12 til 24 klst. fresti. Að minnsta kosti í 1 sólarhring þar til sársauki vegna blæðinga minnkar eða bata er náð.
Umfangsmeiri liðblæðingar, blæðingar í vöðva eða margúll	30 – 60	Endurtakið inndælingar á 12 til 24 klst. fresti í 3 - 4 sólarhringa eða lengur þar til sársauki minnkar og skert færni er gengin til baka.
Lífshættulegar blæðingar.	60 – 100	Endurtakið inndælingar á 8 til 24 klst. fresti þar til hættan er liðin hjá.
Skurðaðgerð <i>Minniháttar</i> Þar með talinn tanndráttur.	30 – 60	Á 24 klst. Fresti í að minnsta kosti 1 sólarhring, þar til bata er náð.
<i>Meiriháttar</i>	80 – 100 (fyrir og eftir aðgerð)	Endurtakið inndælingu á 8 til 24 klst. fresti þar til sár er hæfilega gróið, haldið svo áfram meðferð í að minnsta kosti 7 sólarhringa til viðbótar svo virkni storkupáttar VIII haldist í 30% til 60% (a.e./dl).

Fyrirbyggjandi meðferð

Þegar um langtíma fyrirbyggjandi meðferð er að ræða er ráðlagður skammtur af ADYNOVI 40 til 50 a.e. á hvert kg líkamspýngdar tvisvar í viku með 3 til 4 daga millibili. Íhuga má breytingar á skömmtum og skömmtunarbili á grundvelli FVIII stiga sem náðst hafa og einstaklingsbundinnar blæðingartilhneigingar (sjá kafla 5.1, 5.2).

Börn

Skammtastærðir hjá börnum (12 til 18 ára) eru eins og hjá fullorðnum þegar um meðferð eftir þörfum er að ræða. Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á aldrinum 12 ára t.o.m. 17 ára er eins og hjá fullorðnum sjúklingum. Fyrirliggjandi upplýsingar hjá börnum yngri en 12 ára eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2. Íhuga má breytingar á skömmtum og skömmtunarbili á grundvelli FVIII stiga sem náðst hafa og einstaklingsbundinnar blæðingartilhneigingar (sjá kafla 5.1, 5.2).

Aðferð við lyfjagjöf

ADYNOVI er til notkunar í bláæð.

Hraði lyfjagjafar skal vera þannig að sjúklingurinn verði ekki fyrir óþægindum, allt að hámarki 10 ml/mín.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, fyrir móðursameindinni octocog alfa eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Þekkt ofnæmisviðbrögð gegn prótíni úr músum eða hömstrum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð, meðal annars bráðafnæmi, við notkun ADYNOVI. Lyfið inniheldur leifar af prótínum úr músum og hömstrum. Ef ofnæmiseinkenni koma fram skal ráðleggja sjúklingum að hætta tafarlaust notkun lyfsins og hafa samband við lækinn. Upplýsa skal sjúklinga um fyrstu einkenni ofnæmisviðbragða, þ. á m. ofsakláða, útbreiddan ofsakláða, þyngsli fyrir brjósti, önghljóð, lágþrýsting og bráðafnæmi.

Ef um lost er að ræða skal veita viðeigandi læknis meðferð við losti.

Mótefni

Myndun hlutleysandi mótefna (hemla) gegn storkupætti VIII er þekkt vandamál við meðferð sjúklinga með dreyrasýki A. Venjulega eru þessi mótefni IgG ónæmisglóbúlín sem beinast gegn storkunarvirkni storkupáttar VIII og magnið gefið upp sem fjöldi Bethesda eininga (BE) í hverjum ml plasma með því að nota breytta greiningu. Hættan á myndun mótefnis er í beinu samhengi við alvarleika sjúkdómsins og það magn af storkupætti VIII, sem er gefið, mesta hættan er fyrstu 50 dagana eftir gjöf en er áframhaldandi ævilangt þótt hættan sé lítil.

Klínískt mikilvægi mótefnamyndunar fer eftir títra mótefnisins, þar sem mótefni með lágan títra veldur minni hættu á ófullnægjandi klínískri svörun en mótefni með háan títra.

Almennt séð skal fylgjast vandlega með öllum sjúklingum í meðferð með lyfjum sem innihalda storkupátt VIII vegna myndunar mótefna, með viðeigandi klínískum skoðunum og prófum á rannsóknarstofum. Ef ekki næst sú virkni storkupáttar VIII í plasma sem vænst er, eða ef ekki hefur tekist að ná stjórn á blæðingu með viðeigandi skammti, skal framkvæma próf til að kanna hvort mótefni gegn storkupætti VIII sé til staðar. Hjá sjúklingum sem hafa mikið magn af mótefnum kann meðferð með storkupætti VIII að vera árangurslaus og íhuga ber önnur meðferðarúrræði. Meðferð slíkra sjúklinga skal vera undir stjórn læknis með reynslu af meðhöndlun dreyrasýki og mótefna storkupáttar VIII.

Framköllun ónæmisþols (e. immune tolerance induction, ITI)

Engin klínísk gögn eru fyrirbyggjandi um notkun ADYNOVI í ITI.

Hjarta- og æðakvillar

Hjá sjúklingum með sögu um áhættuþætti í hjarta og æðum kann uppbótarmeðferð með storkupætti VIII að auka hættu á hjarta- og æðasjúkdómum.

Fylgikvillar tengdir notkun holleggs við meðferð

Ef þörf er á miðlægum bláæðalegg (CVAD) skal íhuga hættu á fylgikvillum honum tengdum, þ.m.t. staðbundnum sýkingum, blóðsýkingu og segamyndun á íkomustað.

Atriði er varða hjálparefni

Lyfið inniheldur allt að 12,42 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,62% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismála-stofnunarinnar (WHO). Sjúklingurinn gæti þurft fleiri en eitt hettuglas, það fer eftir líkamsþyngd og skömmtum. Þetta þarf að hafa í huga hjá sjúklingum sem fylgja saltskertu mataræði.

Eindregið er mælt með því að í hvert skipti sem sjúklingi er gefið ADYNOVI sé nafn og lotunúmer lyfsins skráð til þess að viðhalda tengingu milli sjúklings og lotunúmers lyfsins.

Börn

Varnaðarorðin og varúðarreglurnar sem talin eru upp eiga bæði við um fullorðna og börn.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hefur verið tilkynnt um milliverkanir manna storkupáttar VIII (rDNA) við önnur lyf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Ekki hafa verið gerðar dýrarannsóknir á æxlun með storkupætti VIII. Þar sem dreyrasyki A er mjög sjaldgæf hjá konum er reynsla varðandi notkun storkupáttar VIII hjá barnshafandi konum og konum með börn á brjósti ekki til staðar. Storkupátt VIII ætti því aðeins að nota á meðgöngu eða samhliða brjóstgjöf ef það er greinilega nauðsynlegt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

ADYNOVI hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Ofnæmi eða ofnæmisviðbrögð (sem geta verið ofsabjúgur, bruna- og stungutilfinning á inndælingarstað, hrollur, roði, útbreiddur ofsakláði, höfuðverkur, ofsakláði, lágþrýstingur, svefnhöfði, ógleði, órói, hraðtaktur, þyngsli fyrir brjósti, náladofi, uppköst og önghljóð) hafa mjög sjaldan komið fram en geta í sumum tilfellum þróast í alvarlegt bráðafnæmi (þ. á m. lost).

Myndun hlutleysandi mótefna (hemla) getur komið fram hjá sjúklingum með dreyrasyki A sem fá meðferð með storkupætti VIII, þar á meðal með ADYNOVI. Ef slík mótefni myndast mun ástandið lýsa sér sem ófullnægjandi klínísk svörun. Í slíkum tilvikum er mælt með því að hafa samband við sérhæfða blæðaramiðstöð (sjá kafla 5.1).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi ADYNOVI var metið hjá 365 sjúklingum með alvarlega dreyrasyki A sem höfðu áður fengið meðferð (storkupáttur VIII var minna en 1% af eðlilegum gildum). Sjúklingarnir fengu a.m.k. einn skammt af ADYNOVI í 6 fjölsetra, framsýnum opnum rannsóknum sem er lokið og í 1 klínískri rannsókn sem enn er í gangi.

Taflan hér að neðan er sett fram samkvæmt MedDRA líffæraflokkunarkerfinu (SOC og viðeigandi heiti).

Tíðni hefur verið skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun ADYNOVI

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni
Blóð og eitlar	Hömlun á storkupætti VIII	Sjaldgæfar (sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður)*
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Sjaldgæfar
	Bráðaofnæmisviðbrögð**	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar
	Sundl	Algengar
Augu	Blóðsókni í auga	Sjaldgæfar
Æðar	Andlitsroði	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Niðurgangur	Algengar
	Ógleði	Algengar
Húð og undirhúð	Útbrot	Algengar
	Kláraútbrot	Sjaldgæfar
	Ofsakláði	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Fjölgun rauðkyrninga	Sjaldgæfar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerða	Innrennslistengd viðbrögð	Sjaldgæfar
* Tíðni er byggð á rannsóknum með öllum lyfjum með storkupætti VIII sem tóku til sjúklinga með alvarlega dreyrasýki A. Tíðni sem sýnd er var reiknuð út með hliðsjón af öllum aukaverkunum, tengdum og ótengdum. ** Aukaverkun sem hefur komið fram við eftirlit eftir markaðssetningu.		

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmi

Ofnæmi sem fram kom voru væg og skammvinn útbrot hjá einum 2 ára gömlum sjúklingi sem hafði fengið útbrot áður í tengslum við meðferð með ADYNOVI.

Börn

Talið er að tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum séu þau sömu og hjá fullorðnum. Öryggi ADYNOVI var metið hjá 38 þátttakendum < 6 ára og 34 þátttakendum 6 til < 12 ára, þar sem meðferðardagarnir (ED) voru annars vegar 2.880 og hins vegar 2.975. Meðalaldurinn (staðalfrávik) var annars vegar 3,3 ár (1,55) og hins vegar 8,1 ár (1,92).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin einkenni hafa verið skráð vegna ofskömmtnunar raðbrigðastorkupáttar VIII.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: blæðingarlyf, storkupáttur VIII, ATC-flokkur: B02BD02.

Storkufléttan storkupáttur VIII/von Willebrands samanstendur af tveimur sameindum (storkupætti VIII og von Willebrands-storkupætti) sem hafa ólíka lífeðlisfræðilega verkun. Þegar sjúklingum með dreyrasýki er gefið lyfið í æð binst storkupáttur VIII við von Willebrands-storkupátt í blóðrás sjúklingsins. Virkjaður storkupáttur VIII verkar sem fylgipáttur fyrir virkjaðan storkupátt IX við að hraða umbreytingu storkupáttar X yfir í virkjað form storkupáttar X. Virkjaður storkupáttur X breytir prótrombíni í trombín. Trombín breytir síðan fibrínógeni í fibrín og þá getur storkumyndun átt sér stað. Dreyrasýki A er arfgengur kyntengdur sjúkdómur, þar sem truflun verður á blóðstorknun vegna minnkaðs magns af storkupætti VIII:C sem leiðir til mikilla blæðinga inn í liði, vöðva eða innri líffæri, ýmist sjálfkrafa eða vegna áverka sem orsakast af óhöppum eða skurðaðgerðum. Storkupáttur VIII hækkar í plasma þegar gefin er uppbótarmeðferð, þannig að tímabundin leiðrétting verður á storkupáttarskortinum og tilhneiging til blæðinga minnkar.

Rurioctocog alfa pegól er pegýleraður manna storkupáttur VIII, framleiddur með raðbrigðaaerfðatæknimeð lengdan helmingunartíma. Rurioctocog alfa pegól er samgild samtenging octocog alfa sem samanstendur af 2.332 aminosýrum og pólýetýlenglýkól (PEG) hvarfefnis (meðalþyngd mólmassa (MW) 20 kDa). Verkun rurioctocog alfa pególs er afleidd frá octocog alfa, sem er framleitt með raðbrigða erfðatækni með frumulínu úr eggjastokkum kínverskra hamstra. Octocog alfa er síðan samtengt við PEG-hvarfefnið. PEG-hlutinn er samtengdur við octocog alfa til að auka helmingunartímann í plasma.

Verkun og öryggi

Öryggi, verkun og lyfjahvörf ADYNOVI voru metin í fjölsetra, opinni, framsýnni klínískri lykilrannsókn sem bar saman verkun fyrirbyggjandi meðferðar sem gefin var tvisvar í viku og verkun meðferðar sem gefin var eftir þörfum ásamt því að meta blóðstöðvandi verkun í meðhöndlun blæðingartilfella. Alls fengu 137 karlkyns sjúklingar (12 til 65 ára) með alvarlega dreyrasýki A sem höfðu áður fengið að minnsta kosti eitt innrennsli af ADYNOVI. Tuttugu og fimm af þátttakendum 137 voru unglingar (12 til undir 18 ára).

Ónæmissvörun

Enginn þeirra einstaklinga sem tók þátt í einni eða fleiri af 6 klínískum rannsóknum sem lokið er hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð mynduðu viðvarandi hlutleysandi mótefni (hemla) gegn storkupætti VIII sem námu $\geq 0,6$ BU/ml (byggt á Nijmegen-afbrigði af Bethesda-prófinu). Einn sjúklingur myndaði skammvinnan hemil gegn storkupætti VIII við lægstu mörk jákvæðni (0,6 BU) við fyrirbyggjandi meðferð á einstaklingsgrundvelli þar sem miðað var að því að halda gildum storkupáttar VIII á bilinu 8–12%.

Bráðabirgðaskýrslur um 9 tilvik myndunar hemla gegn storkupætti VIII í tengslum við meðferð með ADYNOVI bárust úr yfirstandandi rannsókn á sjúklingum < 6 ára með alvarlega dreyrasýki A sem ekki höfðu fengið meðferð áður.

Fyrirbyggjandi meðferð

Þátttakendur fengu annaðhvort fyrirbyggjandi meðferð ($n = 120$) með ADYNOVI í skömmtunum 40-50 a.e. á hvert kg líkamsþyngdar tvisvar í viku eða meðferð eftir þörfum ($n = 17$) með ADYNOVI í skömmtunum 10-60 a.e. á hvert kg líkamsþyngdar yfir 6 mánaða tímabil. Miðgildi tíma milli skammta var 3,6 dagar og meðalskammturinn (staðalfrávik) var 48,7 (4,4) a.e./kg. Hundrað og átján af 120 (98%) þátttakenda sem fengu fyrirbyggjandi meðferð fengu áfram þann skammt sem mælt var með í upphafi án þess að aðlaga þyrfti skammta, og hjá 2 þátttakendum var skammtur fyrirbyggjandi meðferðar aukinn í 60 a.e./kg vegna blæðingar í markliði (target joints).

Í þýðinu sem fékk skammtaáætlun samkvæmt rannsóknaráætlun (e. protocol specific dosing requirements) fékk alls 101 þátttakandi fyrirbyggjandi lyfjagjöf tvisvar í viku og 17 þátttakendur fengu tímabundna meðferð eftir þörfum. Blæðingartíðni á ársgrundvelli (ABR) hjá þeim sem fengu meðferð eftir þörfum var að miðgildi 41,5 í samanburði við 1,9 hjá þeim sem fengu fyrirbyggjandi meðferð tvisvar í viku. Tíðni liðblæðinga á ársgrundvelli (Q1 ; Q3) hjá þeim sem fengu meðferð eftir þörfum var að miðgildi 38,1 (24,5; 44,6) í samanburði við 0,0 (0,0; 2,0) hjá þeim sem fengu fyrirbyggjandi meðferð og miðgildi sjálfkrafa blæðinga á ársgrundvelli var 21,6 (11,2; 33,2) hjá þeim sem fengu meðferð eftir þörfum, í samanburði við 0,0 (0,0; 2,2) hjá þeim sem fengu fyrirbyggjandi meðferð. Niðurstöður heildargreiningar á þýði voru svipaðar og fyrir þýðið sem fékk skammtaáætlun samkvæmt rannsóknaráætlun. Hafa skal í huga að ekki er hægt að bera saman blæðingartíðni á ársgrundvelli milli mismunandi þéttni storkupátta og milli ólíkra klínískra rannsókna.

Í þeim hópi sem fékk fyrirbyggjandi meðferð komu engin blæðingartilfelli upp hjá fjörutíu af 101 þátttakanda (40%), 58 af 101 þátttakanda (57%) fengu engar liðblæðingar og 58 af 101 þátttakanda (57%) fengu engar sjálfsprotttnar blæðingar. Allir þátttakendur í hópnum sem fékk meðferð eftir þörfum fengu blæðingartilfelli, þar á meðal liðblæðingu eða sjálfsprotttna blæðingu.

Meðhöndlun blæðingartilfella

Alls voru 518 blæðingartilfelli meðhöndluð með ADYNOVI hjá þýðinu sem fékk skammtaáætlun samkvæmt rannsóknaráætlun. Af þessum tilfellum áttu 361 blæðingartilfelli (n=17 þátttakendur) sér stað í hópnum sem fékk meðferð eftir þörfum og 157 (n=61 þátttakendur) í hópnum sem fékk fyrirbyggjandi meðferð. Hjá þýðinu sem fékk skammtaáætlun samkvæmt rannsóknaráætlun var miðgildi lyfjaskammts sem gefinn var við hvert blæðingartilfelli 32,0 (fjórðungsspönn (IQR): 21,5) a.e. á hvert kg líkamsþyngdar. Í heildina náðist stjórn á 95,9% blæðingartilfella með 1 til 2 innrennslum og stjórn náðist á 85,5% blæðingartilfella með aðeins 1 innrennsli. Af þessum 518 blæðingartilfellum voru viðbrögð við meðferð með ADYNOVI metin sem mjög góð (alger verkjastilling og engin blæðing sjáanleg eftir stakt innrennsli) eða góð (greinileg verkjastilling og/eða minni blæðing eftir stakt innrennsli) hjá 96,1%.

Börn < 12 ára

Alls tóku 66 sjúklingar með alvarlega dreyrasýki A sem höfðu fengið meðferð áður þátt í rannsókninni á börnum (32 þátttakendur yngri en 6 ára og 34 þátttakendur á aldrinum 6 til 12 ára). Fyrirbyggjandi skammtaáætlun var 40 til 60 a.e./kg af ADYNOVI tvisvar í viku. Meðalskammtur (staðalfrávik) var 54,3 (6,3) a.e./kg og miðgildi á tíðni innrennsla á viku var 1,87. Miðgildi blæðingartilfella á ársgrundvelli var 2,0 (fjórðungsspönn: 3,9) hjá þátttakendunum 65 sem fengu skammtaáætlun samkvæmt rannsóknaráætlun, og miðgildi sjálfsprottinna blæðingartilfella og liðblæðinga á ársgrundvelli var 0 (fjórðungsspönn: 1,9). Í þeim hópi sem fékk fyrirbyggjandi meðferð komu engin blæðingartilfelli upp hjá tuttugu og fjórum af 65 þátttakendum (37%), 47 af 65 þátttakendum (72%) fengu engar liðblæðingar og 43 af 65 þátttakendum (66%) fengu engar sjálfsprotttnar blæðingar.

Af 70 blæðingartilfellum sem fram komu í rannsókninni á sjúklingum á barnsaldri var hægt að meðhöndla 82,9% þeirra með 1 innrennsli og 91,4% með 1 eða 2 innrennslum. Í 63 af 70 blæðingartilfellum (90,0%) var stjórnun blæðingar metin sem mjög góð (alger verkjastilling og engin blæðing sjáanleg eftir stakt innrennsli) eða góð (greinileg verkjastilling og/eða minni blæðing eftir stakt innrennsli).

Fyrirbyggjandi meðferð (fyrir skurðaðgerð)

Alls var 21 stór skurðaðgerð og 5 minniháttar skurðaðgerðir framkvæmdar og metnar hjá 21 einstökum þátttakanda í rannsókn á skurðaðgerðum. Þegar um stóra skurðaðgerð var að ræða var hleðsluskammturinn fyrir aðgerð á bilinu 36 a.e./kg til 109 a.e./kg (miðgildi: 63 a.e./kg) og heildarskammtur sem gefinn var eftir aðgerð var á bilinu 186 a.e./kg til 1.320 a.e./kg (miðgildi: 490 a.e./kg). Miðgildi heildarskammts sem gefinn var vegna stórra skurðaðgerða var 553 a.e./kg (bil: 248-1.394 a.e./kg) og miðgildi heildarskammts vegna minniháttar skurðaðgerða var 106 a.e./kg (bil: 76-132 a.e./kg).

Blóðstöðvandi verkun í aðgerð var metin sem mjög góð (blóðtap minna en eða jafnt og það sem búast mætti við þegar sama aðgerð væri gerð á sjúklingi sem ekki er með dreyrasyki, og þörf á gjöf blóðhluta minni en eða svipuð og búast mætti við hjá sjúklingi sem ekki er með dreyrasyki) í öllum 26 skurðaðgerðunum (21 stórrí og 5 minniháttar). Miðgildi (IQR) blóðtaps við stórar bæklunaraðgerðir (n = 14) var 10,0 (20,0) ml samanborið við meðalblóðtap sem búast mætti við (n = 14) sem var 150,0 (140,0) ml.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á ADYNOVI hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á meðfæddum skorti á storkupætti VIII. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

Fyrirbyggjandi langtímameðferð hjá börnum og fullorðnum þátttakendum

Langtímaöryggi og -verkun ADYNOVI sem fyrirbyggjandi meðferð og meðferð við blæðingarköstum var metin hjá 216 börnum og fullorðnum með alvarlega dreyrasyki A sem höfðu áður fengið meðferð. Þessir einstaklingar höfðu annaðhvort áður tekið þátt í öðrum rannsóknum á ADYNOVI eða höfðu ekki áður fengið ADYNOVI. Í meðferðarhópnum fengu þátttakendur fastan skammt tvisvar í viku, 40 til 50 a.e./kg ef þeir voru ≥ 12 ára en 40 til 60 a.e./kg ef þeir voru < 12 ára. Skammturinn var aðlagður upp í 80 a.e./kg tvisvar í viku ef þörf var á til að viðhalda lággildi storkupáttar VIII $> 1\%$. Þátttakendur sem kusu einstaklingsmiðaða fyrirbyggjandi meðferð (sniðna að lyfjahvörfum), fengu allt að 80 a.e./kg í hverju innrennsli að minnsta kosti tvisvar í viku, sem miðaði að því að halda lággildi storkupáttar VIII $\geq 3\%$. Blæðingatiðni á ársgrundvelli eftir fyrirbyggjandi skammtaáætlun, blæðingastaður og orsök kemur fram í töflu 3.

Tafla 3: Blæðingatiðni á ársgrundvelli (ABR) eftir fyrirbyggjandi skammtaáætlun (meðferðarhópur (ITT))

Blæðingastaður og orsök	Tvisvar í viku (N=186)	Á 5 daga fresti (N=56)	Á 7 daga fresti (N=15)	Sniðið að lyfjahvörfum ^a (N=25)
	Meðaltal			
	[Punkturmat - 95% öryggisbil]			
Alls	2,2 [1,85 - 2,69]	2,1 [1,54 - 2,86]	2,7 [1,44 - 5,20]	2,6 [1,70 - 4,08]
Í lið	1,2 [0,96 - 1,58]	1,1 [0,81 - 1,55]	2,0 [0,90 - 4,62]	1,4 [0,91 - 2,17]
Sjálfkrafa	1,2 [0,92 - 1,56]	1,3 [0,87 - 2,01]	1,8 [0,78 - 4,06]	1,0 [0,54 - 1,71]
<i>Punkturmat og 95% öryggisbil fengin frá almennu línulegu líkani sem samsvarar neikvæðri tvíliða dreifingu með lógaritmískri tengilvirkni (e. logarithmic link function).</i> <i>Þátttakendur sem fá skammta samkvæmt fleiri en einni skammtaáætlun eru teknir með í samantekt fyrir margar skammtaáætlanir.</i> <i>Á við um alla þátttakendur í rannsókninni (fullorðnir og börn < 18 ára) við skammtaáætlun tvisvar í viku og skammtaáætlun sem sniðin var að lyfjahvörfum. Engir þátttakendur < 12 ára fengu skammta á 5 og 7 daga fresti.</i> <i>ITT = meðferðarhópur (intent to treat)</i> <i>N = fjöldi þátttakenda í greiningunni</i> <i>^a Markgildi lággilda virkni storkubáttar VIII >3% af eðlilegum gildum</i>				

Hafa skal í huga að ekki er hægt að bera saman blæðingatiðni á ársgrundvelli milli mismunandi þéttni storkupáttar og milli ólíkra klínískra rannsókna.

Langtíma blóðstöðvandi verkun var metin í 910 blæðingarköstum þar sem meðferð var veitt með ADYNOVI og í 88,5% allra blæðingarkasta var verkunin metin sem framúrskarandi eða góð. Í öllum aldurshópum voru $> 85\%$ meðferða við blæðingum metin sem framúrskarandi eða góð, bæði þegar um fastan skammt var að ræða og við skammtaáætlun sem sniðin var að lyfjahvörfum. Meirihluti blæðingarkasta var meðhöndlaður með einu (74,0%) eða tveimur (15,4%) innrennslum.

PROPEL-rannsóknin á fyrirbyggjandi meðferð á einstaklingsgrundvelli hjá unglingum og fullorðnum þátttakendum

Öryggi og verkun ADYNOVI var metin í framsýnni slembiræðri opinni fjölsetra rannsókn yfir 12-mánaða meðferðartímabil hjá 121 unglingi (115 slembiræðuðum) (12–18 ára) og fullorðnum með alvarlega dreyrasyki A sem áður höfðu fengið meðferð. Í rannsókninni voru bornar saman tvenns

konar skammtaáætlanir ADYNOVI sem tóku mið af lyfjahvörfum og miðuðu annars vegar að markgildi storkupáttar VIII að lággildi 1–3% (N=57) (lyfið gefið tvisvar í viku) og hins vegar að lággildi 8–12% (N=58) (lyfið gefið annan hvern dag). Metið var hlutfall þátttakenda sem náðu blæðingatiðnin 0 á ársgrundvelli á seinna 6-mánaða rannsóknartímabilinu.

Fyrirbyggjandi skammtar sem gefnir voru annars vegar lággildishópnum 1–3% og hins vegar lággildishópnum 8–12% voru að jafnaði 3.866,1 a.e./kg á ári [meðalfjöldi (staðalfrávik) innrennsla/viku = 2,3 (0,58)] og 7.532,8 a.e./kg á ári [(meðalfjöldi (staðalfrávik) innrennsla/viku = 3,6 (1,18)], í sömu röð. Eftir skammtaæðlögum á fyrri 6-mánaða tímabilinu sem fyrirbyggjandi meðferð var gefin voru miðgildi lággildis (byggð á einsstigs storkuprófi og framreiknuð til loka áætlaðs hlés milli innrennsla) á seinna 6-mánaða tímabilinu á bilinu 2,10 a.e./dl til 3,00 a.e./dl í lággildishópnum 1–3%, og á bilinu 10,70 a.e./dl til 11,70 a.e./dl í lággildishópnum 8–12%, sem sýndi fram á að skömmtun samkvæmt þessum tveimur fyrirbyggjandi skammtaáætlunum nægði almennt til að ná og viðhalda æskilegu lággildi storkupáttar VIII.

Aðal endapunktur rannsóknarinnar, hlutfall þátttakenda sem voru með blæðingatiðnin 0 á ársgrundvelli á seinna 6-mánaða tímabilinu, náðist ekki hjá meðferðarhópnum ($p=0,0545$) en náðist hjá þeim þátttakendum sem fylgdu rannsóknaráætlun ($p=0,0154$). Hlutfall slembiræðra þátttakenda þar sem heildarblæðingatiðni á ársgrundvelli, heildartíðni sjálfkrafa blæðinga á ársgrundvelli og heildartíðni sjálfkrafa blæðinga í lið á ársgrundvelli (AJBR) var 0 á seinna 6-mánaða rannsóknartímabilinu er sett fram í töflu 4.

Tafla 4: Blæðingatiðni á ársgrundvelli (ABR) = 0, seinna 6-mánaða rannsóknartímabilið

	Hlutfall þátttakenda án blæðinga í 6 mánuði [Punktmál - 95% öryggisbil]	
	Meðferðarhópur	
	Lággildi 1–3% (N=57)	Lággildi 8–12% (N=58)
Heildar ABR = 0	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
Sjálfkrafa ABR = 0	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
Sjálfkrafa AJBR = 0	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]
<i>ABR = blæðingatiðni á ársgrundvelli. AJBR = tíðni blæðinga í lið á ársgrundvelli. Blæðingatiðni á ársgrundvelli ákvörðuð með því að deila fjölda blæðinga með athugunartímabili í árum.</i>		
	Hlutfall þátttakenda án blæðinga í 6 mánuði [Punktmál - 95% öryggisbil]	
	Þátttakendur sem fylgdu rannsóknaráætlun	
	Lággildi 1–3% (N=52)	Lággildi 8–12% (N=43)
Heildar ABR = 0	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
Sjálfkrafa ABR = 0	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
Sjálfkrafa AJBR = 0	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]
<i>ABR = blæðingatiðni á ársgrundvelli. AJBR = tíðni blæðinga í lið á ársgrundvelli. Þátttakendur sem fylgdu rannsóknaráætlun = allir þátttakendur sem luku seinna 6-mánaða tímabilinu af fyrirbyggjandi meðferð án þess að upp kæmu mikil frávik frá rannsóknaráætluninni sem hefðu áhrif á niðurstöður rannsóknarinnar. Blæðingatiðni á ársgrundvelli ákvörðuð með því að deila fjölda blæðinga með athugunartímabili í árum.</i>		

Hafa skal í huga að ekki er hægt að bera saman blæðingatiðni á ársgrundvelli milli mismunandi þéttni storkupátta og milli ólíkra klínískra rannsókna.

Heildarblæðingatiðni á ársgrundvelli, heildartíðni sjálfkrafa blæðinga á ársgrundvelli, og heildartíðni sjálfkrafa blæðinga í lið á ársgrundvelli á seinna 6-mánaða rannsóknartímabilinu er sett fram í töflu 5.

Tafla 5: Blæðingatiðni á ársgrundvelli, seinna 6-mánaða rannsóknartímabilið

	(Meðferðarhópur)			
	Lággildi 1–3% (N=57)		Lággildi 8–12% (N=53)	
	Miðgildi	Meðaltal (staðalfrávik)	Miðgildi	Meðaltal (staðalfrávik)
Heildar ABR	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)

Sjálfkrafa ABR	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
Sjálfkrafa AJBR	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
<i>ABR = blæðingatiðni á ársgrundvelli. AJBR = tíðni blæðinga í lið á ársgrundvelli.</i>				
<i>Blæðingatiðni á ársgrundvelli ákvörðuð með því að deila fjölda blæðinga með athugunartímabili í árum.</i>				
	Þátttakendur sem fylgdu rannsóknaráætlun			
	Lággildi 1–3% (N=52)		Lággildi 8–12% (N=43)	
	Miðgildi	Meðaltal (staðalfrávik)	Miðgildi	Meðaltal (staðalfrávik)
Heildar ABR	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
Sjálfkrafa ABR	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
Sjálfkrafa AJBR	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
<i>ABR = blæðingatiðni á ársgrundvelli. AJBR = tíðni blæðinga í lið á ársgrundvelli.</i>				
<i>Þátttakendur sem fylgdu rannsóknaráætlun = allir þátttakendur sem luku seinna 6-mánaða tímabilinu af fyrirbyggjandi meðferð án þess að upp kæmu mikil frávik frá rannsóknaráætluninni sem hefðu áhrif á niðurstöður rannsóknarinnar.</i>				
<i>Blæðingatiðni á ársgrundvelli ákvörðuð með því að deila fjölda blæðinga með athugunartímabili í árum.</i>				

Alls voru 242 blæðingar hjá 66 þátttakendum meðhöndlaðar með ADYNOVI; 155 blæðingar hjá 40 þátttakendum í lággildishópnum 1–3% og 87 blæðingar hjá 26 þátttakendum í lággildishópnum 8–12%. Meirihluti blæðinga (86,0%, 208/242) var meðhöndlaður með einu eða tveimur innrennslum; og meðferð blæðingar við lok blæðingarkasts var metin framúrskarandi eða góð við 84,7% (205/242) blæðinga.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf ADYNOVI voru metin í víxlrannsókn með octocog alfa hjá 26 þátttakendum (18 fullorðnir og 8 unglingar), þar sem 22 þátttakendur (16 fullorðnir og 6 unglingar) fengu 6 mánaða meðferð með ADYNOVI. Virkni storkupáttar VIII var mæld með einsstigs storkuprófi og með litmyndunarprófi.

ADYNOVI er með 1,4 til 1,5-falt lengri helmingunartíma samanborið við manna storkupátt VIII (octocog alfa) sem er framleiddur með raðbrigðærðatækni, hjá unglingum og fullorðnum samkvæmt einsstigs storkuprófi og litmyndunarprófi, í þeirri röð. Einnig kom í ljós aukin meðalútsetning (AUC) og minni úthreinsun samanborið við móðursameindina octocog alfa. Stigvaxandi heimtur (incremental recovery) voru sambærilegar hjá báðum lyfjunum. Breytingar á lyfjahvarfabreytum voru svipaðar hjá fullorðnum þátttakendum í rannsókninni og unglingunum, og einnig voru þær svipaðar í bæði einsstigs storkuprófinu og litmyndunarprófi með hvarfefni.

Lyfjahlvörf hjá börnum

Lyfjahvarfabreytur sem reiknaðar voru út hjá 39 þátttakendum yngri en 18 ára (meðferðarhópur) eru aðgengilegar hjá 14 börnum á aldrinum 2 til 6 ára, hjá 17 börnum á aldrinum 6 til 12 ára og hjá 8 unglingum á aldrinum 12 til < 18 ára. Lenging helmingunartímans hjá börnum var 1,3 til 1,5-föld þegar notast var við bæði prófin, einsstigs storkuprófið og litmyndunarprófið. Hjá börnum yngri en 12 ára var meðalúthreinsun ADYNOVI (miðað við líkamsþyngd) hærri og meðalhelmingunartími styttri heldur en hjá fullorðnum.

Nauðsynlegt kann að vera að nota stærri skammt hjá börnum yngri en 12 ára, sjá kafla 4.2.

Tafla 6: Lyfjahvarfabreytur þar sem litmyndunarprófið er notað (reiknað meðaltal ± staðalfrávik)

Lyfjahvarfabreytur	ADYNOVI Fullorðnir (18 ára og eldri) N = 18 Skammtur: 45 ± 5 a.e./kg	ADYNOVI Unglingar (12-18 ára) N = 8 Skammtur: 45 ± 5 a.e./kg	ADYNOVI Börn (6-12 ára) N = 17 Skammtur: 50 ± 10 a.e./kg	ADYNOVI Börn (< 6 ára) N = 14 Skammtur: 50 ± 10 a.e./kg
Gerð rannsóknar	Lyfjahvarfagreining á einstaklingsgrundvelli með fullri sýnatöku ^a		Lyfjahvarfagreining á þýði með strjálum sýnatökum ^b	
Lokahelmingunartími [klst.]	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
MRT [klst.]	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
CL [ml/(kg·klst.)] ^d	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Stigvaxandi heimtur [(a.e./dl)/(a.e./kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	na ^c (2,19 ± 0,40)	na ^c (1,90 ± 0,27)
AUC _{0-Inf} [a.e.·klst./dl]	2.589 ± 848	1.900 ± 841	2.259 ± 514	2.190 ± 1 593
V _{ss} [dl/kg]	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
C _{max} [a.e./dl]	145 ± 29	117 ± 28	na ^c (130 ± 24)	na ^c (117 ± 16)

Skammstafanir: C_{max}: hámarks merkjanleg virkni; AUC: flatarmál undir (blóðþéttni)ferli; MRT: meðaldvalartími (e. mean residence time); CL: úthreinsun; V_{ss}: dreifingarrúmmál við jafnvægi, aðlagð að líkamsþyngd,

^a Lyfjahvarfagreining á einstaklingsgrundvelli með 12 blóðsýnum sem tekin voru eftir innrennsli.

^b Líkan fyrir lyfjahvörf þýðis með 3 blóðsýnum sem tekin voru eftir innrennsli eftir slembiraðaðri áætlun.

^c NA, á ekki við, þar sem stigvaxandi heimtur og C_{max} hjá börnum var metið með lyfjahvarfagreiningu á einstaklingsgrundvelli. Niðurstöður fyrir stigvaxandi heimtur og C_{max} sem ákvarðaðar voru með lyfjahvarfagreiningu á einstaklingsgrundvelli eru sýndar í sviga.

^d Úthreinsunargildið 12,18 ml/(kg·klst.) fyrir þátttakanda 122.001 í aldurshópnum 12 til < 18 ára var ekki tekið með í greininguna á úthreinsun.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá *Cynomolgus* öpum, kom frymisbólumyndun (vacuolation) í nýrum fram hjá tveimur dýrum í miðskammtahópnum (350 a.e./kg). Frymisbólumyndunin hafði ekki gengið til baka eftir 2 vikur. Ekki er vitað hvaða þýðingu þessi frymisbólumyndun í nýrum sem kom fram í forklínísku rannsókninni hefur fyrir menn.

Forklínískar upplýsingar eru takmarkaðar við 1 mánaðar útsetningu og engar rannsóknir á ungum dýrum voru gerðar með ADYNOVI. Af þeim sökum var ekki hægt að álykta um hugsanlega áhættu vegna uppsöfnunar PEG-hvarfefnisins í ýmsum vefjum/líffærum sem skipta máli hvað varðar langtíma notkun ADYNOVI hjá börnum.

Engar rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeðni, krabbameinsvaldandi áhrifum eða eiturverkunum á æxlunhafa verið gerðar með ADYNOVI.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stungulyfsstofn

Mannitól (E421)
Trehalósatvíhýdrat
Histidín
Glútaþíon
Natríumklóríð
Kalsíumklóríð díhýdrat (E509)

Tris(hýdroxýmetýl)amínómetan
Pólýsorbit 80 (E433)

Leysir

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem ekki hafa verið gerðar rannsóknir á samrýmanleika.

6.3 Geymslupól

Óopnað hettuglas

2 ár.

Áður en lyfið er opnað má geyma það við stofuhita (allt að 30°C) í eitt 3 mánaða tímabil. Skrifa á lokadagsetningu 3 mánaða geymslutímabilsins við stofuhita á lyfjaöskjuna. Þessi dagsetning má aldrei vera síðar en fyrningardagsetningin sem tilgreind er á ytri umbúðunum. Í lok tímabilsins má ekki setja lyfið aftur í kæli heldur skal það annaðhvort notað eða því fargað.

Eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á að efna- og eðlisfræðilegur stöðugleiki helst óbreyttur í 3 klst. við hitastig allt að 30°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax nema aðferðin sem notuð er við blöndun lyfsins útiloki hættu á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust, er geymslutími við notkun og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda. Má ekki geyma í kæli.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

ADYNOVI með BAXJECT II Hi-Flow tæki: Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

ADYNOVI í BAXJECT III kerfi: Geymið innsigliðu þynnupakkninguna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð I, lokað með tappa úr klóróbútýlgúmmíi, inniheldur 250a.e., 500 a.e. eða 1.000 a.e.af stungulyfsstofni.

Hettuglas úr gleri af gerð I, lokað með tappa úr klóróbútýl- eða brómóbútýlgúmmíi, inniheldur 2 ml af vatni fyrir stungulyf.

Lyfið kemur í einni af eftirfarandi samsetningum:

- ADYNOVI með BAXJECT II Hi-Flow tæki: Hver pakkning inniheldur hettuglas með stungulyfsstofni, hettuglas með leysi og tæki til blöndunar (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI í BAXJECT III -kerfi: Í hverri pakkningu er BAXJECT III kerfi í innsiglaðri þynnupakkningu meðhettuglasinu með stungulyfsstofninum og hettuglasinu með leysinum samansettu til blöndunar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Skoða skal blandaða lyfið með tilliti til agna og mislitunar áður en það er gefið. Lausnin á að vera tær eða lítið eitt ópallýsandi. Ekki má nota lausnir sem eru skýjaðar eða innihalda agnir.

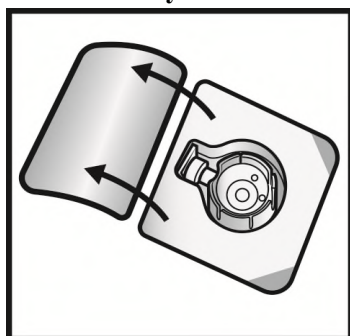
Blönduð lausn er með sýrustig frá 6,7 til 7,3. Osmólalstyrkurinn er ≥ 380 mOsmol/kg.

Undirbúningur og blöndun með BAXJECT II Hi-Flow tækinu

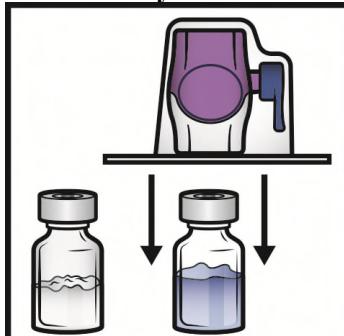
Við blöndun skal eingöngu nota hettuglasið með leysinum og blöndunartækið sem fylgir í pakkningunni.

1. Viðhafið smitgát (hrein vinnubrögð) við blöndun lyfsins og vinnið á sléttu yfirborði.
2. Látið hettuglösin með stungulyfsstofninum og leysinum ná stofuhita (á milli 15°C og 25°C) fyrir notkun.
3. Takið plastlokin af hettuglösunum með stungulyfsstofninum og leysinum.
4. Hreinsið gúmmítappa hettuglassins með sprittklút og látið þorna fyrir notkun.
5. Opnið umbúðirnar með BAXJECT II Hi-Flow tækinu með því að draga lokið af án þess að snerta innri hlutann (mynd A). Takið tækið ekki úr umbúðunum.
6. Snúið umbúðunum við. Þrýstið beint niður til að glæri plastoddurinn fari alveg í gegnum gúmmítappann á hettuglasinu með leysinum (mynd B).
7. Takið í brúnir umbúðanna og dragið umbúðirnar af BAXJECT II Hi-Flow tækinu (mynd C). Ekki fjarlægja bláu hettuna af BAXJECT II Hi-Flow tækinu. Snertið ekki fjólubláa plastoddinn.
8. Snúið kerfinu við þannig að hettuglasið með leysinum er ofan á. Setjið fjólubláa plastoddinn snöggt alla leið inn í tappann á hettuglasinu með stungulyfsstofninum með því að þrýsta beint niður (mynd D). Leysirinn er dreginn inn í hettuglasið með stungulyfsstofninum vegna lofttæmis.
9. Snúið varlega þar til stofninn er algjörlega uppleystur. Má ekki geyma í kæli eftir blöndun.

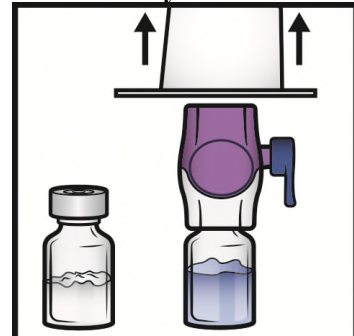
Mynd A

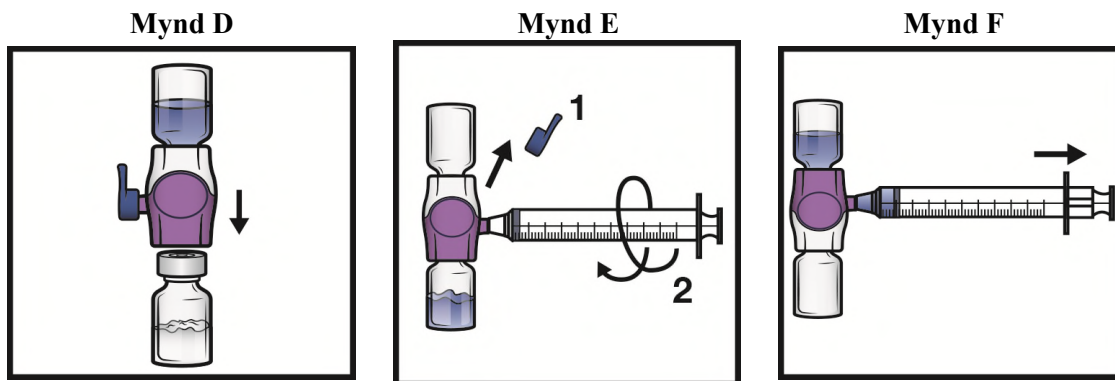


Mynd B



Mynd C





Lyfjagjöf

- Skoðið blönduðu lausnina fyrir gjöf með tilliti til agna og litabreytinga.
 - Blandaða lausnin er tær og litlaus.
 - Ekki nota lausnina ef agnir eða litabreytingar sjást.
- Gefið lausnina eins fljótt og hægt er en í síðasta lagi 3 klukkustundum eftir blöndun.

Aðferð við gjöf

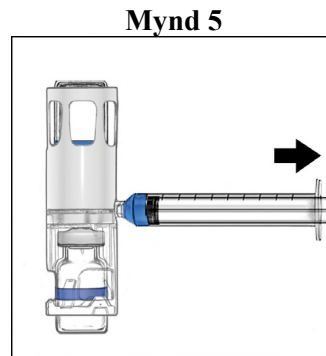
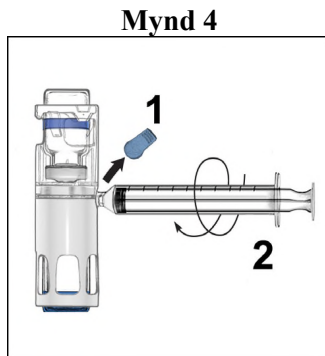
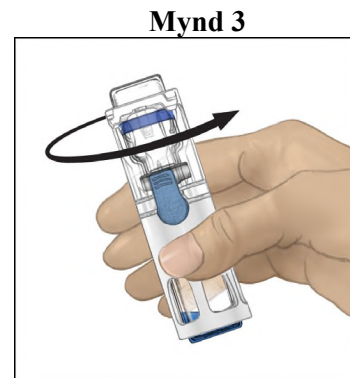
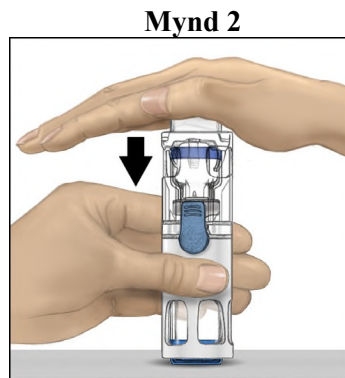
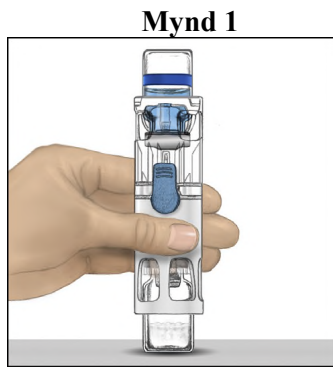
1. Fjarlægjið bláu hettuna af BAXJECT II Hi-Flow tækinu (mynd E). **Ekki draga loft inn í sprautuna.** Tengið sprautuna við BAXJECT II Hi-Flow tækið. Mælt er með því að nota sprautu með Luer-læsingu.
2. Snúðið kerfinu við (hettuglasið með stungulyfsstofninum á að vera ofan á). Dragið lyfjablönduna upp í sprautuna með því að draga stimpilinn rólega út (mynd F).
3. Aftengið sprautuna; setjið viðeigandi nál á hana og dælið lyfinu í bláæð. Ef sjúklingur á að fá meira en eitt hettuglas af ADYNOVI má draga innihaldið úr mörgum hettuglösum upp í sömu sprautu.
Nota þarf nýtt BAXJECT II Hi-Flow tæki til að blanda hvert hettuglas með ADYNOVI við leysinn.
4. Gefið lyfið á allt að 5 mínútum (hámarks innrennslishraði 10 ml á mínútu).

Eindregið er mælt með því að í hvert skipti sem sjúklingi er gefið ADYNOVI sé nafn og lotunúmer lyfsins skráð. Á hettuglösum með stungulyfsstofni eru merkimiðar sem hægt er að fletta af.

Blöndun með BAXJECT III kerfinu

Notið ekki ef lokið á þynnupakkningunni er ekki fullkomlega þétt

1. Ef lyfið er enn geymt í kæli skal taka innsiglaða þynnupakkninguna (inniheldur hettuglös með stungulyfsstofni og leysi ásamt blöndunarkerfi) úr kæli og leyfa henni að ná stofuhita (á milli 15°C og 25°C).
2. Þvoið hendurnar vandlega með sápu og heitu vatni.
3. Opnið ADYNOVI-þynnuna með því að draga lokið af. Takið BAXJECT III kerfið úr þynnupakkningunni.
4. Setjið hettuglasið með stungulyfsstofninum á slétt yfirborð þannig að hettuglasið með leysinum sé ofan á (mynd 1). Hettuglasið með leysinum er með blárri rönd. Ekki fjarlægja bláu hettuna strax (kemur fram síðar í þessum leiðbeiningum).
5. Haldið með annarri hendinni um hettuglasið með stungulyfsstofninum í BAXJECT III kerfinu og þrýstið þéttingsfast ofan á hettuglasið með leysinum með hinnu hendinni, þar til kerfið smellur saman og leysirinn flæðir niður í hettuglasið með stungulyfsstofninum (mynd 2). Hallið ekki kerfinu fyrr en allur leysirinn er runninn yfir í hitt hettuglasið.
6. Gangið úr skugga um að allur leysirinn hafi runnið yfir í hitt hettuglasið. Snúðið lausninni varlega þar til allt er uppleyst (mynd 3). Gangið úr skugga um að duftið sé leyst upp að fullu, annars er hætta á að ekki komist öll blandaða lausnin í gegnum síuna. Lyfið leysist hratt upp (yfirleitt á innan við 1 mínútu). Eftir blöndun á lausnin að vera tær, litlaus og laus við agnir.



Lyfjagjöf

- Skoðið blönduðu lausnina fyrir gjöf með tilliti til agna og litabreytinga.
 - Blandaða lausnin er tær og litlaus.
 - Ekki nota lausnina ef agnir eða litabreytingar sjást.
- Gefið lausnina eins fljótt og hægt er en í síðasta lagi 3 klukkustundum eftir blöndun.

Aðferð við gjöf

1. Fjarlægið bláu hettuna af BAXJECT III tækinu (mynd 4). **Ekki draga loft inn í sprautuna.** Tengið sprautuna við BAXJECT III -tækið. Mælt er með því að nota sprautu með Luer-læsingu.
2. Snúið kerfinu við (hettuglasið með stungulyfsstofninum á að vera ofan á). Dragið lyfjablönduna upp í sprautuna með því að draga stimpilinn rólega út (mynd 5).
3. Aftengið sprautuna; setjið viðeigandi nál á hana og dælið lyfinu í bláæð. Ef sjúklingur á að fá meira en eitt hettuglas af ADYNOVI má draga innihaldið úr mörgum hettuglösum upp í sömu sprautu.
4. Gefið lyfið á allt að 5 mínútum (hámarks innrennslishraði 10 ml á mínútu).

Eindregið er mælt með því að í hvert skipti sem sjúklingi er gefið ADYNOVI sé nafn og lotunúmer lyfsins skráð. Á þynnupakkningunum eru merkimiðar sem hægt er að fletta af.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Baxalta Innovations GmbH
 Industriestrasse 67
 A-1221 Vienna
 Austurríki
 medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 08. janúar 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 09. nóvember 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA
OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá Viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfssem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til þess að rannsaka möguleg áhrif á uppsöfnun PEG í æðuflækju heilans og öðrum vefjum/líffærum ætti markaðsleyfishafi að framkvæma rannsókn á öryggi lyfs sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis og birta niðurstöður hennar í samræmi við samþykktarannsóknaráætlun.	Q3/Q4 2030

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (BAXJECT II HI-FLOW TÆKI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 250 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraður manna storkupáttur VIII framleiddur með raðbrigðærfðatækni)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 250 a.e. rurioctocog alfa pegól, 50 a.e./ml eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannitól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan, pólýsorbit 80

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni, 1 hettuglas með 5 ml af leysi, 1 BAXJECT II Hi-Flow tæki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Lokadagsetning 3 mánaða geymslutímans við stofuhita:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1247/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ADYNOVI 250

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR STUNGULYFSSTOFNINN (BAXJECT II HI-FLOW-TÆKI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ADYNOVI 250 a.e./ 5 ml stungulyfsstofn, lausn

rurioctocog alfa pegól
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

250 a.e.

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (BAXJECT II HI-FLOW TÆKI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 500 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraður manna storkubáttur VIII framleiddur með raðbrigðærfðatækni)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 500 a.e. rurioctocog alfa pegól, 100 a.e./ml eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannitól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan, pólýsorbit 80

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni, 1 hettuglas með 5 ml af leysi, 1 BAXJECT II Hi-Flow tæki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Lokadagsetning 3 mánaða geymslutímans við stofuhita:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1247/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ADYNOVI 500

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR STUNGULYFSSTOFNINN (BAXJECT II HI-FLOW-TÆKI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ADYNOVI 500 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn, lausn

rurioctocog alfa pegól
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

500 a.e.

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (BAXJECT II HI-FLOW TÆKI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 1.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraður manna storkubáttur VIII framleiddur með raðbrigðærfðatækni)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 1.000 a.e. rurioctocog alfa pegól, 200 a.e./ml eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannitól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan, pólýsorbit 80

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni, 1 hettuglas með 5 ml af leysi, 1 BAXJECT II Hi-Flow tæki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Lokadagsetning 3 mánaða geymslutímans við stofuhita:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1247/011

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ADYNOVI 1000

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR STUNGULYFSSTOFNINN (BAXJECT II HI-FLOW-TÆKI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ADYNOVI 1.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn, lausn

rurioctocog alfa pegól
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1.000 a.e.

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (BAXJECT II HI-FLOW TÆKI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 2.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraður manna storkubáttur VIII framleiddur með raðbrigðærfðatækni)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 2.000 a.e. rurioctocog alfa pegól, 400 a.e./ml eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannitól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan, pólýsorbit 80

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni, 1 hettuglas með 5 ml af leysi, 1 BAXJECT II Hi-Flow tæki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Lokadagsetning 3 mánaða geymslutímans við stofuhita:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1247/013

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ADYNOVI 2000

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR STUNGULYFSSTOFNINN (BAXJECT II HI-FLOW-TÆKI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ADYNOVI 2.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn, lausn

rurioctocog alfa pegól
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2.000 a.e.

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (BAXJECT II HI-FLOW TÆKI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 3.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraður manna storkubáttur VIII framleiddur með raðbrigðærfðatækni)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 3.000 a.e. rurioctocog alfa pegól, 600 a.e./ml eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannítól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan, pólýsorbit 80

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni, 1 hettuglas með 5 ml af leysi, 1 BAXJECT II Hi-Flow tæki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Lokadagsetning 3 mánaða geymslutímans við stofuhita:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1247/015

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ADYNOVI 3000

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR STUNGULYFSSTOFNINN (BAXJECT II HI-FLOW-TÆKI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ADYNOVI 3.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn, lausn

rurioctocog alfa pegól
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3.000 a.e.

6. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR LEYSINN (BAXJECT II HI-FLOW-TÆKI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir ADYNOVI

Vatn fyrir stungulyf

i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (BAXJECT III-KERFI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 250 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraður manna storkubáttur VIII framleiddur með raðbrigðærfðatækni)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 250 a.e. rurioctocog alfa pegól, 50 a.e./ml eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannitól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan, pólýsorbit 80

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni og 1 hettuglas með 5 ml af leysi samansett í BAXJECT III kerfi.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Lokadagsetning 3 mánaða geymslutímans við stofuhita:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1247/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ADYNOVI 250

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM MERKIMIÐI Á ÞYNNU (BAXJECT III-KERFI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 250 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
rurioctocog alfa pegól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Baxalta Innovations GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.
Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.
Notið ekki ef umbúðir hafa verið opnaðar eða eru skemmdar.
Hettuglös með stungulyfsstofni og leysi samansett í BAXJECT III-kerfi.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
MERKIMIÐI Á SAMSETTRI EININGU (BAXJECT III-KERFI)**

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 250

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Baxalta Innovations GmbH

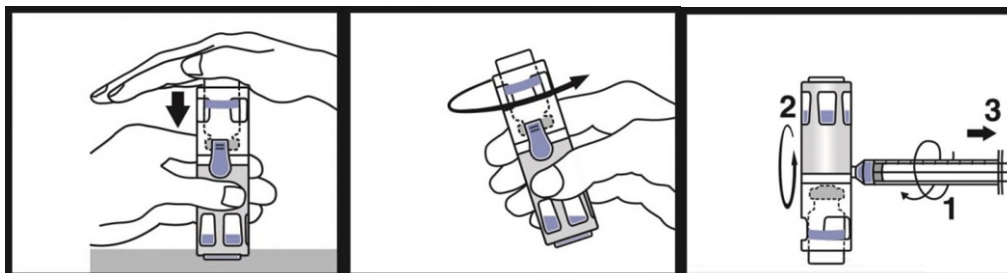
3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMÉR

Lot

5. ANNAD



LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR STUNGULYFSSTOFNINN (BAXJECT III-KERFI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ADYNOVI 250

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (BAXJECT III-KERFI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 500 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraður manna storkubáttur VIII framleiddur með raðbrigðærfðatækni)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 500 a.e. rurioctocog alfa pegól, 100 a.e./ml eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannítól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan, pólýsorbit 80

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni og 1 hettuglas með 5 ml af leysi samansett í BAXJECT III kerfi.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Lokadagsetning 3 mánaða geymslutímans við stofuhita:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1247/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ADYNOVI 500

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM MERKIMIÐI Á ÞYNNU (BAXJECT III-KERFI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 500 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
rurioctocog alfa pegól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Baxalta Innovations GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.
Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.
Notið ekki ef umbúðir hafa verið opnaðar eða eru skemmdar.
Hettuglös með stungulyfsstofni og leysi samansett í BAXJECT III-kerfi.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
MERKIMIÐI Á SAMSETTRI EININGU (BAXJECT III-KERFI)**

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 500

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Baxalta Innovations GmbH

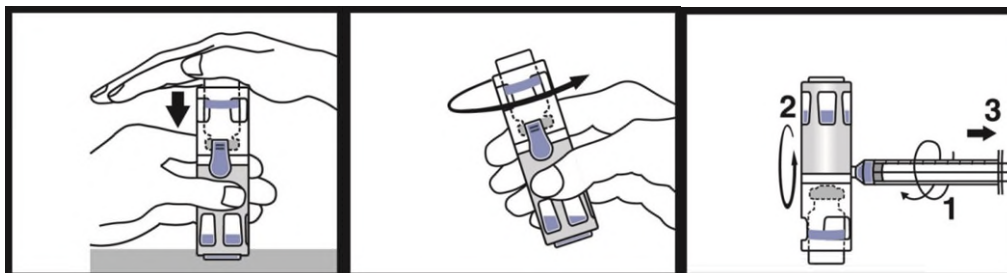
3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMÉR

Lot

5. ANNAD



LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR STUNGULYFSSTOFNINN (BAXJECT III-KERFI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ADYNOVI 500

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (BAXJECT III-KERFI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 1.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraður manna storkubáttur VIII framleiddur með raðbrigðærfðatækni)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 1.000 a.e. rurioctocog alfa pegól, 200 a.e./ml eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannitól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan, pólýsorbit 80

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni og 1 hettuglas með 5 ml af leysi samansett í BAXJECT III kerfi.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Lokadagsetning 3 mánaða geymslutímans við stofuhita:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1247/012

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ADYNOVI 1000

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM MERKIMIÐI Á ÞYNNU (BAXJECT III-KERFI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 1.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
rurioctocog alfa pegól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Baxalta Innovations GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.
Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.
Notið ekki ef umbúðir hafa verið opnaðar eða eru skemmdar.
Hettuglös með stungulyfsstofni og leysi samansett í BAXJECT III-kerfi.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
MERKIMIÐI Á SAMSETTRI EININGU (BAXJECT III-KERFI)**

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 1.000

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Baxalta Innovations GmbH

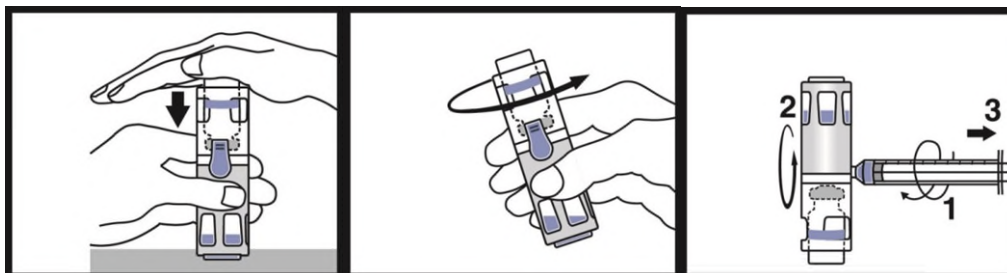
3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMÉR

Lot

5. ANNAD



LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR STUNGULYFSSTOFNINN (BAXJECT III-KERFI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ADYNOVI 1.000

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (BAXJECT III-KERFI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 2.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraður manna storkubáttur VIII framleiddur með raðbrigðærfðatækni)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 2.000 a.e. rurioctocog alfa pegól, 400 a.e./ml eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannítól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan, pólýsorbit 80

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni og 1 hettuglas með 5 ml af leysi samansett í BAXJECT III kerfi.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Lokadagsetning 3 mánaða geymslutímans við stofuhita:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1247/014

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ADYNOVI 2000

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM MERKIMIÐI Á ÞYNNU (BAXJECT III-KERFI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 2.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
rurioctocog alfa pegól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Baxalta Innovations GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.
Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.
Notið ekki ef umbúðir hafa verið opnaðar eða eru skemmdar.
Hettuglös með stungulyfsstofni og leysi samansett í BAXJECT III-kerfi.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
MERKIMIÐI Á SAMSETTRI EININGU (BAXJECT III-KERFI)**

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 2.000

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Baxalta Innovations GmbH

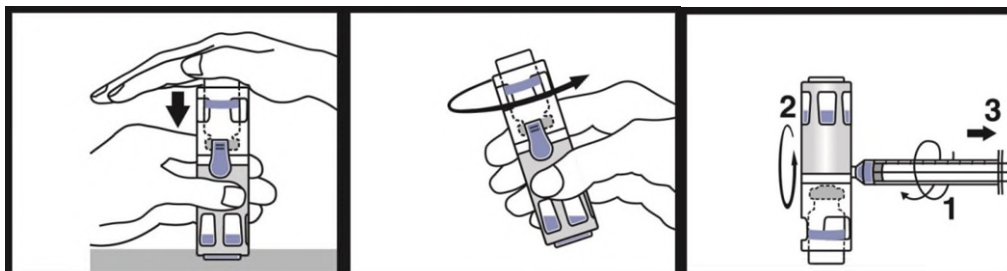
3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMÉR

Lot

5. ANNAD



LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR STUNGULYFSSTOFNINN (BAXJECT III-KERFI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ADYNOVI 2.000

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (BAXJECT III-KERFI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 3.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraður manna storkubáttur VIII framleiddur með raðbrigðærfðatækni)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 3.000 a.e. rurioctocog alfa pegól, 600 a.e./ml eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannitól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan, pólýsorbit 80

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni og 1 hettuglas með 5 ml af leysi samansett í BAXJECT III kerfi.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Lokadagsetning 3 mánaða geymslutímans við stofuhita:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1247/016

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ADYNOVI 3000

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM MERKIMIÐI Á ÞYNNU (BAXJECT III-KERFI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 3.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
rurioctocog alfa pegól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Baxalta Innovations GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.
Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.
Notið ekki ef umbúðir hafa verið opnaðar eða eru skemmdar.
Hettuglös með stungulyfsstofni og leysi samansett í BAXJECT III-kerfi.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
MERKIMIÐI Á SAMSETTRI EININGU (BAXJECT III-KERFI)**

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 3.000

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Baxalta Innovations GmbH

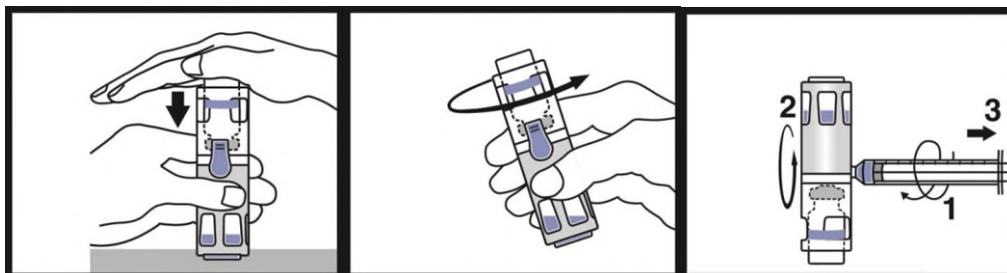
3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMÉR

Lot

5. ANNAD



LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR STUNGULYFSSTOFNINN (BAXJECT III-KERFI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ADYNOVI 3.000

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR LEYSINN (BAXJECT III-KERFI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir ADYNOVI

Vatn fyrir stungulyf

i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (BAXJECT II HIBAXJECT II HI-FLOW TÆKI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 250 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraður manna storkubáttur VIII framleiddur með raðbrigðærfðatækni)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 250 a.e. rurioctocog alfa pegól, 125 a.e./ml eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannitól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan, pólýsorbit 80

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni, 1 hettuglas með 2 ml af leysi, 1 BAXJECT II Hi-Flow tæki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Lokadagsetning 3 mánaða geymslutímans við stofuhita:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1247/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ADYNOVI 250

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR STUNGULYFSSTOFNINN (BAXJECT II HI-FLOW TÆKI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ADYNOVI 250 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn, lausn

rurioctocog alfa pegól
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

250 a.e.

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (BAXJECT II HIBAXJECT II HI-FLOW TÆKI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 500 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraður manna storkubáttur VIII framleiddur með raðbrigðærfðatækni)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 500 a.e. rurioctocog alfa pegól, 250 a.e./ml eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannitól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan, pólýsorbit 80

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni, 1 hettuglas með 2 ml af leysi, 1 BAXJECT II Hi-Flow tæki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Lokadagsetning 3 mánaða geymslutímans við stofuhita:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1247/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ADYNOVI 500

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR STUNGULYFSSTOFNINN (BAXJECT II HI-FLOW TÆKI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ADYNOVI 500 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn, lausn

rurioctocog alfa pegól
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

500 a.e.

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (BAXJECT II HIBAXJECT II HI-FLOW TÆKI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 1.000 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraður manna storkubáttur VIII framleiddur með raðbrigðærfðatækni)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 1.000 a.e. rurioctocog alfa pegól, 500 a.e./ml eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannitól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan, pólýsorbit 80

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni, 1 hettuglas með 2 ml af leysi, 1 BAXJECT II Hi-Flow tæki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Lokadagsetning 3 mánaða geymslutímans við stofuhita:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1247/009

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ADYNOVI 1000

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR STUNGULYFSSTOFNINN (BAXJECT II HI-FLOW TÆKI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ADYNOVI 1.000 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn, lausn

rurioctocog alfa pegól
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Eingöngu einnota.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1.000 a.e.

6. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR LEYSINN (BAXJECT II HI-FLOW TÆKI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir ADYNOVI
Vatn fyrir stungulyf
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (BAXJECT III KERFI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 250 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraður manna storkubáttur VIII framleiddur með raðbrigðærfðatækni)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 250 a.e. rurioctocog alfa pegól, 125 a.e./ml eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannitól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan, pólýsorbit 80

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni og 1 hettuglas með 2 ml af leysi samansett í BAXJECT III kerfi.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Lokadagsetning 3 mánaða geymslutímans við stofuhita:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1247/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ADYNOVI 250

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM MERKIMIÐI Á ÞYNNU (BAXJECT III KERFI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 250 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
rurioctocog alfa pegól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Baxalta Innovations GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.
Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.
Notið ekki ef umbúðir hafa verið opnaðar eða eru skemmdar.
Hettuglös með stungulyfsstofni og leysi samansett í BAXJECT III-kerfi.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
MERKIMIÐI Á SAMSETTRI EININGU (BAXJECT III KERFI)**

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 250

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Baxalta Innovations GmbH

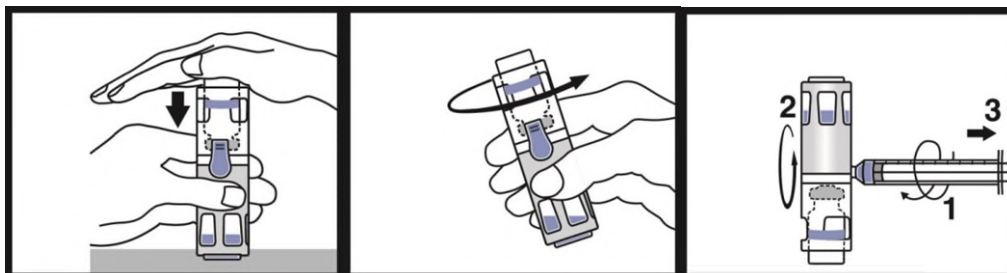
3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMÉR

Lot

5. ANNAD



LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR STUNGULYFSSTOFNINN (BAXJECT III KERFI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ADYNOVI 250

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (BAXJECT III KERFI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 500 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraður manna storkubáttur VIII framleiddur með raðbrigðærfðatækni)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 500 a.e. rurioctocog alfa pegól, 250 a.e./ml eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannitól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan, pólýsorbit 80

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni og 1 hettuglas með 2 ml af leysi samansett í BAXJECT III kerfi.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Lokadagsetning 3 mánaða geymslutímans við stofuhita:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1247/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ADYNOVI 500

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
MERKIMIÐI Á ÞYNNU (BAXJECT III KERFI)**

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 500 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
rurioctocog alfa pegól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Baxalta Innovations GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.
Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.
Notið ekki ef umbúðir hafa verið opnaðar eða eru skemmdar.
Hettuglös með stungulyfsstofni og leysi samansett í BAXJECT III-kerfi.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
MERKIMIÐI Á SAMSETTRI EININGU (BAXJECT III KERFI)**

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 500

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Baxalta Innovations GmbH

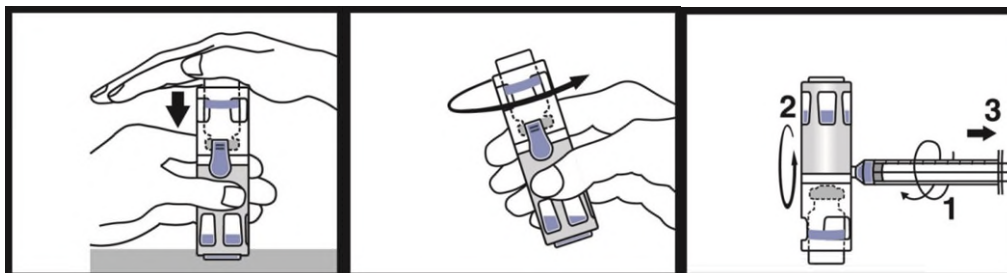
3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMÉR

Lot

5. ANNAD



LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR STUNGULYFSSTOFNINN (BAXJECT III KERFI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ADYNOVI 500

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (BAXJECT III KERFI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 1.000 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraður manna storkubáttur VIII framleiddur með raðbrigðærfðatækni)

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas: 1.000 a.e. rurioctocog alfa pegól, 500 a.e./ml eftir blöndun.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannitól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan, pólýsorbit 80

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

1 hettuglas með stungulyfsstofni og 1 hettuglas með 2 ml af leysi samansett í BAXJECT III kerfi.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

Lokadagsetning 3 mánaða geymslutímans við stofuhita:

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1247/010

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ADYNOVI 1000

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM MERKIMIÐI Á ÞYNNU (BAXJECT III KERFI)

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 1.000 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
rurioctocog alfa pegól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Baxalta Innovations GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Til notkunar í bláæð eftir blöndun.
Notið lausnina innan 3 klst. eftir blöndun.
Notið ekki ef umbúðir hafa verið opnaðar eða eru skemmdar.
Hettuglös með stungulyfsstofni og leysi samansett í BAXJECT III-kerfi.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
MERKIMIÐI Á SAMSETTRI EININGU (BAXJECT III KERFI)**

1. HEITI LYFS

ADYNOVI 1.000

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Baxalta Innovations GmbH

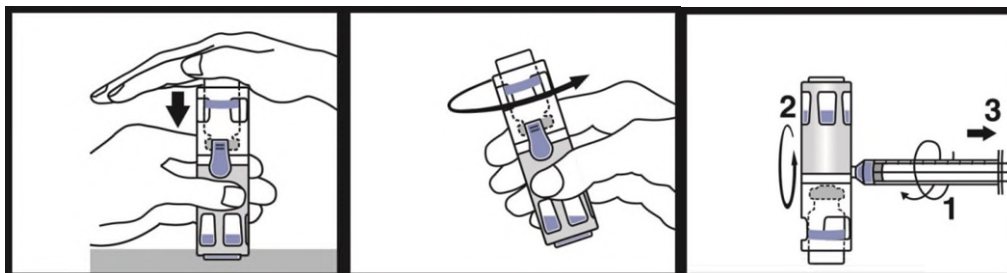
3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMÉR

Lot

5. ANNAD



LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR STUNGULYFSSTOFNINN (BAXJECT III KERFI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ADYNOVI 1.000

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI FYRIR LEYSINN (BAXJECT III KERFI)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir ADYNOVI
Vatn fyrir stungulyf
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

ADYNOVI 250 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
ADYNOVI 500 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
ADYNOVI 1.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
ADYNOVI 2.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
ADYNOVI 3.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraðurmannastorkubáttur VIII framleiddur með raðbrigðaerfðatækni)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um ADYNOVI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ADYNOVI
3. Hvernig nota á ADYNOVI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ADYNOVI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ADYNOVI og við hverju það er notað

ADYNOVI inniheldur virka efnið rurioctocog alfa pegól sem er pegýleraður manna storkubáttur VIII. Manna storkubætti VIII hefur verið breytt til að lengja verkun hans. Storkubáttur VIII er nauðsynlegur til að blóðið storkni og blæðingar stöðvist. Hjá sjúklingum með dreyrasýki A (meðfæddan skort á storkubætti VIII) vantar þennan þátt eða þá að hann starfar ekki eðlilega.

ADYNOVI er notað til að meðhöndla og fyrirbyggja blæðingar hjá sjúklingum frá 12 ára aldri með dreyrasýki A (arfgengur blæðingarsjúkdómur sem orsakast af skorti á storkubætti VIII).

2. Áður en byrjað er að nota ADYNOVI

Ekki má nota ADYNOVI

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rurioctocog alfa pególi, octocog alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með ofnæmi fyrir prótínum úr músum eða hömstrum

Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækinn þinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Mikilvægt er að skrá niður lotunúmer ADYNOVI pakkningarinnar sem þú færð. Í hvert sinn sem þú færð nýja pakkningu af ADYNOVI, skaltu því skrá niður dagsetningu og lotunúmer (sem kemur fram á pakkningunni á eftir Lot) og geyma upplýsingarnar á öruggum stað.

Leitið ráða hjá læknum áður en ADYNOVI er notað.

Áhætta er fyrir hendi að þú fáið bráðaofnæmi (alvarleg, skyndileg ofnæmisviðbrögð) með ADYNOVI en það er mjög sjaldgæft. Þú verður að vera meðvitað/meðvitaður um snemmbúin ofnæmiseinkenni eins og útbrot, ofsakláða, kláðabletti, útbreiddan kláða, bólgnaðar varir og tungu, öndunarörðugleika, önghljóð, þyngsl fyrir brjósti, almenna vanlíðan og sundl. Þetta geta verið fyrstu einkenni ofnæmisloss en önnur einkenni þess geta verið mikið sundl, meðvitundarleysi og miklir öndunarörðugleikar.

Ef vart verður við einhver þessara einkenna skal samstundis hætta inndælingu og hafa samband við læknum. Alvarleg einkenni eins og öndunarörðugleikar og (næstum) yfirlið þarfnast tafarlausrar bráðameðferðar.

Ef þú þjáist af hjartasjúkdómi skaltu láta læknum vita, þar sem aukin hætta er á fylgikvillum tengdum blóðstorknun.

Sjúklingar sem mynda mótefni gegn storkupætti VIII

Myndun hemla (mótefna) er þekktur fylgikvilli sem getur komið fram við meðferð með öllum lyfjum sem innihalda storkupátt VIII. Þessi mótefni, sérstaklega í miklu magni, verða til þess að meðferðin verkar ekki nægilega vel og fylgst verður náið með þér eða barninu þínu með tilliti til myndunar þessara mótefna. Ef ekki hefur náðst stjórn á blæðingum hjá þér eða barninu með ADYNOVI, skaltu tafarlaust láta læknum vita.

Fylgikvillar tengdir notkun holleggs

Ef þörf er á miðlægum bláæðalegg (CVAD) skal íhuga hættu á fylgikvillum honum tengdum, þ.m.t. staðbundnum sýkingum, bakteríusýkingu í blóði og segamyndun á íkomustað.

Börn og unglingar

ADYNOVI má aðeins nota hjá unglingum og fullorðnum (12 ára og eldri). Varnaðarorðin og varúðarreglurnar sem talin eru upp eiga einnig við um unglinga.

Notkun annarra lyfja samhliða ADYNOVI

Látið læknum vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Dreyrasýki A kemur mjög sjaldan fram hjá konum. Af þeim sökum liggur engin reynsla fyrir um notkun ADYNOVI við meðgöngu og brjóstagjöf.

Akstur og notkun véla

ADYNOVI hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

ADYNOVI inniheldur natríum

ADYNOVI inniheldur allt að 12,42 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 0,62% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna. Þú

gætir þurft fleiri en eitt hettuglas, það fer eftir líkamsþyngd og skammti ADYNOVI. Þetta þarf að hafa í huga ef þú ert á saltskertu mataræði.

3. Hvernig nota á ADYNOVI

Meðferð með ADYNOVI skal hafin af og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðhöndlun sjúklinga með dreyrasyki A.

Læknirinn mun reikna út skammtinn af ADYNOVI samkvæmt ástandi þínu og líkamsþyngd og því hvort verið er að nota það til varnar gegn blæðingum eða gegn þeim. Tíðni lyfjagjafa ræðst af því hve vel ADYNOVI verkar hjá þér. Yfirleitt þarf að nota uppbótarmeðferð með ADYNOVI alla ævi.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Til að koma í veg fyrir blæðingar

Venjulegur skammtur af ADYNOVI er 40 til 50 a.e. á hvert kíló líkamsþyngdar, gefinn 2 sinnum í viku.

Meðferð við blæðingu

Skammturinn af ADYNOVI er reiknaður út samkvæmt líkamsþyngd þinni og því hvaða gildi storkupáttar VIII á að ná. Kjörgildi af storkupætti VIII ræðst af því hve alvarleg blæðingin er og staðsetningu hennar.

Ef þér finnst þú ekki fá fulla verkun af ADYNOVI skaltu hafa samband við lækinn.

Læknirinn gerir viðeigandi próf á rannsóknarstofu til að ganga úr skugga um að náðst hafi fullnægjandi gildi storkupáttar VIII. Þetta er sérstaklega mikilvægt ef þú átt að gangast undir stóra skurðaðgerð.

Notkun handa börnum og unglingum

ADYNOVI má aðeins nota hjá unglingum og fullorðnum (12 ára og eldri). Skammturinn hjá unglingum er einnig reiknaður út samkvæmt líkamsþyngd og er sá sami og hjá fullorðnum.

Hvernig ADYNOVI er gefið

ADYNOVI er yfirleitt gefið í æð (bláæð) af læknum eða hjúkrunarfræðingi. Þú eða einhver annar gæti einnig sprautað ADYNOVI, en aðeins eftir að hafa fengið viðeigandi þjálfun. Nákvæmar leiðbeiningar fyrir þá sem gefa sér lyfið sjálfir fylgja í lok þessa fylgiseðils.

Ef notaður er stærri skammtur af ADYNOVI en mælt er fyrir um

Notið ADYNOVI alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum. Ef þú sprautar inn meira af ADYNOVI en mælt er fyrir um skaltu hafa samband við lækinn eins fljótt og auðið er.

Ef gleymist að nota ADYNOVI

Ekki dæla inn tvöföldum skammti til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Haltu áfram með næstu inndælingu samkvæmt áætlun og haltu áfram eins og læknirinn hefur mælt fyrir um.

Ef hætt er að nota ADYNOVI

Ekki má hætta að nota ADYNOVI án samráðs við lækinn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef **skyndileg, alvarleg ofnæmisviðbrögð** (bráðafnæmi) koma fram verður **strax að hætta inndælingu**. Þú verður **að hafa strax samband við lækinn** ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtöldum byrjunareinkennum ofnæmisviðbragða:

- útbrotum, ofsakláða, kláðablettum, útbreiddum kláða,
- þrota í vörum og tungu,
- öndunarörðugleikum, öngljóðum, þyngslum fyrir brjósti,
- almennri vanlíðan,
- sundli og minnkaðri meðvitund.

Alvarleg einkenni, þ.m.t. öndunarörðugleikar og (nær) yfirlið, þarfnast tafarlausrar bráðameðferðar.

Hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með storkupætti VIII (fleiri en 150 meðferðardaga) gætu mótefni (sjá kafla 2) myndast í sjaldgæfum tilvikum (hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum). Ef þetta gerist gæti lyfið hætta að verka sem skyldi og þú fengið viðvarandi blæðingar. Í slíkum tilfellum skal strax hafa samband við lækinn.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Höfuðverkur

Algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Ógleði

Niðurgangur

Útbrot

Sundl

Ofsakláði

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Húðroði, ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)

Hemlar gegn storkupætti VIII (fyrir sjúklinga sem hafa fengið fyrri meðferð með storkupætti VIII (meira en 150 daga meðferð))

Fjölgun á sumum gerðum hvítra blóðkorna

Viðbrögð við innrennsli

Roði í auga

Lyfjaviðbrögð í húð

Aukaverkanir með tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Hugsanlega lífshættuleg viðbrögð (bráðafnæmi)

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum

Talið er að tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum séu þau sömu og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ADYNOVI

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Á endingartíma hettuglassins má geyma það við stofuhita (allt að 30°C) í eitt 3 mánaða tímabil. Ef þetta er gert fynnist lyfið í lok þessa 3 mánaða tímabils eða við fyrningardagsetninguna sem kemur fram á hettuglasinu, hvort sem gerist fyrr. Skrifa á lokadagsetningu 3 mánaða geymslutímabilsins við stofuhita á ytri öskjuna. Ekki á setja lyfið aftur í kæli eftir geymslu við stofuhita. Geymið ekki tilbúna lausn í kælikáp.

Notið lyfið innan 3 klukkustunda frá því að stungulyfsstofninn hefur verið leystur upp.

Lyfið er eingöngu einnota. Fargið afgangslaun á viðeigandi hátt.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ADYNOVI inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ruriococog alfa pegól (pegýleraður manna storkupáttur VIII framleiddur með raðbrigðærfdækní). Hvert hettuglas með stungulyfsstofni inniheldur 250, 500, 1.000, 2.000 eða 3.000 a.e.af ruriococog alfa pególi.
- Hettuglas með leysi inniheldur 5 ml af vatni fyrir stungulyf.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan og pólýsorbát 80. Sjá kafla 2 „ADYNOVI inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti ADYNOVI og pakkningastærðir

ADYNOVI er afhent sem stungulyfsstofn og leysir, lausn (stungulyfsstofn, lausn). Stofninn er hvítt til beinhvítt duft sem molnar. Leysirinn er tær, litlaus vökví. Eftir blöndun er lausnin tær, litlaus og laus við aðskotaagnir.

Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas með stungulyfsstofni, eitt hettuglas með leysi og tæki til blöndunar (BAXJECT II Hi-Flow).

Markaðsleyfishafi

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

România

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

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970

Slovenija

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

medinfoEMEA@takeda.com

medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 (2) 20 602 600

medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy

Puh/Tel: 0800 774 051

medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd

Τηλ: +357 22866000

admin@protoncy.com

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Leiðbeiningar fyrir blöndun og lyfjagjöf

Notið eingöngu leysinn og blöndunarbúnaðinn sem fylgir með í hverri ADYNOVI-pökkningu. Stungulyfsstofninum má ekki blanda saman við önnur lyf eða leysa, eða nota með öðrum blöndunarbúnaði.

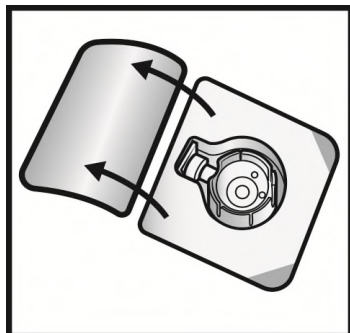
Eindregið er mælt með því að í hvert skipti sem sjúklingi er gefið ADYNOVI sé nafn og lotunúmer lyfsins skráð. Á hettuglösunum með stungulyfsstofni eru merkimiðar sem hægt er að fletta af.

Leiðbeiningar um blöndun

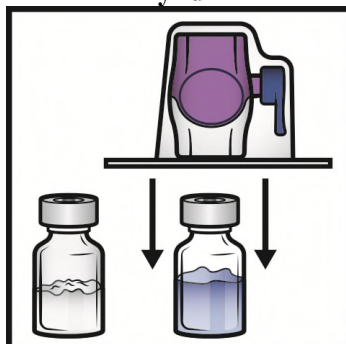
- Notið ekki eftir fyrningardagsetningu sem er á miðunum og öskjunni.
 - Má ekki nota ef merki eru um skemmdir á BAXJECT II Hi-Flow –tækinu, sæfða tálmaferfinu eða umbúðum.
1. Viðhafið smitgát (hrein vinnubrögð) við blöndun lyfsins og vinnið á sléttu yfirborði.
 2. Látið hettuglösinn með stungulyfsstofninum og leysinum ná stofuhita (á milli 15°C og 25°C) fyrir notkun.
 3. Takið plastlokin af hettuglösunum með stungulyfsstofninum og leysinum.
 4. Hreinsið gúmmítappa hettuglassins með sprittklút og látið þorna fyrir notkun.
 5. Opnið umbúðirnar með BAXJECT II Hi-Flow -tækinu með því að draga lokið af án þess að snerta innri hlutann (mynd A). Takið tækið ekki úr umbúðunum.
 6. Snúið umbúðunum við. Þrýstið beint niður til að glæri plastoddurinn fari alveg í gegnum gúmmítappann á hettuglasinu með leysinum (mynd B).
 7. Takið í brúnir umbúðanna og dragið umbúðirnar af BAXJECT II Hi-Flow tækinu (mynd C). Ekki fjarlægja bláu hettuna af BAXJECT II Hi-Flow tækinu. Snertið ekki fjólubláa plastoddinn.

8. Snúðið kerfinu við þannig að hettuglasið með leysinum er ofan á. Setjið fjólubláa plastoddinn snöggð alla leið inn í tappann á hettuglasinu með stungulyfsstofninum með því að þrýsta beint niður (mynd D). Leysirinn er dreginn inn í hettuglasið með stungulyfsstofninum vegna lofttæmis.
9. Snúðið varlega þar til stofninn er algjörlega uppleystur. Má ekki geyma í kæli eftir blöndun.

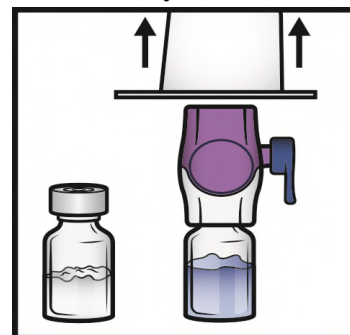
Mynd A



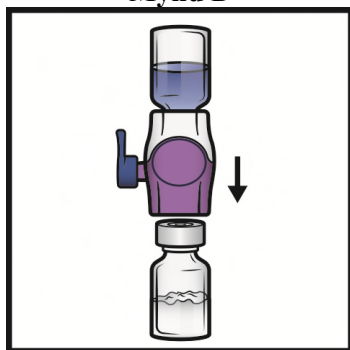
Mynd B



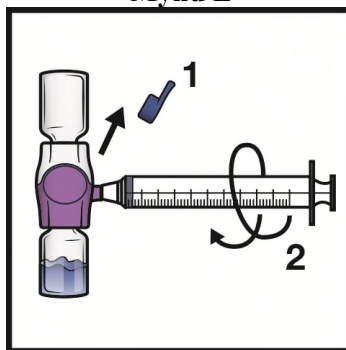
Mynd C



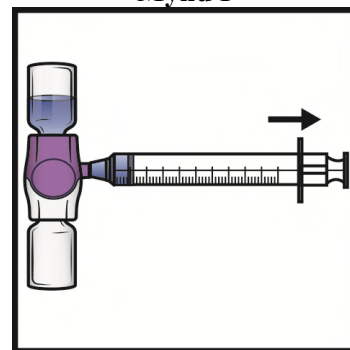
Mynd D



Mynd E



Mynd F



Leiðbeiningar um inndælingu

Mikilvæg athugasemd:

- Skoðið tilbúna lausn fyrir lyfjagjöf með tilliti til litabreytinga og agna (lausnin á að vera tær, litlaus og laus við agnir). Ekki má nota ADYNOVI ef lausnin er ekki alveg tær eða ekki algerlega uppleyst.
1. Fjarlægjið bláu hettuna af BAXJECT II Hi-Flow tækinu (mynd E). **Ekki draga loft inn í sprautuna.** Tengið sprautuna við BAXJECT II Hi-Flow tækið. Mælt er með því að nota sprautu með Luer-læsingu.
 2. Snúðið kerfinu við (hettuglasið með stungulyfsstofninum á að vera ofan á). Dragið lyfjablönduna upp í sprautuna með því að draga stimpilinn rólega út (mynd F).
 3. Aftengið sprautuna; setjið viðeigandi nál á hana og dælið lyfinu í bláæð. Ef sjúklingur á að fá meira en eitt hettuglas af ADYNOVI má draga innihaldið úr mörgum hettuglösum upp í sömu sprautu.
Nota þarf nýtt BAXJECT II Hi-Flow tæki til að blanda hvert hettuglas með ADYNOVI við leysinn.
 4. Gefið lyfið á allt að 5 mínútum (hámarks innrennslishraði 10 ml á mínútu).
 5. Fargið afgangslausn á viðeigandi hátt.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Meðferð eftir þörfum

Í eftirfarandi blæðingartilfellum skal virkni storkupáttar VIII ekki vera minni en uppgefin virknigildi í plasma (% af eðlilegu gildi eða a.e./dl) á viðeigandi tímabili. Eftirfarandi töflu má nota til leiðbeininga varðandi skömmtnun í blæðingartilfellum og við skurðaðgerðir.

Tafla 1: Leiðbeiningar um skömmtnun við blæðingar og skurðaðgerðir

Stig blæðingar/tegund skurðaðgerðar	Nauðsynlegt gildi storkupáttar VIII (% eða a.e./dl)	Skammtatíðni (klst.)/meðferðarlengd (sólarhringar)
Blæðing Snemmkomnar liðblæðingar, blæðingar í vöðva eða munnholi.	20 – 40	Endurtakið inndælingar á 12 til 24 klst. fresti. Að minnsta kosti í 1 sólarhring þar til sársauki vegna blæðinga minnkar eða bata er náð.
Umfangsmeyri liðblæðingar, blæðingar í vöðva eða margúll	30 – 60	Endurtakið inndælingar á 12 til 24 klst. fresti í 3 - 4 sólarhringa eða lengur þar til sársauki minnkar og skert færni er gengin til baka.
Lífshættulegar blæðingar.	60 – 100	Endurtakið inndælingar á 8 til 24 klst. fresti þar til hættan er liðin hjá.
Skurðaðgerð <i>Minniháttar</i> Þar með talinn tanndráttur.	30 – 60	Á 24 klst. Fresti í að minnsta kosti 1 sólarhring, þar til bata er náð.
<i>Meiriháttar</i>	80 – 100 (fyrir og eftir aðgerð)	Endurtakið inndælingu á 8 til 24 klst. fresti þar til sár er hæfilega gróð, haldið svo áfram meðferð í að minnsta kosti 7 sólarhringa til viðbótar svo virkni storkupáttar VIII haldist í 30% til 60% (a.e./dl).

Fyrirbyggjandi meðferð

Þegar um langtíma fyrirbyggjandi meðferð er að ræða er ráðlagður skammtur af ADYNOVI 40 til 50 a.e. á hvert kg líkamsþyngdar tvisvar í viku með 3 til 4 daga millibili. Íhuga má breytingar á skömmtnun og skömmtnunarbili á grundvelli FVIII stiga sem náðst hafa og einstaklingsbundinnar blæðingartilhneigingar.

Börn

Skammtastærðir hjá börnum (12 til 18 ára) eru eins og hjá fullorðnum þegar um meðferð eftir þörfum er að ræða. Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á aldrinum 12 ára t.o.m. 17 ára er eins og hjá fullorðnum sjúklingum. Ekki liggja fyrir upplýsingar um langtímaöryggi ADYNOVI hjá börnum yngri en 12 ára. Íhuga má breytingar á skömmtnun og skömmtnunarbili á grundvelli FVIII stiga sem náðst hafa og einstaklingsbundinnar blæðingartilhneigingar.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

ADYNOVI 250 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
ADYNOVI 500 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
ADYNOVI 1.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
ADYNOVI 2.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
ADYNOVI 3.000 a.e. / 5 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraðurmannastorkubáttur VIII framleiddur með raðbrigðaerfðatækni)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um ADYNOVI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ADYNOVI
3. Hvernig nota á ADYNOVI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ADYNOVI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ADYNOVI og við hverju það er notað

ADYNOVI inniheldur virka efnið rurioctocog alfa pegól sem er pegýleraður manna storkubáttur VIII. Manna storkubætti VIII hefur verið breytt til að lengja verkun hans. Storkubáttur VIII er nauðsynlegur til að blóðið storkni og blæðingar stöðvist. Hjá sjúklingum með dreyrasýki A (meðfæddan skort á storkubætti VIII) vantar þennan þátt eða þá að hann starfar ekki eðlilega.

ADYNOVI er notað til að meðhöndla og fyrirbyggja blæðingar hjá sjúklingum frá 12 ára aldri með dreyrasýki A (arfgengur blæðingarsjúkdómur sem orsakast af skorti á storkubætti VIII).

2. Áður en byrjað er að nota ADYNOVI

Ekki má nota ADYNOVI

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rurioctocog alfa pególi, octocog alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með ofnæmi fyrir prótínum úr músum eða hömstrum

Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækinn þinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Mikilvægt er að skrá niður lotunúmer ADYNOVI pakkningarinnar sem þú færð. Í hvert sinn sem þú færð nýja pakkningu af ADYNOVI, skaltu því skrá niður dagsetningu og lotunúmer (sem kemur fram á pakkningunni á eftir Lot) og geyma upplýsingarnar á öruggum stað.

Leitið ráða hjá læknum áður en ADYNOVI er notað.

Áhætta er fyrir hendi að þú fái bráðaofnæmi (alvarleg, skyndileg ofnæmisviðbrögð) með ADYNOVI en það er mjög sjaldgæft. Þú verður að vera meðvitaður/meðvitað um snemmbúin ofnæmiseinkenni eins og útbrot, ofsakláða, kláðabletti, útbreiddan kláða, bólgur varir og tungu, öndunarörðugleika, önghljóð, þyngsl fyrir brjósti, almenna vanlíðan og sundl. Þetta geta verið fyrstu einkenni ofnæmisloss en önnur einkenni þess geta verið mikið sundl, meðvitundarleysi og miklir öndunarörðugleikar.

Ef vart verður við einhver þessara einkenna skal samstundis hætta inndælingu og hafa samband við læknum. Alvarleg einkenni eins og öndunarörðugleikar og (næstum) yfirlið þarfnast tafarlausrar bráðameðferðar.

Ef þú þjáist af hjartasjúkdómi skaltu láta læknum vita, þar sem aukin hætta er á fylgikvillum tengdum blóðstorknun.

Sjúklingar sem mynda mótefni gegn storkupætti VIII

Myndun hemla (mótefna) er þekktur fylgikvilli sem getur komið fram við meðferð með öllum lyfjum sem innihalda storkupátt VIII. Þessi mótefni, sérstaklega í miklu magni, verða til þess að meðferðin verkar ekki nægilega vel og fylgst verður náið með þér eða barninu þínu með tilliti til myndunar þessara mótefna. Ef ekki hefur náðst stjórn á blæðingum hjá þér eða barninu með ADYNOVI, skaltu tafarlaust láta læknum vita.

Fylgikvillar tengdir notkun holleggs

Ef þörf er á miðlægum bláæðalegg (CVAD) skal íhuga hættu á fylgikvillum honum tengdum, þ.m.t. staðbundnum sýkingum, bakteríusýkingu í blóði og segamyndun á íkomustað.

Börn og unglingar

ADYNOVI má aðeins nota hjá unglingum og fullorðnum (12 ára og eldri). Varnaðarorðin og varúðarreglurnar sem talin eru upp eiga einnig við um unglinga.

Notkun annarra lyfja samhliða ADYNOVI

Látið læknum vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Dreyrasýki A kemur mjög sjaldan fram hjá konum. Af þeim sökum liggur engin reynsla fyrir um notkun ADYNOVI við meðgöngu og brjóstagjöf.

Akstur og notkun véla

ADYNOVI hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

ADYNOVI inniheldur natríum

ADYNOVI inniheldur allt að 12,42 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 0,62% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna. Þú

gætir þurft fleiri en eitt hettuglas, það fer eftir líkamsþyngd og skammti ADYNOVI. Þetta þarf að hafa í huga ef þú ert á saltskertu mataræði.

3. Hvernig nota á ADYNOVI

Meðferð með ADYNOVI skal hafin af og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðhöndlun sjúklinga með dreyrasyki A.

Læknirinn mun reikna út skammtinn af ADYNOVI samkvæmt ástandi þínu og líkamsþyngd og því hvort verið er að nota það til varnar gegn blæðingum eða gegn þeim. Tíðni lyfjagjafa ræðst af því hve vel ADYNOVI verkar hjá þér. Yfirleitt þarf að nota uppbótarmeðferð með ADYNOVI alla ævi.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Til að koma í veg fyrir blæðingar

Venjulegur skammtur af ADYNOVI er 40 til 50 a.e. á hvert kíló líkamsþyngdar, gefinn 2 sinnum í viku.

Meðferð við blæðingu

Skammturinn af ADYNOVI er reiknaður út samkvæmt líkamsþyngd þinni og því hvaða gildi storkupáttar VIII á að ná. Kjörgildi af storkupætti VIII ræðst af því hve alvarleg blæðingin er og staðsetningu hennar.

Ef þér finnst þú ekki fá fulla verkun af ADYNOVI skaltu hafa samband við lækinn.

Læknirinn gerir viðeigandi próf á rannsóknarstofu til að ganga úr skugga um að náðst hafi fullnægjandi gildi storkupáttar VIII. Þetta er sérstaklega mikilvægt ef þú átt að gangast undir stóra skurðaðgerð.

Notkun handa börnum og unglingum

ADYNOVI má aðeins nota hjá unglingum og fullorðnum (12 ára og eldri). Skammturinn hjá unglingum er einnig reiknaður út samkvæmt líkamsþyngd og er sá sami og hjá fullorðnum.

Hvernig ADYNOVI er gefið

ADYNOVI er yfirleitt gefið í æð (bláæð) af læknum eða hjúkrunarfræðingi. Þú eða einhver annar gæti einnig sprautað ADYNOVI, en aðeins eftir að hafa fengið viðeigandi þjálfun. Nákvæmar leiðbeiningar fyrir þá sem gefa sér lyfið sjálfir fylgja í lok þessa fylgiseðils.

Ef notaður er stærri skammtur af ADYNOVI en mælt er fyrir um

Notið ADYNOVI alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum. Ef þú sprautar inn meira af ADYNOVI en mælt er fyrir um skaltu hafa samband við lækinn eins fljótt og auðið er.

Ef gleymist að nota ADYNOVI

Ekki dæla inn tvöföldum skammti til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Haltu áfram með næstu inndælingu samkvæmt áætlun og haltu áfram eins og læknirinn hefur mælt fyrir um.

Ef hætt er að nota ADYNOVI

Ekki má hætta að nota ADYNOVI án samráðs við lækinn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef **skyndileg, alvarleg ofnæmisviðbrögð** (bráðafnæmi) koma fram verður **strax að hætta inndælingu**. Þú verður **að hafa strax samband við lækinn** ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtöldum byrjunareinkennum ofnæmisviðbragða:

- útbrotum, ofsakláða, kláðablettum, útbreiddum kláða,
- þrota í vörum og tungu,
- öndunarörðugleikum, öngljóðum, þyngslum fyrir brjósti,
- almennri vanlíðan,
- sundli og minnkaðri meðvitund.

Alvarleg einkenni, þ.m.t. öndunarörðugleikar og (nær) yfirlið, þarfnast tafarlausrar bráðameðferðar.

Hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með storkupætti VIII (fleiri en 150 meðferðardaga) gætu mótefni (sjá kafla 2) myndast í sjaldgæfum tilvikum (hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum). Ef þetta gerist gæti lyfið hætta að verka sem skyldi og þú fengið viðvarandi blæðingar. Í slíkum tilfellum skal strax hafa samband við lækinn.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Höfuðverkur

Algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Ógleði
Niðurgangur
Útbrot
Sundl
Ofsakláði

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
Húðroði, ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
Hemlar gegn storkupætti VIII (fyrir sjúklinga sem hafa fengið fyrri meðferð með storkupætti VIII (meira en 150 daga meðferð))
Fjölgun á sumum gerðum hvítra blóðkorna
Viðbrögð við innrennsli
Roði í auga
Lyfjaviðbrögð í húð

Aukaverkanir með tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Hugsanlega lífshættuleg viðbrögð (bráðafnæmi)

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum

Talið er að tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum séu þau sömu og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt **fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ADYNOVI

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið þynnupakkninguna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Á endingartíma hettuglassins má geyma það við stofuhita (allt að 30°C) í eitt 3 mánaða tímabil. Ef þetta er gert fynnist lyfið í lok þessa 3 mánaða tímabils eða við fyrningardagsetninguna sem kemur fram á hettuglasinu, hvort sem gerist fyrr. Skrifa á lokadagsetningu 3 mánaða geymslutímabilsins við stofuhita á ytri öskjuna. Ekki má setja lyfið aftur í kæli eftir geymslu við stofuhita. Geymið ekki tilbúna lausn í kælikáp.

Notið lyfið innan 3 klukkustunda frá því að stungulyfsstofninn hefur verið leystur upp.

Lyfið er eingöngu einnota. Fargið afgangslausn á viðeigandi hátt.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ADYNOVI inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ruriotocog alfa pegól (pegýleraður manna storkupáttur VIII framleiddur með raðbrigðærfdækní). Hvert hettuglas með stungulyfsstofni inniheldur 250, 500, 1.000, 2.000 eða 3.000 a.e. af ruriotocog alfa pególi.
- Hettuglas með leysi inniheldur 5 ml af vatni fyrir stungulyf.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan og pólýsorbit 80. Sjá kafla 2 „ADYNOVI inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti ADYNOVI og pakkningastærðir

ADYNOVI er afhent sem stungulyfsstofn og leysir, lausn (stungulyfsstofn, lausn). Stofninn er hvítt til beinhvítt duft sem molnar. Leysirinn er tær, litlaus vökvi. Eftir blöndun er lausnin tær, litlaus og laus við aðskotaagnir.

Markaðsleyfishafi

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Leiðbeiningar fyrir blöndun og lyfjagjöf

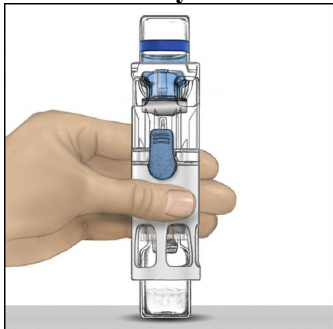
ADYNOVI má ekki blanda saman við önnur lyf eða leysa.

Mælt er með að í hvert skipti sem ADYNOVI er gefið að nafn sjúklings og lotunúmer lyfsins sé skráð. Á þynnupakkningum eru merkimiðar sem hægt er að fletta af.

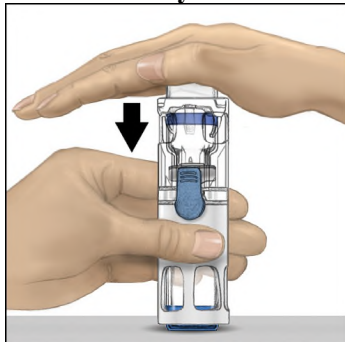
Leiðbeiningar um blöndun

- Notið ekki eftir fyrningardagsetningu sem er á miðunum og öskjunni.
 - Notið ekki ef lokið á þynnupakkningunni er ekki fullkomlega þétt
 - Geymið ekki tilbúna lausn í kælikáp.
1. Ef lyfið er enn geymt í kæli skal taka innsiglaða þynnupakkninguna (inniheldur hettuglös með stungulyfsstofni og leysi ásamt blöndunarkerfi) úr kæli og leyfa henni að ná stofuhita (á milli 15°C og 25°C).
 2. Þvoið hendurnar vandlega með sápu og heitu vatni.
 3. Opnið ADYNOVI-þynnuna með því að draga lokið af. Takið BAXJECT III -kerfið úr þynnupakkningunni.
 4. Setjið hettuglasið með stungulyfsstofninum á slétt yfirborð þannig að hettuglasið með leysinum sé ofan á (mynd 1). Hettuglasið með leysinum er með blárri rönd. Ekki fjarlægja bláu hettuna strax (kemur fram síðar í þessum leiðbeiningum).
 5. Haldið með annarri hendinni um hettuglasið með stungulyfsstofninum í BAXJECT III -kerfinu og þrýstið þéttingsfast ofan á hettuglasið með leysinum með hinni hendinni, þar til kerfið smellur saman og leysirinn flæðir niður í hettuglasið með stungulyfsstofninum (mynd 2). Hallið ekki kerfinu fyrir en allur leysirinn er runninn yfir í hitt hettuglasið.
 6. Gangið úr skugga um að allur leysirinn hafi runnið yfir í hitt hettuglasið. Snúið lausninni varlega þar til allt er uppleyst (mynd 3). Gangið úr skugga um að duftið sé leyst upp að fullu, annars er hætt á að ekki komist öll blandaða lausnin í gegnum síuna. Lyfið leysist hratt upp (yfirleitt á innan við 1 mínútu). Eftir blöndun á lausnin að vera tær, litlaus og laus við aðskotaagnir.

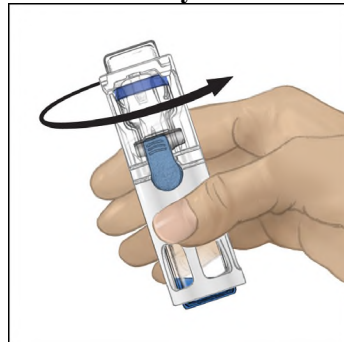
Mynd 1



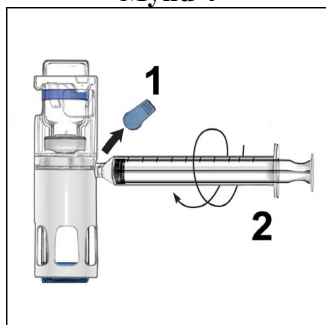
Mynd 2



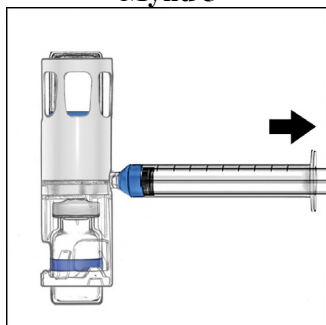
Mynd 3



Mynd 4



Mynd 5



Leiðbeiningar um inndælingu

Smitgát (hrein vinnubrögð) er nauðsynleg við lyfjagjöf.

Mikilvæg athugasemd:

- Skoðið tilbúna lausn fyrir lyfjagjöf með tilliti til litabreytinga og agna (lausnin á að vera tær, litlaus og laus við agnir). Notið ekki ef lausnin er ekki alveg tær eða ekki algerlega uppleyst.
1. Fjarlægið bláu hettuna af BAXJECT III (mynd 4). **Ekki draga loft inn í sprautuna.** Tengjið sprautuna við BAXJECT III. Mælt er með því að nota sprautu með Luer-læsingu.
 2. Snúið kerfinu við (hettuglasið með stungulyfsstofninum á að vera ofan á). Dragið lyfjablönduna upp í sprautuna með því að draga stimpilinn rólega út (mynd 5).
 3. Aftengið sprautuna; festið fiðrildisnál við sprautuna og dælið tilbúnu lausninni í bláæð. Lausnina skal gefa hægt, með hraða sem ræðst af líðan sjúklingsins, en ekki yfir 10 ml á mínútu. (Sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
 4. Fargið afgangslausn á viðeigandi hátt.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Meðferð eftir þörfum

Í eftirfarandi blæðingartilfellum skal virkni storkuþáttar VIII ekki vera minni en uppgefin virknigildi í plasma (% af eðlilegu gildi eða a.e./dl) á viðeigandi tímabili. Eftirfarandi töflu má nota til leiðbeininga varðandi skömmtun í blæðingartilfellum og við skurðaðgerðir.

Tafla 1: Leiðbeiningar um skömmtun við blæðingar og skurðaðgerðir

Stig blæðingar/tegund skurðaðgerðar	Nauðsynlegt gildi storkupáttar VIII (% eða a.e./dl)	Skammtatíðni (klst.)/meðferðarlengd (sólarhringar)
Blæðing Snemmkomnar liðblæðingar, blæðingar í vöðva eða munnholi.	20 – 40	Endurtakið inndælingar á 12 til 24 klst. fresti. Að minnsta kosti í 1 sólarhring þar til sársauki vegna blæðinga minnkar eða bata er náð.
Umfangsmeyri liðblæðingar, blæðingar í vöðva eða margúll	30 – 60	Endurtakið inndælingar á 12 til 24 klst. fresti í 3 - 4 sólarhringa eða lengur þar til sársauki minnkar og skert færni er gengin til baka.
Lífshættulegar blæðingar.	60 – 100	Endurtakið inndælingar á 8 til 24 klst. fresti þar til hættan er liðin hjá.
Skurðaðgerð <i>Minniháttar</i> Þar með talinn tanndráttur.	30 – 60	Á 24 klst. Fresti í að minnsta kosti 1 sólarhring, þar til bata er náð.
<i>Meiriháttar</i>	80 – 100 (fyrir og eftir aðgerð)	Endurtakið inndælingu á 8 til 24 klst. fresti þar til sár er hæfilega gróið, haldið svo áfram meðferð í að minnsta kosti 7 sólarhringa til viðbótar svo virkni storkupáttar VIII haldist í 30% til 60% (a.e./dl).

Fyrirbyggjandi meðferð

Þegar um langtíma fyrirbyggjandi meðferð er að ræða er ráðlagður skammtur af ADYNOVI 40 til 50 a.e. á hvert kg líkamspýngdar tvisvar í viku með 3 til 4 daga millibili. Íhuga má breytingar á skömmtum og skömmtunarbili á grundvelli FVIII stiga sem náðst hafa og einstaklingsbundinnar blæðingartilhneigingar.

Börn

Skammtastærðir hjá börnum (12 til 18 ára) eru eins og hjá fullorðnum þegar um meðferð eftir þörfum er að ræða. Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á aldrinum 12 ára t.o.m. 17 ára er eins og hjá fullorðnum sjúklingum. Ekki liggja fyrir upplýsingar um langtímaöryggi ADYNOVI hjá börnum yngri en 12 ára. Íhuga má breytingar á skömmtum og skömmtunarbili á grundvelli FVIII stiga sem náðst hafa og einstaklingsbundinnar blæðingartilhneigingar.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

ADYNOVI 250 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
ADYNOVI 500 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
ADYNOVI 1.000 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraður manna storkupáttur VIII framleiddur með raðbrigðærfdækní)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um ADYNOVI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ADYNOVI
3. Hvernig nota á ADYNOVI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ADYNOVI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ADYNOVI og við hverju það er notað

ADYNOVI inniheldur virka efnið rurioctocog alfa pegól sem er pegýleraður manna storkupáttur VIII. Manna storkupætti VIII hefur verið breytt til að lengja verkun hans. Storkupáttur VIII er nauðsynlegur til að blóðið storkni og blæðingar stöðvist. Hjá sjúklingum með dreyrasýki A (meðfæddan skort á storkupætti VIII) vantar þennan þátt eða þá að hann starfar ekki eðlilega.

ADYNOVI er notað til að meðhöndla og fyrirbyggja blæðingar hjá sjúklingum frá 12 ára aldri með dreyrasýki A (arfgengur blæðingarsjúkdómur sem orsakast af skorti á storkupætti VIII).

2. Áður en byrjað er að nota ADYNOVI

Ekki má nota ADYNOVI

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rurioctocog alfa pególi, octocog alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með ofnæmi fyrir prótínum úr músum eða hömstrum

Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækinn þinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Mikilvægt er að skrá niður lotunúmer ADYNOVI pakkningarinnar sem þú færð. Í hvert sinn sem þú færð nýja pakkningu af ADYNOVI, skaltu því skrá niður dagsetningu og lotunúmer (sem kemur fram á pakkningunni á eftir Lot) og geyma upplýsingarnar á öruggum stað.

Leitið ráða hjá læknum áður en ADYNOVI er notað.

Áhætta er fyrir hendi að þú fái bráðaofnæmi (alvarleg, skyndileg ofnæmisviðbrögð) með ADYNOVI en það er mjög sjaldgæft. Þú verður að vera meðvitað/meðvitaður um snemmbúin ofnæmiseinkenni eins og útbrot, ofsakláða, kláðabletti, útbreiddan kláða, bólgnað varir og tungu, öndunarörðugleika, önghljóð, þyngsl fyrir brjósti, almenna vanlíðan og sundl. Þetta geta verið fyrstu einkenni ofnæmisloss en önnur einkenni þess geta verið mikið sundl, meðvitundarleysi og miklir öndunarörðugleikar.

Ef vart verður við einhver þessara einkenna skal samstundis hætta inndælingu og hafa samband við læknum. Alvarleg einkenni eins og öndunarörðugleikar og (næstum) yfirlið þarfnast tafarlausrar bráðameðferðar.

Ef þú þjáist af hjartasjúkdómi skaltu láta læknum vita, þar sem aukin hætta er á fylgikvillum tengdum blóðstorknun.

Sjúklingar sem mynda mótefni gegn storkupætti VIII

Myndun hemla (mótefna) er þekktur fylgikvilli sem getur komið fram við meðferð með öllum lyfjum sem innihalda storkupátt VIII. Þessi mótefni, sérstaklega í miklu magni, verða til þess að meðferðin verkar ekki nægilega vel og fylgst verður náið með þér eða barninu þínu með tilliti til myndunar þessara mótefna. Ef ekki hefur náðst stjórn á blæðingum hjá þér eða barninu með ADYNOVI, skaltu tafarlaust láta læknum vita.

Fylgikvillar tengdir notkun holleggs

Ef þörf er á miðlægum bláæðalegg (CVAD) skal íhuga hættu á fylgikvillum honum tengdum, þ.m.t. staðbundnum sýkingum, bakteríusýkingu í blóði og segamyndun á íkomustað.

Börn og unglingar

ADYNOVI má aðeins nota hjá unglingum og fullorðnum (12 ára og eldri). Varnaðarorðin og varúðarreglurnar sem talin eru upp eiga einnig við um unglinga.

Notkun annarra lyfja samhliða ADYNOVI

Látið læknum vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Dreyrasýki A kemur mjög sjaldan fram hjá konum. Af þeim sökum liggur engin reynsla fyrir um notkun ADYNOVI við meðgöngu og brjóstagjöf.

Akstur og notkun véla

ADYNOVI hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

ADYNOVI inniheldur natríum

ADYNOVI inniheldur allt að 12,42 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 0,62% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna. Þú

gætir þurft fleiri en eitt hettuglas, það fer eftir líkamsþyngd og skammti ADYNOVI. Þetta þarf að hafa í huga ef þú ert á saltskertu mataræði.

3. Hvernig nota á ADYNOVI

Meðferð með ADYNOVI skal hafin af og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðhöndlun sjúklinga með dreyrasyki A.

Læknirinn mun reikna út skammtinn af ADYNOVI samkvæmt ástandi þínu og líkamsþyngd og því hvort verið er að nota það til varnar gegn blæðingum eða gegn þeim. Tíðni lyfjagjafa ræðst af því hve vel ADYNOVI verkar hjá þér. Yfirleitt þarf að nota uppbótarmeðferð með ADYNOVI alla ævi.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Til að koma í veg fyrir blæðingar

Venjulegur skammtur af ADYNOVI er 40 til 50 a.e. á hvert kíló líkamsþyngdar, gefinn 2 sinnum í viku.

Meðferð við blæðingu

Skammturinn af ADYNOVI er reiknaður út samkvæmt líkamsþyngd þinni og því hvaða gildi storkupáttar VIII á að ná. Kjörgildi af storkupætti VIII ræðst af því hve alvarleg blæðingin er og staðsetningu hennar.

Ef þér finnst þú ekki fá fulla verkun af ADYNOVI skaltu hafa samband við lækinn.

Læknirinn gerir viðeigandi próf á rannsóknarstofu til að ganga úr skugga um að náðst hafi fullnægjandi gildi storkupáttar VIII. Þetta er sérstaklega mikilvægt ef þú átt að gangast undir stóra skurðaðgerð.

Notkun handa börnum og unglingum

ADYNOVI má aðeins nota hjá unglingum og fullorðnum (12 ára og eldri). Skammturinn hjá unglingum er einnig reiknaður út samkvæmt líkamsþyngd og er sá sami og hjá fullorðnum.

Hvernig ADYNOVI er gefið

ADYNOVI er yfirleitt gefið í æð (bláæð) af læknum eða hjúkrunarfræðingi. Þú eða einhver annar gæti einnig sprautað ADYNOVI, en aðeins eftir að hafa fengið viðeigandi þjálfun. Nákvæmar leiðbeiningar fyrir þá sem gefa sér lyfið sjálfir fylgja í lok þessa fylgiseðils.

Ef notaður er stærri skammtur af ADYNOVI en mælt er fyrir um

Notið ADYNOVI alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum. Ef þú sprautar inn meira af ADYNOVI en mælt er fyrir um skaltu hafa samband við lækinn eins fljótt og auðið er.

Ef gleymist að nota ADYNOVI

Ekki dæla inn tvöföldum skammti til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Haltu áfram með næstu inndælingu samkvæmt áætlun og haltu áfram eins og læknirinn hefur mælt fyrir um.

Ef hætt er að nota ADYNOVI

Ekki má hætta að nota ADYNOVI án samráðs við lækinn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef **skyndileg, alvarleg ofnæmisviðbrögð** (bráðafnæmi) koma fram verður **strax að hætta inndælingu**. Þú verður **að hafa strax samband við lækinn** ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtöldum byrjunareinkennum ofnæmisviðbragða:

- útbrotum, ofsakláða, kláðablettum, útbreiddum kláða,
- þrota í vörum og tungu,
- öndunarörðugleikum, öngljóðum, þyngslum fyrir brjósti,
- almennri vanlíðan,
- sundli og minnkaðri meðvitund.

Alvarleg einkenni, þ.m.t. öndunarörðugleikar og (nær) yfirlið, þarfnast tafarlausrar bráðameðferðar.

Hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með storkupætti VIII (fleiri en 150 meðferðardaga) gætu mótefni (sjá kafla 2) myndast í sjaldgæfum tilvikum (hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum). Ef þetta gerist gæti lyfið hætta að verka sem skyldi og þú fengið viðvarandi blæðingar. Í slíkum tilfellum skal strax hafa samband við lækinn.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Höfuðverkur

Algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Ógleði

Niðurgangur

Útbrot

Sundl

Ofsakláði

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Húðroði, ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)

Hemlar gegn storkupætti VIII (fyrir sjúklinga sem hafa fengið fyrri meðferð með storkupætti VIII (meira en 150 daga meðferð))

Fjölgun á sumum gerðum hvítra blóðkorna

Viðbrögð við innrennsli

Roði í auga

Lyfjaviðbrögð í húð

Aukaverkanir með tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Hugsanlega lífshættuleg viðbrögð (bráðafnæmi)

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum

Talið er að tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum séu þau sömu og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt **fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ADYNOVI

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Á endingartíma hettuglassins má geyma það við stofuhita (allt að 30°C) í eitt 3 mánaða tímabil. Ef þetta er gert fynnist lyfið í lok þessa 3 mánaða tímabils eða við fyrningardagsetninguna sem kemur fram á hettuglasinu, hvort sem gerist fyrr. Skrifia álokadagsetningu 3 mánaða geymslutímabilsins við stofuhita á ytri öskjuna. Ekki á setja lyfið aftur í kæli eftir geymslu við stofuhita. Geymið ekki tilbúna lausn í kælikáp.

Notið lyfið innan 3 klukkustunda frá því að stungulyfsstofninn hefur verið leystur upp.

Lyfið er eingöngu einnota. Fargið afgangslaun á viðeigandi hátt.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ADYNOVI inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ruriocogog alfa pegól (pegýleraður manna storkupáttur VIII framleiddur með raðbrigðærðatækni). Hvert hettuglas með stungulyfsstofni inniheldur 250, 500, eða 1.000 a.e. af ruriocogog alfa pególi.
- Hettuglas með leysi inniheldur 2 ml af vatni fyrir stungulyf.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan og pólýsorbit 80. Sjá kafla 2 „ADYNOVI inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti ADYNOVI og pakkningastærðir

ADYNOVI er afhent sem stungulyfsstofn og leysir, lausn (stungulyfsstofn, lausn). Stofninn er hvítt til beinhvítt duft sem molnar. Leysirinn er tær, litlaus vökví. Eftir blöndun er lausnin tær, litlaus og laus við aðskotaagnir.

Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas með stungulyfsstofni, eitt hettuglas með leysi og tæki til blöndunar (BAXJECT II Hi-Flow).

Markaðsleyfishafi

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

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

România

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

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970

Slovenija

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

medinfoEMEA@takeda.com

medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 (2) 20 602 600

medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy

Puh/Tel: 0800 774 051

medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd

Τηλ: +357 22866000

admin@protoncy.com

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Leiðbeiningar fyrir blöndun og lyfjagjöf

Notið eingöngu leysinn og blöndunarbúnaðinn sem fylgir með í hverri ADYNOVI-pökkningu. Stungulyfsstofninum má ekki blanda saman við önnur lyf eða leysa, eða nota með öðrum blöndunarbúnaði.

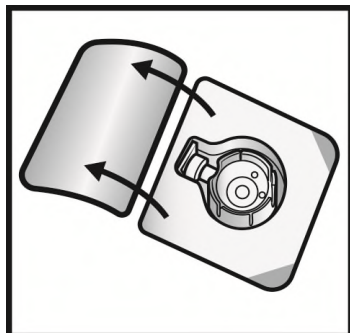
Eindregið er mælt með því að í hvert skipti sem sjúklingi er gefið ADYNOVI sé nafn og lotunúmer lyfsins skráð. Á hettuglösunum með stungulyfsstofni eru merkimiðar sem hægt er að fletta af.

Leiðbeiningar um blöndun

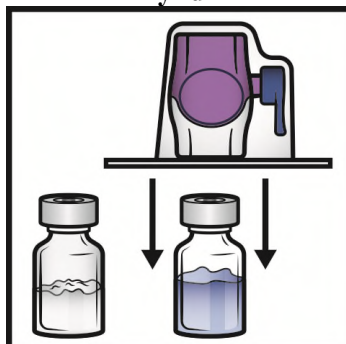
- Notið ekki eftir fyrningardagsetningu sem er á miðunum og öskjunni.
 - Má ekki nota ef merki eru um skemmdir á BAXJECT II Hi-Flow –tækinu, sæfða tálmaferfinu eða umbúðum.
1. Viðhafið smitgát (hrein vinnubrögð) við blöndun lyfsins og vinnið á sléttu yfirborði.
 2. Látið hettuglösinn með stungulyfsstofninum og leysinum ná stofuhita (á milli 15°C og 25°C) fyrir notkun.
 3. Takið plastlokin af hettuglösunum með stungulyfsstofninum og leysinum.
 4. Hreinsið gúmmítappa hettuglassins með sprittklút og látið þorna fyrir notkun.
 5. Opnið umbúðirnar með BAXJECT II Hi-Flow tækinu með því að draga lokið af án þess að snerta innri hlutann (mynd A). Takið tækið ekki úr umbúðunum.
 6. Snúið umbúðunum við. Þrýstið beint niður til að glæri plastoddurinn fari alveg í gegnum gúmmítappann á hettuglasinu með leysinum (mynd B).
 7. Takið í brúnir umbúðanna og dragið umbúðirnar af BAXJECT II Hi-Flow tækinu (mynd C). Ekki fjarlægja bláu hettuna af BAXJECT II Hi-Flow tækinu. Snertið ekki fjólubláa plastoddinn.

8. Snúið kerfinu við þannig að hettuglasið með leysinum er ofan á. Setjið fjólubláa plastoddinn snöggð alla leið inn í tappann á hettuglasinu með stungulyfsstofninum með því að þrýsta beint niður (mynd D). Leysirinn er dreginn inn í hettuglasið með stungulyfsstofninum vegna lofttæmis.
9. Snúið varlega þar til stofninn er algjörlega uppleystur. Má ekki geyma í kæli eftir blöndun.

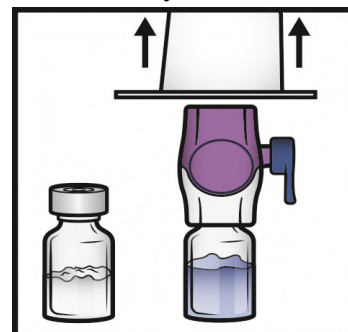
Mynd A



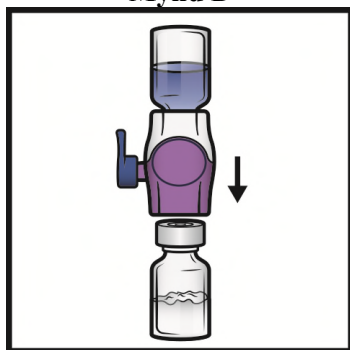
Mynd B



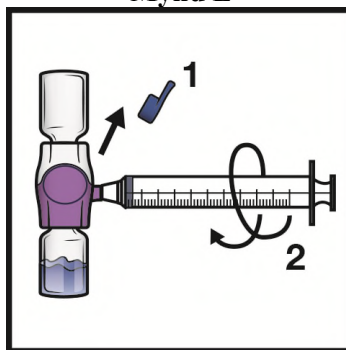
Mynd C



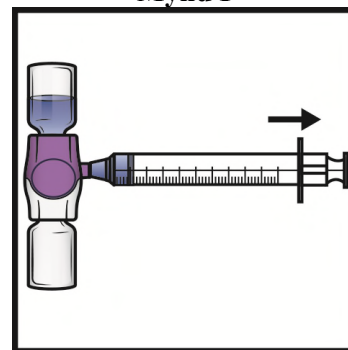
Mynd D



Mynd E



Mynd F



Leiðbeiningar um inndælingu

Mikilvæg athugasemd:

- Skoðið tilbúna lausn fyrir lyfjagjöf með tilliti til litabreytinga og agna (lausnin á að vera tær, litlaus og laus við agnir).
Ekki má nota ADYNOVI ef lausnin er ekki alveg tær eða ekki algerlega uppleyst.
1. Fjarlægjið bláu hettuna af BAXJECT II Hi-Flow tækinu (mynd E). **Ekki draga loft inn í sprautuna.** Tengið sprautuna við BAXJECT II Hi-Flow tækið. Mælt er með því að nota sprautu með Luer-læsing.
 2. Snúið kerfinu við (hettuglasið meðstungulyfsstofninum á að vera ofan á). Dragið lyfjablönduna upp í sprautuna með því að draga stimpilinn rólega út (mynd F).
 3. Aftengið sprautuna; setjið viðeigandi nál á hana og dælið lyfinu í bláæð. Ef sjúklingur á að fá meira en eitt hettuglas af ADYNOVI má draga innihaldið úr mörgum hettuglösum upp í sömu sprautu.
Nota þarf nýtt BAXJECT II Hi-Flow tæki til að blanda hvert hettuglas með ADYNOVI við leysinn.
 4. Gefið lyfið á allt að 5 mínútum (hámarks innrennslishraði 10 ml á mínútu).
 5. Fargið afgangslausn á viðeigandi hátt.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Meðferð eftir þörfum

Í eftirfarandi blæðingartilfellum skal virkni storkupáttar VIII ekki vera minni en uppgefin virknigildi í plasma (% af eðlilegu gildi eða a.e./dl) á viðeigandi tímabili. Eftirfarandi töflu má nota til leiðbeininga varðandi skömmtnun í blæðingartilfellum og við skurðaðgerðir.

Tafla 1: Leiðbeiningar um skömmtnun við blæðingar og skurðaðgerðir

Stig blæðingar/tegund skurðaðgerðar	Nauðsynlegt gildi storkupáttar VIII (% eða a.e./dl)	Skammtatíðni (klst.)/meðferðarlengd (sólarhringar)
Blæðing Snemmkomnar liðblæðingar, blæðingar í vöðva eða munnholi.	20 – 40	Endurtakið inndælingar á 12 til 24 klst. fresti. Að minnsta kosti í 1 sólarhring þar til sársauki vegna blæðinga minnkar eða bata er náð.
Umfangsmeiri liðblæðingar, blæðingar í vöðva eða margúll	30 – 60	Endurtakið inndælingar á 12 til 24 klst. fresti í 3 - 4 sólarhringa eða lengur þar til sársauki minnkar og skert færni er gengin til baka.
Lífshættulegar blæðingar.	60 – 100	Endurtakið inndælingar á 8 til 24 klst. fresti þar til hættan er liðin hjá.
Skurðaðgerð <i>Minniháttar</i> Þar með talinn tanndráttur.	30 – 60	Á 24 klst. Fresti í að minnsta kosti 1 sólarhring, þar til bata er náð.
<i>Meiriháttar</i>	80 – 100 (fyrir og eftir aðgerð)	Endurtakið inndælingu á 8 til 24 klst. fresti þar til sár er hæfilega gróð, haldið svo áfram meðferð í að minnsta kosti 7 sólarhringa til viðbótar svo virkni storkupáttar VIII haldist í 30% til 60% (a.e./dl).

Fyrirbyggjandi meðferð

Þegar um langtíma fyrirbyggjandi meðferð er að ræða er ráðlagður skammtur af ADYNOVI 40 til 50 a.e. á hvert kg líkamsþyngdar tvisvar í viku með 3 til 4 daga millibili. Íhuga má breytingar á skömmtnum og skömmtnunarbili á grundvelli FVIII stiga sem náðst hafa og einstaklingsbundinnar blæðingartilhneigingar

Börn

Skammtastærðir hjá börnum (12 til 18 ára) eru eins og hjá fullorðnum þegar um meðferð eftir þörfum er að ræða. Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á aldrinum 12 ára t.o.m. 17 ára er eins og hjá fullorðnum sjúklingum. Ekki liggja fyrir upplýsingar um langtímaöryggi ADYNOVI hjá börnum yngri en 12 ára. Íhuga má breytingar á skömmtnum og skömmtnunarbili á grundvelli FVIII stiga sem náðst hafa og einstaklingsbundinnar blæðingartilhneigingar.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

ADYNOVI 250 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
ADYNOVI 500 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn
ADYNOVI 1.000 a.e. / 2 ml stungulyfsstofn og leysir, lausn

rurioctocog alfa pegól (pegýleraður manna storkubáttur VIII framleiddur með raðbrigðaerfðatækni)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um ADYNOVI og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ADYNOVI
3. Hvernig nota á ADYNOVI
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ADYNOVI
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ADYNOVI og við hverju það er notað

ADYNOVI inniheldur virka efnið rurioctocog alfa pegól sem er pegýleraður manna storkubáttur VIII. Manna storkubáttur VIII hefur verið breytt til að lengja verkun hans. Storkubáttur VIII er nauðsynlegur til að blóðið storkni og blæðingar stöðvist. Hjá sjúklingum með dreyrasýki A (meðfæddan skort á storkubáttur VIII) vantar þennan þátt eða þá að hann starfar ekki eðlilega.

ADYNOVI er notað til að meðhöndla og fyrirbyggja blæðingar hjá sjúklingum frá 12 ára aldri með dreyrasýki A (arfgengur blæðingarsjúkdómur sem orsakast af skorti á storkubáttur VIII).

2. Áður en byrjað er að nota ADYNOVI

Ekki má nota ADYNOVI

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir rurioctocog alfa pególi, octocog alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með ofnæmi fyrir prótínum úr músum eða hömstrum

Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækinn þinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Mikilvægt er að skrá niður lotunúmer ADYNOVI pakkningarinnar sem þú færð. Í hvert sinn sem þú færð nýja pakkningu af ADYNOVI, skaltu því skrá niður dagsetningu og lotunúmer (sem kemur fram á pakkningunni á eftir Lot) og geyma upplýsingarnar á öruggum stað.

Leitið ráða hjá læknum áður en ADYNOVI er notað.

Áhætta er fyrir hendi að þú fái bráðaofnæmi (alvarleg, skyndileg ofnæmisviðbrögð) með ADYNOVI en það er mjög sjaldgæft. Þú verður að vera meðvitað/meðvitaður um snemmbúin ofnæmiseinkenni eins og útbrot, ofsakláða, kláðabletti, útbreiddan kláða, bólgnaðar varir og tungu, öndunarörðugleika, önghljóð, þyngsl fyrir brjósti, almenna vanlíðan og sundl. Þetta geta verið fyrstu einkenni ofnæmisloss en önnur einkenni þess geta verið mikið sundl, meðvitundarleysi og miklir öndunarörðugleikar.

Ef vart verður við einhver þessara einkenna skal samstundis hætta inndælingu og hafa samband við læknum. Alvarleg einkenni eins og öndunarörðugleikar og (næstum) yfirlið þarfnast tafarlausrar bráðameðferðar.

Ef þú þjáist af hjartasjúkdómi skaltu láta læknum vita, þar sem aukin hætta er á fylgikvillum tengdum blóðstorknun.

Sjúklingar sem mynda mótefni gegn storkupætti VIII

Myndun hemla (mótefna) er þekktur fylgikvilli sem getur komið fram við meðferð með öllum lyfjum sem innihalda storkupátt VIII. Þessi mótefni, sérstaklega í miklu magni, verða til þess að meðferðin verkar ekki nægilega vel og fylgst verður náið með þér eða barninu þínu með tilliti til myndunar þessara mótefna. Ef ekki hefur náðst stjórn á blæðingum hjá þér eða barninu með ADYNOVI, skaltu tafarlaust láta læknum vita.

Fylgikvillar tengdir notkun holleggs

Ef þörf er á miðlægum bláæðalegg (CVAD) skal íhuga hættu á fylgikvillum honum tengdum, þ.m.t. staðbundnum sýkingum, bakteríusýkingu í blóði og segamyndun á íkomustað.

Börn og unglingar

ADYNOVI má aðeins nota hjá unglingum og fullorðnum (12 ára og eldri). Varnaðarorðin og varúðarreglurnar sem talin eru upp eiga einnig við um unglinga.

Notkun annarra lyfja samhliða ADYNOVI

Látið læknum vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Dreyrasýki A kemur mjög sjaldan fram hjá konum. Af þeim sökum liggur engin reynsla fyrir um notkun ADYNOVI við meðgöngu og brjóstagjöf.

Akstur og notkun véla

ADYNOVI hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

ADYNOVI inniheldur natríum

ADYNOVI inniheldur allt að 12,42 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 0,62% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna. Þú

gætir þurft fleiri en eitt hettuglas, það fer eftir líkamsþyngd og skammti ADYNOVI. Þetta þarf að hafa í huga ef þú ert á saltskertu mataræði.

3. Hvernig nota á ADYNOVI

Meðferð með ADYNOVI skal hafin af og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðhöndlun sjúklinga með dreyrasyki A.

Læknirinn mun reikna út skammtinn af ADYNOVI samkvæmt ástandi þínu og líkamsþyngd og því hvort verið er að nota það til varnar gegn blæðingum eða gegn þeim. Tíðni lyfjagjafa ræðst af því hve vel ADYNOVI verkar hjá þér. Yfirleitt þarf að nota uppbótarmeðferð með ADYNOVI alla ævi.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Til að koma í veg fyrir blæðingar

Venjulegur skammtur af ADYNOVI er 40 til 50 a.e. á hvert kíló líkamsþyngdar, gefinn 2 sinnum í viku.

Meðferð við blæðingu

Skammturinn af ADYNOVI er reiknaður út samkvæmt líkamsþyngd þinni og því hvaða gildi storkupáttar VIII á að ná. Kjörgildi af storkupætti VIII ræðst af því hve alvarleg blæðingin er og staðsetningu hennar.

Ef þér finnst þú ekki fá fulla verkun af ADYNOVI skaltu hafa samband við lækinn.

Læknirinn gerir viðeigandi próf á rannsóknarstofu til að ganga úr skugga um að náðst hafi fullnægjandi gildi storkupáttar VIII. Þetta er sérstaklega mikilvægt ef þú átt að gangast undir stóra skurðaðgerð.

Notkun handa börnum og unglingum

ADYNOVI má aðeins nota hjá unglingum og fullorðnum (12 ára og eldri). Skammturinn hjá unglingum er einnig reiknaður út samkvæmt líkamsþyngd og er sá sami og hjá fullorðnum.

Hvernig ADYNOVI er gefið

ADYNOVI er yfirleitt gefið í æð (bláæð) af læknum eða hjúkrunarfræðingi. Þú eða einhver annar gæti einnig sprautað ADYNOVI, en aðeins eftir að hafa fengið viðeigandi þjálfun. Nákvæmar leiðbeiningar fyrir þá sem gefa sér lyfið sjálfir fylgja í lok þessa fylgiseðils.

Ef notaður er stærri skammtur af ADYNOVI en mælt er fyrir um

Notið ADYNOVI alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum. Ef þú sprautar inn meira af ADYNOVI en mælt er fyrir um skaltu hafa samband við lækinn eins fljótt og auðið er.

Ef gleymist að nota ADYNOVI

Ekki dæla inn tvöföldum skammti til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Haltu áfram með næstu inndælingu samkvæmt áætlun og haltu áfram eins og læknirinn hefur mælt fyrir um.

Ef hætt er að nota ADYNOVI

Ekki má hætta að nota ADYNOVI án samráðs við lækinn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef **skyndileg, alvarleg ofnæmisviðbrögð** (bráðafnæmi) koma fram verður **strax að hætta inndælingu**. Þú verður **að hafa strax samband við lækinn** ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtöldum byrjunareinkennum ofnæmisviðbragða:

- útbrotum, ofsakláða, kláðablettum, útbreiddum kláða,
- þrota í vörum og tungu,
- öndunarörðugleikum, öngljóðum, þyngslum fyrir brjósti,
- almennri vanlíðan,
- sundli og minnkaðri meðvitund.

Alvarleg einkenni, þ.m.t. öndunarörðugleikar og (nær) yfirlið, þarfnast tafarlausrar bráðameðferðar.

Hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með storkupætti VIII (fleiri en 150 meðferðardaga) gætu mótefni (sjá kafla 2) myndast í sjaldgæfum tilvikum (hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum). Ef þetta gerist gæti lyfið hætta að verka sem skyldi og þú fengið viðvarandi blæðingar. Í slíkum tilfellum skal strax hafa samband við lækinn.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Höfuðverkur

Algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Ógleði

Niðurgangur

Útbrot

Sundl

Ofsakláði

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Húðroði, ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)

Hemlar gegn storkupætti VIII (fyrir sjúklinga sem hafa fengið fyrri meðferð með storkupætti VIII (meira en 150 daga meðferð))

Fjölgun á sumum gerðum hvítra blóðkorna

Viðbrögð við innrennsli

Roði í auga

Lyfjaviðbrögð í húð

Aukaverkanir með tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Hugsanlega lífshættuleg viðbrögð (bráðafnæmi)

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum

Talið er að tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum séu þau sömu og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt **fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ADYNOVI

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið þynnupakkninguna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Á endingartíma hettuglassins má geyma það við stofuhita (allt ð 30°C) í eitt 3 mánaða tímabil. Ef þetta er gert fynist lyfið í lok þessa 3 mánaða tímabils eða við fyrningardagsetninguna sem kemur fram á hettuglasinu, hvort sem gerist fyrr. Skrifía á lokadagsetningu 3 mánaða geymslutímabilsins við stofuhita á ytri öskjuna. Ekki má setja lyfið aftur í kæli eftir geymslu við stofuhita. Geymið ekki tilbúna lausn í kælikáp.

Notið lyfið innan 3 klukkustunda frá því að stungulyfsstofninn hefur verið leystur upp.

Lyfið er eingöngu einnota. Fargið afgangslausn á viðeigandi hátt.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ADYNOVI inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ruriocogog alfa pegól (pegýleraður manna storkupáttur VIII framleiddur með raðbrigðærðatekni). Hvert hettuglas með stungulyfsstofni inniheldur 250, 500, eða 1.000 a.e. af ruriocogog alfa pególi.
- Hettuglas með leysi inniheldur 2 ml af vatni fyrir stungulyf.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, trehalósatvíhýdrat, histidín, glútaþíon, natríumklóríð, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tris(hýdroxýmetýl)amínómetan og pólýsorbit 80. Sjá kafla 2 „ADYNOVI inniheldur natríum“.

Lýsing á útliti ADYNOVI og pakkningastærðir

ADYNOVI er afhent sem stungulyfsstofn og leysir, lausn (stungulyfsstofn, lausn). Stofninn er hvítt til beinhvítt duft sem molnar. Leysirinn er tær, litlaus vökví. Eftir blöndun er lausnin tær, litlaus og laus við aðskotaagnir.

Markaðsleyfishafi

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Leiðbeiningar fyrir blöndun og lyfjagjöf

ADYNOVI má ekki blanda saman við önnur lyf eða leysa.

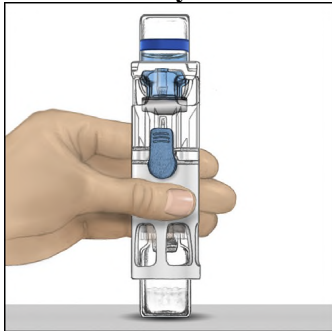
Mælt er með að í hvert skipti sem ADYNOVI er gefið að nafn sjúklings og lotunúmer lyfsins sé skráð. Á þynnupakkningum eru merkimiðar sem hægt er að fletta af.

Leiðbeiningar um blöndun

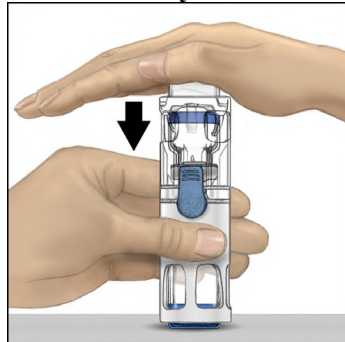
- Notið ekki eftir fyrningardagsetningu sem er á miðunum og öskjunni.
 - Notið ekki ef lokið á þynnupakkningunni er ekki fullkomlega þétt
 - Geymið ekki tilbúna lausn í kælikáp.
1. Ef lyfið er enn geymt í kæli skal taka innsiglaða þynnupakkninguna (inniheldur hettuglös með stungulyfsstofni og leysi ásamt blöndunarkerfi) úr kæli og leyfa henni að ná stofuhita (á milli 15°C og 25°C).
 2. Þvoið hendurnar vandlega með sápu og heitu vatni.
 3. Opnið ADYNOVI-þynnuna með því að draga lokið af. Takið BAXJECT III kerfið úr þynnupakkningunni.
 4. Setjið hettuglasið með stungulyfsstofninum á slétt yfirborð þannig að hettuglasið með leysinum sé ofan á (mynd 1). Hettuglasið með leysinum er með blárri rönd. Ekki fjarlægja bláu hettuna strax (kemur fram síðar í þessum leiðbeiningum).
 5. Haldið með annarri hendinni um hettuglasið með stungulyfsstofninum í BAXJECT III kerfinu og þrýstið þéttingsfast ofan á hettuglasið með leysinum með hinni hendinni, þar til kerfið smellur saman og leysirinn flæðir niður í hettuglasið með stungulyfsstofninum (mynd 2). Hallið ekki kerfinu fyrir en allur leysirinn er runninn yfir í hitt hettuglasið.
 6. Gangið úr skugga um að allur leysirinn hafi runnið yfir í hitt hettuglasið. Snúið lausninni varlega þar til allt er uppleyst (mynd 3). Gangið úr skugga um að duftið sé leyst upp að fullu, annars er hætta á að ekki komist öll blandaða lausnin í gegnum síuna. Lyfið leysist hratt upp

(yfirleitt á innan við 1 mínútu). Eftir blöndun á lausnin að vera tær, litlaus og laus við aðskotaagnir.

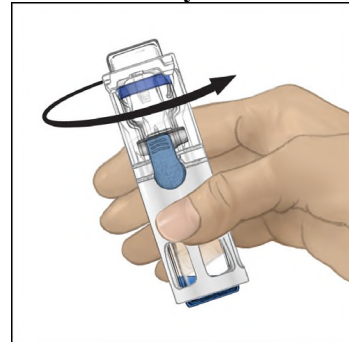
Mynd 1



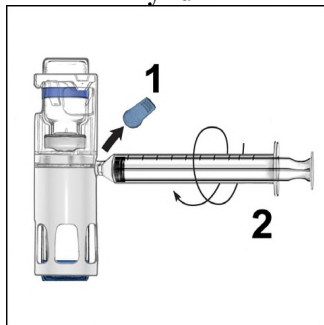
Mynd 2



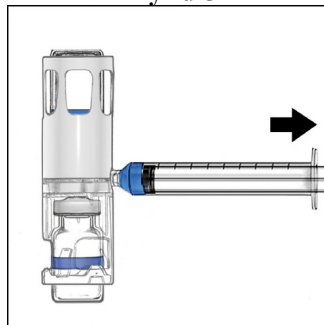
Mynd 3



Mynd 4



Mynd 5



Leiðbeiningar um inndælingu

Smitgát (hrein vinnubrögð) er nauðsynleg við lyfjagjöf.

Mikilvæg athugasemd:

- Skoðið tilbúna lausn fyrir lyfjagjöf með tilliti til litabreytinga og agna (lausnin á að vera tær, litlaus og laus við agnir). Notið ekki ef lausnin er ekki alveg tær eða ekki algerlega uppleyst.
1. Fjarlægið bláu hettuna af BAXJECT III (mynd 4). **Ekki draga loft inn í sprautuna.** Tengjið sprautuna við BAXJECT III. Mælt er með því að nota sprautu með Luer-læsing.
 2. Snúðið kerfinu við (hettuglasið með stungulyfsstofninum á að vera ofan á). Dragið lyfjablönduna upp í sprautuna með því að draga stimpilinn rólega út (mynd 5).
 3. Aftengið sprautuna; festið fiðrildisnál við sprautuna og dælið tilbúnu lausninni í bláæð. Lausnina skal gefa hægt, með hraða sem ræðst af líðan sjúklingsins, en ekki yfir 10 ml á mínútu. (Sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).
 4. Fargið afgangslausn á viðeigandi hátt.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Meðferð eftir þörfum

Í eftirfarandi blæðingartilfellum skal virkni storkupáttar VIII ekki vera minni en uppgefin virknigildi í plasma (% af eðlilegu gildi eða a.e./dl) á viðeigandi tímabili. Eftirfarandi töflu má nota til leiðbeininga varðandi skömmtun í blæðingartilfellum og við skurðaðgerðir.

Tafla 1: Leiðbeiningar um skömmtun við blæðingar og skurðaðgerðir

Stig blæðingar/tegund skurðaðgerðar	Nauðsynlegt gildi storkupáttar VIII (% eða a.e./dl)	Skammtatíðni (klst.)/meðferðarlengd (sólarhringar)
Blæðing Snemmkomnar liðblæðingar, blæðingar í vöðva eða munnholi.	20 – 40	Endurtakið inndælingar á 12 til 24 klst. fresti. Að minnsta kosti í 1 sólarhring þar til sársauki vegna blæðinga minnkar eða bata er náð.
Umfangsmeiri liðblæðingar, blæðingar í vöðva eða margúll	30 – 60	Endurtakið inndælingar á 12 til 24 klst. fresti í 3 - 4 sólarhringa eða lengur þar til sársauki minnkar og skert færni er gengin til baka.
Lífshættulegar blæðingar.	60 – 100	Endurtakið inndælingar á 8 til 24 klst. fresti þar til hættan er liðin hjá.
Skurðaðgerð <i>Minniháttar</i> Þar með talinn tanndráttur.	30 – 60	Á 24 klst. Fresti í að minnsta kosti 1 sólarhring, þar til bata er náð.
<i>Meiriháttar</i>	80 – 100 (fyrir og eftir aðgerð)	Endurtakið inndælingu á 8 til 24 klst. fresti þar til sár er hæfilega gróið, haldið svo áfram meðferð í að minnsta kosti 7 sólarhringa til viðbótar svo virkni storkupáttar VIII haldist í 30% til 60% (a.e./dl).

Fyrirbyggjandi meðferð

Þegar um langtíma fyrirbyggjandi meðferð er að ræða er ráðlagður skammtur af ADYNOVI 40 til 50 a.e. á hvert kg líkamspyngdar tvisvar í viku með 3 til 4 daga millibili. Íhuga má breytingar á skömmtum og skömmtunarbili á grundvelli FVIII stiga sem náðst hafa og einstaklingsbundinnar blæðingartilhneigingar.

Börn

Skammtastærðir hjá börnum (12 til 18 ára) eru eins og hjá fullorðnum þegar um meðferð eftir þörfum er að ræða. Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum á aldrinum 12 ára t.o.m. 17 ára er eins og hjá fullorðnum sjúklingum. Ekki liggja fyrir upplýsingar um langtímaöryggi ADYNOVI hjá börnum yngri en 12 ára. Íhuga má breytingar á skömmtum og skömmtunarbili á grundvelli FVIII stiga sem náðst hafa og einstaklingsbundinnar blæðingartilhneigingar.