I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 250 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ADYNOVI 500 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ADYNOVI 1 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ADYNOVI 2 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ADYNOVI 3 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

ADYNOVI 250 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 250 TV žmogaus koaguliacijos VIII faktoriaus (rDNA), rurioktokogo alfa pegolo, atitinkančio 50 TV/ml koncentraciją paruošus tirpalą su 5 ml tirpiklio.

ADYNOVI 500 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 500 TV žmogaus koaguliacijos VIII faktoriaus (rDNA), rurioktokogo alfa pegolo, atitinkančio 100 TV/ml koncentraciją paruošus tirpalą su 5 ml tirpiklio.

ADYNOVI 1 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 1 000 TV žmogaus koaguliacijos VIII faktoriaus (rDNA), rurioktokogo alfa pegolo, atitinkančio 200 TV/ml koncentraciją paruošus tirpalą su 5 ml tirpiklio.

ADYNOVI 2 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 2 000 TV žmogaus koaguliacijos VIII faktoriaus (rDNA), rurioktokogo alfa pegolo, atitinkančio 400 TV/ml koncentraciją paruošus tirpalą su 5 ml tirpiklio.

ADYNOVI 3 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 3 000 TV žmogaus koaguliacijos VIII faktoriaus (rDNA), rurioktokogo alfa pegolo, atitinkančio 600 TV/ml koncentraciją paruošus tirpalą su 5 ml tirpiklio.

Stiprumas (tarptautiniais vienetais) nustatytas atliekant Europos farmakopėjos chromogeninį tyrimą. Specifinis ADYNOVI aktyvumas yra maždaug 3 800–6 000 TV/mg baltymo.

Rurioktokogas alfa pegolas [PEGiliuotas žmogaus koaguliacijos VIII faktorius (rDNA)] yra baltymas, sudarytas iš 2 332 aminorūgščių, kurių molekulinė masė apytiksliai 280 kDa, konjuguotas su 20 kDa polietilenglikoliu (PEG). Jis gaminamas taikant rekombinantinės DNR technologiją kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) ląstelėse.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
Kiekviename miltelių flakone yra 0,45 mmol (10 mg) natrio ir 0,5 mg polisorbato 80 (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (milteliai injekciniam tirpalui).

Milteliai: nuo baltos iki pilkšvos spalvos purieji milteliai.
Tirpiklis: skaidrus ir bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

12 metų ir vyresnių pacientų, sergančių hemofilija A (paveldėtoji VIII krešėjimo faktoriaus stoka), kraujavimo gydymas ir profilaktika.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turėtų prižiūrėti gydytojas, turintis hemofilijos gydymo patirties.

Gydymo stebėjimas

Gydymo metu rekomenduojama naudoti tinkamus VIII faktoriaus nustatymo metodus, kurie padėtų nustatyti skiriamą dozę ir pakartotinių infuzijų dažnį. Individualus pacientų atsakas į VIII faktorių gali skirtis dėl nevienodos pusinės eliminacijos ir atsistatymo. Per mažo ar per didelio svorio pacientams gali tekti koreguoti dozę atsižvelgiant į kūno svorį. Jei taikomas pakeičiamasis gydymas, būtinas kruopštus stebėjimas atliekant koaguliacijos (VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje) analizę, ypač per sudėtingas chirurgines operacijas.
Atlikus plataus masto tyrimą nustatyta, kad VIII faktoriaus lygį plazmoje galima stebėti atliekant chromogeninį medžiagos tyrimą arba vienos pakopos krešėjimo tyrimą, paprastai atliekamą klinikinėse laboratorijose.

Dozavimas

Pakeičiamojo gydymo dozė ir trukmė priklauso nuo VIII faktoriaus stokos sunkumo, nuo kraujavimo vietos ir laipsnio bei paciento klinikinės būklės.

Skiriamo VIII faktoriaus vienetų skaičius išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), remiantis dabartiniu PSO (Pasaulio sveikatos organizacijos) VIII faktoriaus vaistinių preparatų koncentracijos standartu. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginti su normalia žmogaus plazma) arba, pageidautina, tarptautiniais vienetais (palyginti su tarptautiniu VIII faktoriaus plazmoje standartu).

Vienas VIII faktoriaus aktyvumo tarptautinis vienetas (TV) atitinka VIII faktoriaus kiekį viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Gydymas pagal poreikį

Reikiama VIII faktoriaus dozė nustatoma remiantis patirtimi, kad, paskyrus 1 VIII faktoriaus TV vienam kilogramui kūno svorio, VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje padidėja 2 TV/dl. Reikiama dozė nustatoma naudojant toliau pateiktą formulę.

Reikiamas tarptautinių vienetų (TV) kiekis = kūno svoris (kg) × norimas VIII faktoriaus padidėjimas (%) × 0,5

Vartojimo kiekis ir dažnis visada turi būti pritaikomi pagal klinikinį veiksmingumą individualiu atveju.

Toliau išvardytais hemoragijos atvejais VIII faktoriaus aktyvumas neturėtų nukristi žemiau nurodyto plazmos aktyvumo lygio (% nuo normalaus arba TV/dl) atitinkamu laikotarpiu.

Ši 1 lentelė gali būti naudojama nustatant dozę, kai esama kraujavimo epizodų ar atliekama operacija.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos, kai esama kraujavimo epizodų ar atliekama operacija

Hemoragijos laipsnis / chirurginės procedūros tipas	**Reikiamas VIII faktoriaus lygis (% arba TV/dl)**	**Dozių skyrimo dažnis (valandomis) / gydymo trukmė (dienomis)**
Hemoragija		
Ankstyva hemoartrozė, kraujavimas į raumenis arba burnoje.	20 – 40	Injekcijas kartoti kas 12–24 val. Mažiausiai 1 dieną, kol kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, išnyks ar pacientas pasveiks.
Didesnio laipsnio hemoartrozė, kraujavimas į raumenis arba hematoma.	30 – 60	Kartoti injekcijas kas 12–24 val. 3–4 dienas ar ilgiau, kol skausmas nurims ir ūminė negalia pasibaigs.
Gyvybei pavojingas kraujavimas.	60 – 100	Kartokite injekcijas kas 8–24 valandas, kol pavojus išnyks.
Operacija		
Nesudėtinga Įskaitant dantų traukimą.	30 – 60	Kas 24 val. mažiausiai 1 dieną, kol pacientas pasveiks.
Sudėtinga	80 – 100 (prieš operaciją ir po jos)	Kartoti injekcijas kas 8–24 val., kol žaizda gerai užgis, tada tęsti gydymą bent 7 dienas, kad būtų palaikomas VIII faktoriaus aktyvumas nuo 30 % iki 60 % (TV/dl).

Profilaktika

Ilgalaikei kraujavimo profilaktikai rekomenduojama dozė yra 40–50 TV ADYNOVI vienam kg kūno svorio du kartus per savaitę kas 3–4 dienas. Atsižvelgiant į pasiektą VIII faktoriaus lygį ir individualų polinkį kraujuoti, galima apsvarstyti dozių ir skyrimo intervalų koregavimą (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Taikant gydymą pagal poreikį vaikams (12–18 metų) skiriama dozė buvo tokia pati, kaip ir suaugusių pacientų. Pacientų nuo 12 iki < 18 metų profilaktinio gydymo dozė yra tokia pati, kaip ir suaugusių pacientų. Turimi duomenys apie jaunesnius nei 12 metų pacientus pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose. Atsižvelgiant į pasiektą VIII faktoriaus lygį ir individualų polinkį kraujuoti, galima apsvarstyti dozių ir skyrimo intervalų koregavimą (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

ADYNOVI skirtas leisti į veną.

Reikia pasirinkti tokį injekcijos greitį, kad pacientas jaustųsi gerai (maks. 10 ml/min.).

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, pradinei oktokogo alfa molekulei arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žinoma alerginė reakcija į pelės ar žiurkėnuko baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Padidėjęs jautrumas

Vartojant ADYNOVI, pranešta apie alerginio tipo padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksiją. Vaistinio preparato sudėtyje yra pelės ir žiurkėnuko baltymų pėdsakų. Jei pasireiškia padidėjusio jautrumo simptomų, pacientai turi būti informuoti, kad nedelsdami nutrauktų vaistinio preparato vartojimą ir kreiptųsi į gydytoją. Pacientą būtina supažindinti su ankstyvaisiais padidėjusio jautrumo reakcijų požymiais, įskaitant dilgėlinę, išplitusią dilgėlinę, ankštumo pojūtį krūtinėje, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksinę reakciją.

Ištikus šokui turi būti taikomas standartinis medikamentinis šoko gydymas.

Inhibitoriai

VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas yra žinoma sergančių hemofilija A gydymo komplikacija. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus prokoaguliacinį aktyvumą, kurie, pagal modifikuotą kiekybinę analizę, matuojami Bethesda vienetais (BV) plazmos mililitrui. Inhibitorių susidarymo rizika yra susijusi su ligos sunkumu bei VIII faktoriaus ekspozicija, didžiausia rizika yra pirmąsias 50 vaistinio preparato ekspozicijos parų (ED), tačiau išlieka visą gyvenimą, nors rizika yra nedažna.

Klinikinis inhibitorių susidarymo reikšmingumas priklauso nuo inhibitoriaus titro: inhibitoriai, kurių titras mažas, kelia mažesnę nepakankamo terapinio poveikio riziką, palyginti su inhibitoriais, kurių titras didelis.

Apskritai atitinkamais klinikiniais stebėjimais bei laboratoriniais tyrimais turi būti atidžiai stebima, ar VIII krešėjimo faktoriaus vaistiniais preparatais gydomų pacientų organizme neatsirado inhibitorių. Jeigu numatyto VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje pasiekti nepavyksta arba jeigu vartojant atitinkamą dozę kraujavimas nesustabdomas, reikia ištirti, ar nesusidarė VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių inhibitorių kiekis didelis, gydymas VIII faktoriumi gali būti neveiksmingas, todėl būtina apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokių pacientų gydymui turi vadovauti hemofilijos ir VIII faktoriaus inhibitorių gydymo patirties turintys gydytojai.

Širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai

Pacientams, turintiems širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksnių, pakeičiamasis gydymas VIII faktoriumi gali padidinti širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką.

Su kateteriu susijusios gydymo komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos prieigos įtaisas (CVPĮ), reikia apsvarstyti su CVPĮ susijusias komplikacijas, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje.

Pasvarstymai dėl pagalbinių medžiagų

Natris

Šio vaistinio preparato flakone yra 10 mg natrio, tai atitinka 0,5 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio. Priklausomai nuo kūno svorio ir dozės, pacientui gali būti skiriamas daugiau nei vienas flakonas. Į tai būtina atsižvelgti pacientams, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Polisorbatas 80

Šio vaistinio preparato flakone yra 0,5 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,1 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

Primygtinai rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui leidžiant ADYNOVI užsirašyti vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad prireikus būtų galima išsiaiškinti, kurios serijos vaistinį preparatą pacientas vartojo.

Vaikų populiacija

Išvardyti įspėjimai ir atsargumo priemonės galioja ir suaugusiesiems, ir vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nebuvo pranešimų apie žmogaus koaguliacijos VIII faktoriaus (rDNR) produktų sąveiką su kitais vaistiniais preparatais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

VIII faktoriaus poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimai neatlikti. Kadangi moterys hemofilija A serga retai, nėra patirties, susijusios su VIII faktoriaus vartojimu nėštumo ir žindymo laikotarpiu. Todėl VIII faktorius nėštumo ir žindymo laikotarpiu turėtų būti vartojamas, tik jei yra aiškių indikacijų.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

ADYNOVI gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Padidėjęs jautrumas arba alerginės reakcijos (įskaitant angioedemą, deginimą ir dilgsėjimą injekcijos vietoje, drebulį, paraudimą, išplitusią dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, letargą, pykinimą, nerimą, tachikardiją, spaudimą krūtinės srityje, peršėjimą, vėmimą, švokštimą) pasireiškė retai ir kai kuriais atvejais perėjo į stiprią anafilaksiją (įskaitant šoką).

Hemofilija A sergantiems pacientams, gydomiems VIII faktoriumi, įskaitant ADYNOVI, gali susidaryti neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Tokių inhibitorių susidarymas, pasireiškia nepakankamu terapiniu poveikiu. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą (žr. 5.1 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

ADYNOVI saugumas vertintas atlikus 7 daugiacentrius, perspektyviuosius, atvirus klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 478 unikalūs pacientai, sergantys sunkia hemofilija A (VIII faktoriaus mažiau nei 1 % normos), iš kurių 360 buvo anksčiau gydyti pacientai (AGP) ir 118 – anksčiau negydyti (ANP) ir kuriems buvo skirta bent viena ADYNOVI dozė.

Toliau lentelėje pateikiama informacija pagal MedDRA organų sistemų klasifikaciją (organų sistemų klasę ir tinkamiausios išraiškos lygį).

Dažnis įvertintas remiantis tokiu susitarimu: labai dažnas (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100); retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000); labai retas < 1/10 000); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Praneštos ADYNOVI sukeltos nepageidaujamos reakcijos

MedDRA standarto organų sistemos klasė	**Nepageidaujamos reakcijos**	**Dažnis**
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	VIII faktoriaus slopinimas	Nedažnas (AGP)[1] Labai dažnas (ANP)[1]
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	Nedažnas
	Anafilaksinė reakcija[2]	Nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Dažnas
	Svaigulys	Dažnas
Akių sutrikimai	Akies hiperemija	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Paraudimas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Dažnas
	Vėmimas	Dažnas
	Pykinimas	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Labai dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas	Dažnas
	Niežtintis išbėrimas	Nedažnas
	Dilgėlinė	Dažnas
	Akių vokų išbėrimas	Nedažnas
Tyrimai	Eozinofilų skaičiaus padidėjimas	Nedažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusi reakcija	Nedažnas

[1] Dažnis paremtas visų VIII faktoriaus vaistinių preparatų tyrimais, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys sunkia hemofilija. AGP = anksčiau gydyti pacientai, ANP = anksčiau negydyti pacientai Pateikti dažniai buvo apskaičiuoti naudojant visus, t. y. susijusius ir nesusijusius nepageidaujamus reiškinius.
[2] Nepageidaujama reakcija identifikuota stebint po registracijos.

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs jautrumas

Nustatyti du padidėjusio jautrumo atvejai. Vienas atvejis buvo lengvas, laikinas, nesunkus išbėrimas, pasireiškęs 2 metų pacientui, kuriam ir anksčiau pasireiškė išbėrimas vartojant ADYNOVI. Antrasis atvejis buvo vidutinio sunkumo – laikinos, nesunkios eritemos, tachikardijos ir kosulio reiškinys, pasireiškęs 9,6 mėnesio pacientui.

Imunogeniškumas

Nei vienam iš tiriamųjų, dalyvavusių viename ar daugiau iš 6 baigtų klinikinių tyrimų su AGP, nesusidarė išliekančių neutralizuojančių (inhibicinių) antikūnų prieš VIII faktorių ≥ 0,6 BV/ml (remiantis Bethesda tyrimo Nijmegeno modifikacija). Vienam pacientui susidarė trumpalaikių VIII faktoriaus inhibitorių, esant žemiausiai teigiamai ribai (0,6 BV), individualizuotos profilaktikos metu, kai tikslinis VIII faktoriaus lygis buvo 8–12 %.

Vaikų populiacija

ADYNOVI vartojimas jaunesniems kaip 12 metų vaikams neindikuotinas (informacija apie vartojimą vaikams pateikiama 4.2 skyriuje).

Vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas turėtų būti tokie pat, kaip ir suaugusiesiems. ADYNOVI saugumas buvo įvertintas ištyrus 38 tiriamuosius < 6 metų ir 34 AGP nuo 6 iki < 12 metų, iš viso atitinkamai 2 880 ED ir 2 975 ED. Amžiaus vidurkis (SN) buvo atitinkamai 3,3 (1,55) ir 8,1 (1,92) metų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nepranešta jokių perdozavimo simptomų vartojant rekombinantinį koaguliacijos VIII faktorių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antihemoraginiai vaistai, kraujo koaguliacijos VIII faktorius, ATC kodas – B02BD02.

VIII faktoriaus / von Willebrand faktoriaus kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktorius ir von Willebrand faktorius), kurių fiziologinės funkcijos skiriasi. VIII faktorius, infuzuojamas hemofilija sergančiam pacientui, kraujyje jungiasi prie paciento kraujo apytakoje esančio von Willebrand faktoriaus. Aktyvintas VIII faktorius daro kofaktoriaus poveikį aktyvintam IX faktoriui greitindamas X faktoriaus virtimą aktyvinta forma. Aktyvintas X faktorius protrombiną paverčia trombinu. Tada trombinas paverčia fibrinogeną fibrinu, dėl to gali susidaryti krešulių. Hemofilija A yra su lytimi susijęs paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas dėl sumažėjusių VIII:C faktoriaus lygių, pasireiškiantis gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus spontaniškai arba po nelaimingo atsitikimo ar chirurginės traumos. Taikant pakeičiamąjį gydymą VIII faktoriaus lygis plazmoje padidėja, dėl to laikinai pakoreguojamas faktoriaus deficitas ir polinkis į kraujavimą.

Rurioktokogas alfa pegolas yra pegiliuotas viso ilgio rekombinantinis žmogaus VIII faktorius, pasižymintis pailgėjusiu pusinės eliminacijos periodu. Rurioktokogas alfa pegolas yra oktokogo alfa, kurį sudaro 2332 aminorūgštys, kovalentinis konjugatas su polietilenglikolio (PEG) reagentu (MW 20 kDa). Rurioktokogo alfa pegolo terapinį aktyvumą lemia oktokogas alfa, kuris taikant rekombinantinės DNR technologiją gaminamas kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląstelėse. Tada oktokogas alfa kovalentine jungtimi konjuguojamas su PEG reagentu. PEG dalis jungiasi su oktokogu alfa ir padidina pusinės eliminacijos periodą plazmoje.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

ADYNOVI saugumas, veiksmingumas ir farmakokinetika įvertinti atlikus pagrindinį daugiacentrį, atvirą, prospektyvinį klinikinį tyrimą, kurio metu du kartus per savaitę skiriamo profilaktinio gydymo režimo veiksmingumas palygintas su gydymu pagal poreikį ir nustatytas hemostatinis poveikis kraujavimo epizodų atveju. 137 AGP vyrams (nuo 12 iki 65 metų), sergantiems sunkia hemofilija A, buvo skirta bent viena ADYNOVI infuzija. Dvidešimt penki iš 137 tiriamųjų buvo paaugliai (nuo 12 iki mažiau nei 18 metų).

Profilaktinis gydymas suaugusiesiems ir paaugliams

Pagrindiniame tyrime tiriamiesiems buvo skiriamas profilaktinis gydymas (n = 120) ADYNOVI skiriant 40–50 TV/kg dozę du kartus per savaitę arba gydymas ADYNOVI pagal poreikį (n = 17) skiriant 10–60 TV/kg dozę 6 mėnesius. Dozavimo intervalo mediana buvo 3,6 dienos, o vidutinė dozė (SN) buvo 48,7 (4,4) TV/kg. Šimtas aštuoniolikai iš 120 (98 %) tiriamųjų profilaktikos grupėje buvo tęsiamas pradinis rekomenduojamas režimas nekeičiant dozės, o 2 tiriamiesiems, taikant profilaktinį gydymą, dozė buvo padidinta iki 60 TV/kg dėl kraujavimo į tikslinius sąnarius.

Populiacijoje pagal protokolą, t. y. skiriant specifinius dozių režimus pagal protokolą, iš viso 101 tiriamajam profilaktikos grupėje paskirtas vartojimo du kartus per savaitę režimas, o 17 tiriamųjų buvo gydomi epizodiškai gydymo pagal poreikį grupėje. Metinio kraujavimo dažnio (angl. „Annualised Bleeding Rate“, ABR) mediana gydymo pagal poreikį grupėje buvo 41,5, palyginti su 1,9 du kartus per savaitę skiriamo profilaktinio gydymo grupėje. Sąnarių ABR mediana (Q1; Q3) pagal poreikį gydomų pacientų grupėje buvo 38,1 (24,5; 44,6), palyginti su 0,0 (0,0; 2,0) profilaktikos grupėje, o spontaninių ABR mediana buvo 21,6 (11,2; 33,2) gydymo pagal poreikį grupėje, palyginti su 0,0 (0,0; 2,2) profilaktikos grupėje. Visos analizuojamos populiacijos rezultatai buvo tokie pat, kaip ir populiacijoje pagal protokolą. Pažymėtina, kad ABR negalima palyginti tarp skirtingų faktoriaus koncentracijų ir skirtingų klinikinių tyrimų.

Keturiasdešimt iš 101 tiriamojo profilaktikos grupėje (40 %) nepatyrė kraujavimo epizodų, 58 iš 101 tiriamojo (57 %) nepatyrė kraujavimo į sąnarį epizodų ir 58 tiriamieji iš 101 (57 %) nepatyrė spontaninių kraujavimo epizodų. Visi tiriamieji gydymo pagal poreikį grupėje patyrė kraujavimo epizodų, įskaitant kraujavimo į sąnarius ar spontaninio kraujavimo epizodus.

Kraujavimo epizodų gydymas suaugusiesiems ir paaugliams

Pagrindiniame tyrime populiacijoje pagal protokolą ADYNOVI iš viso buvo gydyta 518 kraujavimo epizodų. Iš jų 361 kraujavimo epizodas (n = 17 tiriamųjų) pasireiškė gydymo pagal poreikį grupėje ir 157 (n = 61 tiriamasis) – profilaktikos grupėje. Vienos infuzijos dozės mediana gydant visus kraujavimo epizodus populiacijoje pagal protokolą buvo 32,0 (kvartilių skirtumas (angl. „interquartile range“, IQR: 21,5) TV vienam kg kūno svorio. Apibendrinant 95,9 % kraujavimo epizodų buvo suvaldyti paskyrus nuo 1 iki 2 infuzijų ir 85,5 % – tik 1 infuziją. Įvertinus 518 kraujavimo epizodų, 96,1 % atvejų atsakas į gydymą ADYNOVI įvertintas kaip puikus (po pirmosios infuzijos visiškai išnyko skausmas ir objektyvūs kraujavimo požymiai) arba geras (reikšmingas skausmo sumažėjimas ir (arba) kraujavimo simptomų palengvėjimas).

Valdymas operacijos metu (chirurginė profilaktika) suaugusiesiems ir paaugliams

Chirurginio gydymo tyrimo metu 21 atskiram tiriamajam atlikta ir įvertinta 21 sudėtinga chirurginė procedūra ir 5 papildomos nesudėtingos operacijos. Prieš sudėtingą operaciją skirta pradinė dozė svyravo nuo 36 TV/kg iki 109 TV/kg (mediana: 63 TV/kg), o bendra po operacijos skiriama dozė svyravo nuo 186 TV/kg iki 1320 TV/kg (mediana: 490 TV/kg). Bendroji dozės mediana sudėtingų operacijų atveju buvo 553 TV/kg (intervalas: 248–1394 TV/kg), o bendrosios dozės mediana nesudėtingų operacijų atveju – 106 TV/kg (intervalas: 76–132 V/kg).

Visų 26 (21 sudėtingos, 5 nesudėtingų) procedūrų atveju hemostatinis poveikis prieš operaciją, operacijos metu ir po jos buvo įvertintas kaip puikus (netekto kraujo kiekis nebuvo didesnis už tą, kurio tikimasi atliekant tokio tipo procedūras hemofilija nesergantiems pacientams, taip pat perpylimui reikalingų kraujo komponentų kiekis mažesnis arba toks pats, kokio tikimasi gydant hemofilija nesergančius pacientus). Vidutinis (IQR) nustatytas intraoperacinis netekto kraujo kiekis (n = 14) buvo 10,0 (20,0) ml, palyginti su prognozuojamu vidutiniu netekto kraujo kiekiu (n = 14) 150,0 (140,0) ml sudėtingų ortopedinių operacijų atveju.

Ilgalaikis profilaktinis gydymas suaugusiųjų, paauglių ir vaikų grupėse

Ilgalaikiame saugumo ir veiksmingumo tyrime kraujavimo epizodų profilaktika ir gydymas ADYNOVI buvo vertinami 216 vaikų ir suaugusių AGP, sergančių sunkia hemofilijos A forma, kurie anksčiau dalyvavo kituose ADYNOVI tyrimuose arba nebuvo gydyti ADYNOVI. Gydytų pacientų populiacijoje tiriamieji vartojo fiksuotą dozę du kartus per savaitę – nuo 40 iki 50 TV/kg, jeigu amžius buvo ≥ 12 metų, arba nuo 40 iki 60 TV/kg, jeigu amžius buvo < 12 metų. Jei reikėjo išlaikyti VIII faktoriaus mažiausios koncentracijos lygį > 1 %, dozė buvo koreguojama iki 80 TV/kg du kartus per savaitę. Tiriamiesiems, kuriems parinktas individualizuotas (farmakokinetiškai pritaikytas) profilaktinis gydymo režimas, buvo skirta iki 80 TV/kg dozės vienai infuzijai bent du kartus per savaitę, kai tikslinė VIII faktoriaus mažiausia koncentracija buvo ≥ 3 %. Profilaktinio gydymo režimo ABR, kraujavimo vieta ir etiologija pateikiama 3 lentelėje.

3 lentelė. Metinis kraujavimo dažnis (ABR) pagal profilaktinio gydymo režimą (ITT populiacija)

Kraujavimo vietos etiologija	Dukart per savaitę (N = 186)	Kas dienas (N = 56)	Kas 7 dienas (N = 15)	PK pritaikytas[a] (N = 25)
	Vidurkis (Taško įverčiai – 95 % pasikliautinasis intervalas)			
Bendrai	2,2 (1,85; 2,69)	2,1 (1,54; 2,86)	2,7 (1,44; 5,20)	2,6 (1,70; 4,08)
Sąnarys	1,2 (0,96; 1,58)	1,1 (0,81; 1,55)	2,0 (0,90; 4,62)	1,4 (0,91; 2,17)
Spontaninis	1,2 (0,92; 1,56)	1,3 (0,87; 2,01)	1,8 (0,78; 4,06)	1,0 (0,54; 1,71)

Taško įverčiai ir 95 % pasikliautinieji intervalai gauti iš generalizuoto linijinio modelio, rodančio neigiamą binominį pasiskirstymą su logaritminio ryšio funkcija.
Tiriamieji, vartojantys kartotinių režimų dozes, yra įtraukti į kelių gydymo schemų suvestines.
Įtraukti visi tyrimo dalyviai (suaugusieji ir < 18 metų vaikai. Į dozavimo dukart per savaitę ir PK pritaikytos dozės režimo grupę < 12 metų tiriamieji nebuvo įtraukti, skiriant kas 5 ir 7 dienas).
ITT = ketinta gydyti, N = į analizę įtrauktų tiriamųjų skaičius
[a] Tikslinis VIII faktoriaus aktyvumo žemiausias lygis ≥ 3 % normalaus

Pažymėtina, kad ABR negalima palyginti tarp skirtingų faktoriaus koncentracijų ir skirtingų klinikinių tyrimų.

Ilgalaikis hemostatinis veiksmingumas buvo įvertintas 910 kraujavimo epizodų, gydytų ADYNOVI, ir 88,5 % kraujavimo epizodų jis buvo įvertintas puikiai arba gerai. Pagal amžiaus kategorijas ir tiek fiksuotos dozės, tiek PK pritaikytos dozės režimo atveju, > 85 % kraujavimo gydymų buvo įvertinti kaip puikūs arba geri. Dauguma kraujavimo epizodų buvo gydomi viena (74,0 %) arba dviem (15,4 %) infuzijomis.

Suaugusiųjų ir paauglių individualizuotos profilaktikos PROPEL klinikinis tyrimas

ADYNOVI saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas perspektyviajame, atsitiktinių imčių, atvirame daugiacentriame tyrime, kuriame dalyvavo 121 (115 atrinkta atsitiktinių imčių būdu) paauglių (12–18 metų amžiaus) ir suaugusiųjų AGP, sergančių sunkia hemofilijos A forma, 12 mėnesių gydymo laikotarpiu. Tyrime buvo lyginami 2 PK pritaikyti ADYNOVI profilaktinio dozavimo režimai, kai tikslinis VIII faktoriaus mažiausias lygis buvo 1–3 %, vartojant du kartus per savaitę (N = 57) arba 8–12 %, vartojant kas antrą dieną (N = 58), įvertinant tiriamųjų, kurie per antrąjį 6 mėnesių tyrimo laikotarpį pasiekė bendrą ABR 0, proporcijas.

Vidutinės profilaktinės dozės, vartojamos 1–3 % ir 8–12 % mažiausio lygio grupėse, buvo atitinkamai 3 866,1 TV/kg per metus [infuzijų per savaitę vidurkis (SN) = 2,3 (0,58)] ir 7 532,8 TV/kg per metus [infuzijų per savaitę vidurkis (SN) = 3,6 (1,18)]). Po dozės koregavimo per pirmąjį 6 mėnesių trukmės profilaktikos laikotarpį, mažiausių lygių per antrąjį 6 mėnesių laikotarpį (remiantis vieno etapo krešėjimo tyrimu ir skaičiuojant iki planuojamo infuzijos intervalo pabaigos) mediana svyravo nuo 2,10 TV/dl iki 3,00 TV/dl 1–3 % mažiausio lygio grupėje ir nuo 10,70 TV/dl iki 11,70 TV/dl 8–12 % mažiausio lygio grupėje, rodanti, kad 2 profilaktikos režimų dozavimas apskritai buvo tinkamas, norint pasiekti ir išlaikyti pageidaujamus VIII faktoriaus mažiausius lygius.

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – tiriamųjų, kurių bendras ABR per antrąjį 6 mėnesių laikotarpį buvo 0, dalis, ITT pacientų populiacijoje nebuvo pasiekta (p reikšmė = 0,0545), tačiau buvo pasiekta populiacijoje pagal protokolą (p = 0,0154). Atsitiktinių imčių būdu atrinktų tiriamųjų, kurių bendras ABR, spontaninis ABR ir spontaninis metinis kraujavimo į sąnarius dažnis (AJBR) buvo 0 per antrąjį 6 mėnesių tyrimo laikotarpį, proporcijos populiacijoje pagal protokolą pateiktos 4 lentelėje.

4 lentelė. Metinis kraujavimo dažnis (ABR) 0, antrasis 6 mėnesių tyrimo laikotarpis

	Tiriamųjų, kuriems 6 mėnesius nepasireiškė kraujavimas, dalis (Taško įverčiai – 95 % pasikliautinasis intervalas)	
	ITT populiacija	
	1–3 % mažiausias lygis (N = 57)	**8–12 % mažiausias lygis (N = 58)**
Bendras ABR 0	0,421 (0,292; 0,549)	0,621(0,491; 0,750)
Spontaninis ABR 0	0,596 (0,469; 0,724)	0,760 (0,645; 0,875)
Spontaninis AJBR 0	0,649 (0,525; 0,773)	0,850 (0,753; 0,947)
ABR = metinis kraujavimo dažnis, AJBR = metinis kraujavimo į sąnarius dažnis Metinis kraujavimo dažnis nustatomas padalijus kraujavimų skaičių iš stebėjimo laikotarpio metais.		
	Tiriamųjų, kuriems 6 mėnesius nepasireiškė kraujavimas, dalis (Taško įverčiai – 95 % pasikliautinasis intervalas)	
	Populiacija pagal protokolą	
	1–3 % mažiausias lygis (N = 52)	**8–12 % mažiausias lygis (N = 43)**
Bendras ABR 0	0,404 (0,270; 0,549)	0,674 (0,515; 0,809)
Spontaninis ABR 0	0,596 (0,451; 0,730)	0,814 (0,666; 0,916)
Spontaninis AJBR 0	0,654 (0,509; 0,780)	0,907 (0,779; 0,974)
ABR = metinis kraujavimo dažnis, AJBR = metinis kraujavimo į sąnarius dažnis Populiacija pagal protokolą = visi tiriamieji, kurie baigė antrąjį 6 mėnesių profilaktinį gydymą ir neturėjo jokių didelių, poveikį tyrimo rezultatams turinčių nukrypimų nuo protokolo. Metinis kraujavimo dažnis nustatytas padalijus kraujavimų skaičių iš stebėjimo laikotarpio metais.		

Pažymėtina, kad ABR negalima palyginti tarp skirtingų faktoriaus koncentracijų ir skirtingų klinikinių tyrimų.

Bendras ABR, spontaninis ABR ir spontaninis AJBR per antrąjį 6 mėnesių tyrimo laikotarpį pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. Metinis kraujavimo dažnis (ABR) per antrąjį 6 mėnesių tyrimo laikotarpį

	(ITT populiacija)			
	1–3 % mažiausias lygis (N = 57)		**8–12 % mažiausias lygis (N = 53)**	
	Mediana	Vidurkis (SN)	Mediana	Vidurkis (SN)
Bendras ABR	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
Spontaninis ABR	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
Spontaninis AJBR	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
ABR = metinis kraujavimo dažnis, AJBR = metinis kraujavimo į sąnarius dažnis Metinis kraujavimo dažnis nustatytas padalijus kraujavimų skaičių iš stebėjimo laikotarpio metais.				
	Populiacija pagal protokolą			
	1–3 % mažiausias lygis (N = 52)		**8–12 % mažiausias lygis (N = 43)**	
	Mediana	Vidurkis (SN)	Mediana	Vidurkis (SN)
Bendras ABR	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
Spontaninis ABR	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
Spontaninis AJBR	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
ABR = metinis kraujavimo dažnis, AJBR = metinis kraujavimo į sąnarius dažnis Populiacija pagal protokolą = visi tiriamieji, kurie baigė antrąjį 6 mėnesių profilaktinį gydymą ir neturėjo jokių didelių, poveikį tyrimo rezultatams turinčių nukrypimų nuo protokolo. Metinis kraujavimo dažnis nustatytas padalijus kraujavimų skaičių iš stebėjimo laikotarpio metais.				

Iš viso ADYNOVI buvo gydomi 242 kraujavimo epizodai 66 tiriamiesiems; 155 kraujavimo atvejai 40 tiriamųjų 1–3 % mažiausio lygio grupėje ir 87 kraujavimo atvejai 26 tiriamiesiems 8–12 % mažiausio lygio grupėje. Dauguma kraujavimo atvejų (86,0 %, 208/242) buvo gydomi 1 arba 2 infuzijomis; kraujavimo epizodo gydymas buvo įvertintas kaip puikus arba geras 84,7 % (205/242) kraujavimo atvejų.

Vaikų populiacija

Pediatrinis tyrimas, kuriame dalyvavo jaunesni kaip 12 metų anksčiau gydyti pacientai (AGP)
Atliekant pediatrinį tyrimą vaistinio preparato dozė buvo skirta 66 AGP, sergantiems sunkia hemofilija A (32 tiriamiesiems, kurių amžius < 6 metai, ir 34 tiriamiesiems, kurių amžius nuo 6 iki < 12 metų). Profilaktinis režimas – nuo 40 iki 60 TV/kg ADYNOVI du kartus per savaitę. Vidutinė dozė (SN) buvo 54,3 (6,3) TV/kg, o per savaitę suleidžiamų infuzijų dažnio mediana buvo 1,87. Bendroji ABR mediana buvo 2,0 (IQR: 3,9), vertinant 65 tiriamuosius populiacijos pagal protokolą grupėje, o ABR mediana spontaninių ir kraujavimo į sąnarius epizodų atvejais buvo 0 (IQR: 1,9). Dvidešimt keturiems iš 65 tiriamųjų (37 %) kraujavimo epizodų visai nepasireiškė, 47 iš 65 tiriamųjų (72 %) nepatyrė kraujavimo į sąnarius epizodų, o 43 iš 65 tiriamųjų (66 %) nepatyrė spontaninių kraujavimo epizodų profilaktikos grupėje.

82,9 % iš 70 kraujavimo epizodų, nustatytų pediatrinio tyrimo metu, buvo kontroliuojami 1 infuzija, 91,4 % – 1 arba 2 infuzijomis. 63 iš 70 (90,0 %) kraujavimo epizodų atvejų kraujavimo kontrolė įvertinta kaip puiki (po pirmosios infuzijos visiškai išnyko skausmas ir objektyvūs kraujavimo požymiai) arba gera (reikšmingas skausmo sumažėjimas ir (arba) kraujavimo simptomų palengvėjimas).

Pediatrinis tyrimas, kuriame dalyvavo jaunesni kaip 6 metų anksčiau negydyti pacientai (ANP)
ADYNOVI vartojimas jaunesniems kaip 12 metų vaikams neindikuotinas (informacija apie vartojimą vaikams pateikiama 4.2 skyriuje).

ADYNOVI saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami iš viso 120 vaikų (ANP), sergančių sunkia hemofilija A, kuriems skirta dozė. Profilaktinis režimas buvo nuo 20 iki 50 TV/kg ADYNOVI bent

vieną kartą per savaitę arba pagal poreikį ≥ du kartus per savaitę, o vienos infuzijos vidutinė dozė (SN) buvo 45,5 (7,83) TV/kg.

Vidutinis taškinis įvertis (95 % PI), remiantis neigiamu binominiu bendrojo ABR GLM modeliu, buvo 1,70 (1,20; 2,42); 0,96 (0,70; 1,31) ir 2,32 (1,67; 3,22) atitinkamai taikant profilaktiką vieną kartą per savaitę, ≥ du kartus per savaitę ir gydymą pagal poreikį.

Pažymėtina, kad ABR negalima palyginti tarp skirtingų faktoriaus koncentracijų ir skirtingų klinikinių tyrimų.

Iš viso atliekant pediatrinį (ANP) tyrimą gydyti 775 kraujavimo epizodai, 614 (79,2 %) buvo kontroliuojami 1 infuzija, o 87 (11,2 %) buvo kontroliuojami 2 infuzijomis. Kraujavimo kontrolė įvertinta kaip puiki arba gera 492 iš 517 (95,1 %) kraujavimo epizodų, kurių veiksmingumas vertintas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

ADYNOVI farmakokinetika (FK) buvo įvertinta atlikus kryžminį oktokogo alfa tyrimą su 26 tiriamaisiais (18 suaugusiųjų ir 8 paaugliais) ir 22 tiriamaisiais (16 suaugusiųjų ir 6 paaugliais) po 6 gydymo ADYNOVI mėnesių. Plazmos VIII faktoriaus aktyvumas buvo matuojamas atliekant vienos pakopos krešėjimo tyrimą ir chromogeninį tyrimą.

Remiantis vienos pakopos krešėjimo ir chromogeninių tyrimų rezultatais, ADYNOVI pasižymi atitinkamai nuo 1,4 iki 1,5 karto ilgesniu pusinės eliminacijos periodu nei rekombinantinis viso ilgio žmogaus VIII koaguliacijos faktorius (oktokogas alfa) paauglių ir suaugusiųjų populiacijoje. Taip pat nustatytas AUC padidėjimas ir klirenso sumažėjimas, palyginti su pradine oktokogo alfa molekule. Abiejų vaistinių preparatų laipsniškas atsistatymas buvo panašus. FK parametrų pokyčiai suaugusiųjų ir paauglių populiacijoje buvo vienodi, taip pat vienodi atliekant vienos pakopos krešėjimo tyrimą ir chromogeninį substratų tyrimą.

Pediatrinė farmakokinetika

Farmakokinetiniai parametrai apskaičiuoti ištyrus 39 tiriamuosius, jaunesnius kaip 18 metų (ketinamų gydyti (angl. „intent to treat“) tiriamųjų analizė): 14 vaikų (nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų), 17 vyresnių vaikų (nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų) ir 8 paauglius (nuo 12 iki < 18 metų). Pusinės eliminacijos periodas buvo nuo 1,3 iki 1,5 karto ilgesnis atliekant tiek vienos pakopos krešėjimo tyrimą, tiek chromogeninį tyrimą. Jaunesnių kaip 12 metų vaikų grupėje ADYNOVI vidutinis klirensas (pagal kūno svorį) buvo didesnis, o vidutinis pusinės eliminacijos periodas mažesnis, palyginti su suaugusiaisiais. Jaunesniems kaip 12 metų vaikams gali prireikti skirti didesnę dozę, žr. 4.2 skyriuje.

6 lentelė. Farmakokinetikos parametrai naudojant chromogeninį tyrimą (aritmetinis vidurkis ± SN)

FK parametrai	ADYNOVI Suaugusieji (18 metų ir vyresni) N = 18 Dozė: 45 ± 5 TV/kg	ADYNOVI Paaugliai (nuo 12 iki < 18 metų) N = 8 Dozė: 45 ± 5 TV/kg	ADYNOVI Pacientai vaikai (nuo 6 iki < 12 metų) N = 17 Dozė: 50 ± 10 TV/kg	ADYNOVI Pacientai vaikai (< 6 metų) N = 14 Dozė: 50 ± 10 TV/kg
Planas	Individuali FK su visais mėginiais[a]		Populiacijos FK su retais mėginiais[b]	
Galutinis pusinės eliminacijos periodas (h)	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
MRT (h)	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
CL [ml/(kg·h)][d]	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Laipsniškas atsistatymas [(TV/dl)/(TV/kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	Net.[c] (2,19 ± 0,40)	Net.[c] (1,90 ± 0,27)
$AUC_{0\text{-}Inf}$ (TV·h/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} (TV/dl)	145 ± 29	117 ± 28	Net.[c] (130 ± 24)	Net.[c] (117 ± 16)

Sutrumpinimai: C_{max} = didžiausias stebėtas aktyvumas, AUC = plotas po kreive, MRT = vidutinis pasišalinimo laikas, CL = klirensas, V_{ss} = pagal kūno svorį nustatomas pasiskirstymo tūris pastovioje stadijoje

[a] Individuali FK su 12 po infuzijos paimtų mėginių

[b] Populiacijos FK modelis su 3 mėginiais po infuzijos, paimtais pagal atsitiktinės atrankos paėmimo tvarkaraštį

[c] NET., netaikoma, nes laipsniškas atsistatymas ir C_{max} vaikams nustatyti vertinant individualią FK. Laipsniško atsistatymo ir C_{max} rezultatai nustatyti vertinant individualią farmakokinetiką skliaustuose.

[d] Į klirenso analizę nebuvo įtraukta nuo 12 iki < 18 metų grupei priklausančio 122001 tiriamojo 12,18 ml/(kg h) klirenso vertė.

Laipsniškas atsistatymas (LA) toliau vertintas 99 jaunesniems kaip 6 metų ANP; gydymo metu jis išliko gana stabilus: vidutinės (SN) LA vertės buvo 1,670 (0,594) (TV/dl)/(TV/kg) (n = 99), 1,617 (0,640) (TV/dl)/(TV/kg) (n = 47), 1,805 (0,593) (TV/dl)/(TV/kg) (n = 87) ir 1,873 (0,440) (TV/dl)/(TV/kg) (n = 89) atitinkamai tyrimo pradžioje, per 3 vizitą (ED 15 ± 1), per 6 vizitą (ED 40 ± 3) ir baigus / nutraukus tyrimą (ED 100–110).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimą su krabaėdžių makakų rūšies beždžionėmis, dviem gyvūnams iš vidutinės dozės grupės (350 TV/kg) buvo nustatyta inkstų vakuolizacija. Vakuolizacija neišnyko po 2 savaičių. Ikiklinikiniame tyrime pastebėtos inkstų vakuolizacijos reikšmė žmonėms nežinoma.

Ikiklinikiniai duomenys apima tik 1 mėnesio poveikį ir nebuvo atlikti ADYNOVI tyrimai su jaunikliais. Taigi nebuvo galima daryti išvados dėl galimo PEG kaupimosi įvairiuose audiniuose / organuose, rizikos, kuri yra susijusi su ilgalaikiu ADYNOVI vartojimu vaikų populiacijoje.
ADYNOVI genotoksiškumo, kancerogeniškumo ar toksinio poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Manitolis (E421)
Trehalozė dihidratas
Histidinas
Glutationas
Natrio chloridas
Kalcio chloridas dihidratas (E509)
Tris(hidroksimetil)aminometanas
Polisorbatas 80 (E433)

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai.

Neatidarytą vaistinį preparatą galima laikyti kambario temperatūroje (iki 30 °C) iki 3 mėnesių. Laikant kambario temperatūroje 3 mėnesių pabaigos data turi būti užrašoma ant vaistinio preparato dėžutės. Ši data neturi būti vėlesnė už pradinę ant išorinės dėžutės nurodytą datą. Baigiantis šiam laikotarpiui vaistinio preparato negalima dėti atgal į šaldytuvą, jis turi būti suvartotas arba išmestas.

Po paruošimo

Nustatyta, kad laikomas ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka 3 valandas. Dėl mikrobiologinio užterštumo pavojaus vaistinį preparatą rekomenduojama vartoti nedelsiant, nebent tirpalo paruošimo metodas užtikrina apsaugą nuo mikrobiologinio užteršimo. Jei vaistinis preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Negalima šaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.

ADYNOVI su „BAXJECT II HI-Flow“ įtaisu: flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

ADYNOVI BAXJECT III sistemoje: sandarią lizdinę plokštelę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugota nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo flakonas, uždarytas chlorbutilo gumos kamščiu, kuriame yra 250 TV, 500 TV, 1 000 TV, 2 000 TV arba 3 000 TV miltelių.

I tipo stiklo flakonas, uždarytas chlorbutilo arba brombutilo gumos kamščiu, kuriame yra 5 ml injekcinio vandens.

Vaistinis preparatas tiekiamas viena iš šių pakuočių:

- ADYNOVI su „BAXJECT II HI-Flow“ įtaisu: Kiekvienoje pakuotėje yra miltelių flakonas, tirpiklio flakonas ir paruošimo įtaisas („BAXJECT II Hi-Flow“);
- ADYNOVI BAXJECT III sistemoje: kiekvienoje pakuotėje yra paruošta vartoti BAXJECT III sistema sandarioje lizdinėje plokštelėje; miltelių flakonas ir tirpiklio flakonas yra iš anksto surinkti paruošimui.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojant paruoštą vaistinį preparatą būtina apžiūrėti ir patikrinti, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakito spalva. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalescencinis. Nenaudokite drumsto arba nuosėdų turinčio tirpalo.

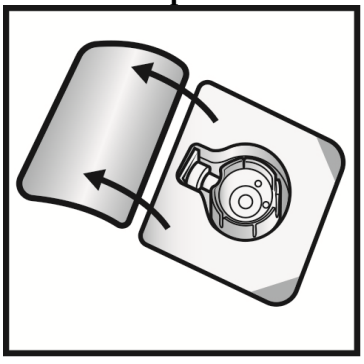
Paruošto tirpalo pH yra nuo 6,7 iki 7,3. Osmoliališkumas yra ≥ 380 mOsmol/kg.

Paruošimas naudojant „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaisą

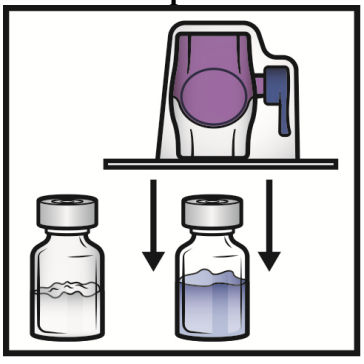
Ruošdami naudokite tik pakuotėje esantį tirpiklio flakoną ir tirpalo paruošimo įtaisą.

1. Atliekant paruošimo procedūrą reikia laikytis antiseptikos metodikos (švaros ir apsaugos nuo mikroorganizmų) ir dirbti ant plokščio paviršiaus.
2. Prieš vartojant miltelių ir tirpiklio flakonus reikia palaikyti, kol pasieks kambario temperatūrą (nuo 15 °C iki 25 °C).
3. Nuo miltelių ir tirpiklio flakonų nuimkite plastikinius dangtelius.
4. Alkoholiu sudrėkintomis servetėlėmis nuvalykite guminius kamščius ir prieš naudodami palaukite, kol jie išdžius.
5. Nulupdami dangtelį ir neliesdami vidaus atidarykite „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso pakuotę (A pav.). Neišimkite iš pakuotės įtaiso.
6. Apverskite pakuotę. Spauskite tiesiai žemyn, kol visiškai įkišite skaidrų plastikinį smaigalį per tirpiklio flakono kamštį (B paveikslas).
7. Suimkite „BAXJECT II Hi-Flow“ pakuotę už krašto ir traukite ją nuo įtaiso (C pav.). Nenuimkite nuo „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso mėlyno dangtelio. Nelieskite neapsaugoto violetinės spalvos plastikinio smaigalio.
8. Apverskite sistemą taip, kad tirpiklio flakonas būtų viršuje. Spausdami tiesiai žemyn greitai iki galo įkiškite violetinės spalvos plastikinį smaigalį į miltelių flakono kamštį (D pav.). Vakuumas įtrauks tirpiklį į miltelių flakoną.
9. Švelniai sukiokite, kol milteliai visiškai ištirps. Paruošę neužšaldykite.

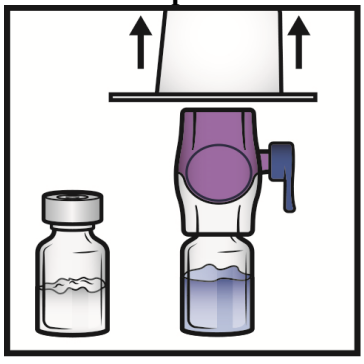
A pav.



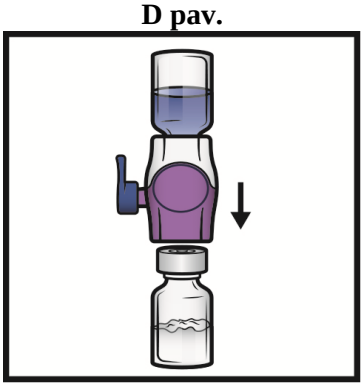
B pav.



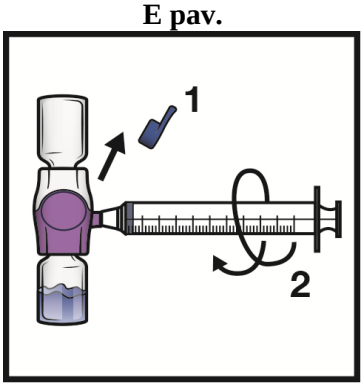
C pav.



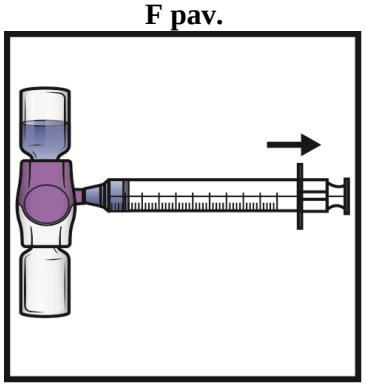
D pav.



E pav.



F pav.



Leidimas

- Prieš leisdami apžiūrėkite paruoštą tirpalą ir patikrinkite, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakito spalva.
  - Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis.
  - Pastebėję kietųjų dalelių arba pakitusią spalvą, tirpalo nenaudokite.
- Suleiskite paruoštą tirpalą iš karto, kai tik tai įmanoma, bet ne vėliau kaip per 3 valandas nuo paruošimo.

Leidimo etapai

1. Nuo „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso nuimkite mėlyną dangtelį (E pav.). **Neįtraukite į švirkštą oro.** Prie „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso prijunkite švirkštą. Rekomenduojama naudoti švirkštą su „Luer-lock“ jungtimi.
2. Apverskite sistemą (kad miltelių flakonas būtų viršuje). Lėtai traukdami stūmoklį atgal įtraukite paruoštą tirpalą į švirkštą (F pav.).
3. Ištraukite švirkštą; uždėkite adatą ir suleiskite į veną. Jeigu pacientui reikia suleisti daugiau nei vieną ADYNOVI flakoną, į tą patį švirkštą galima sutraukti kelių flakonų turinį. Kiekvienam-ADYNOVI flakonui paruošti naudojant tirpiklį reikia atskiro „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso.
4. Suleisti reikia per 5 minutes (didžiausias infuzijos greitis – 10 ml per min.).

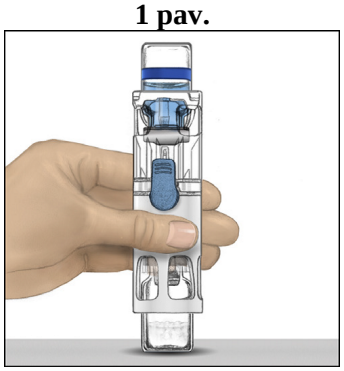
Primygtinai rekomenduojama kiekvieną kartą leidžiant ADYNOVI užsirašyti vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį. Nuplėšiamos etiketės pateikiamos ant miltelių flakono.

Paruošimas naudojant BAXJECT III sistemą

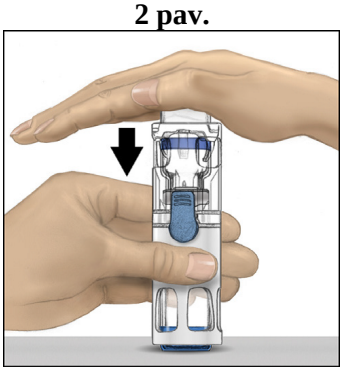
Nenaudokite, jei lizdinės plokštelės dangtelis nėra visiškai sandarus.

1. Jei vaistinis preparatas laikomas šaldytuve, išimkite sandarią lizdinę plokštelę (joje yra miltelių ir tirpiklio flakonai, iš anksto įdėti į sistemą, kad būtų galima paruošti) iš šaldytuvo ir palaukite, kol sušils iki kambario temperatūros (nuo 15 °C iki 25 °C).
2. Kruopščiai nusiplaukite rankas šiltu vandeniu su muilu.
3. Nuplėšdami dangtelį atidarykite ADYNOVI lizdinę plokštelę. Išimkite BAXJECT III sistemą iš lizdinės plokštelės.
4. Pastatykite miltelių flakoną ant plokščio paviršiaus taip, kad tirpiklio flakonas būtų viršuje (1 pav.). Ant tirpiklio flakono yra mėlyna juostelė. Nenuimkite mėlyno dangtelio, kol toliau instrukcijose bus nurodyta tai padaryti.
5. Viena ranka laikydami miltelių flakoną, įdėtą į BAXJECT III sistemą, kita ranka tvirtai spauskite tirpiklio flakoną, kol sistema bus visiškai suardyta ir tirpiklis sutekės į miltelių flakoną (2 pav.). Nekelkite sistemos, kol sutekės visas tirpiklis.
6. Patikrinkite, ar sutekėjo visas tirpiklis. Švelniai sukiokite, kol ištirps visos medžiagos (3 pav.). Įsitikinkite, kad milteliai visiškai ištirpo. Antraip ne visas paruoštas tirpalas pratekės per prietaiso filtrą. Vaistinis preparatas tirpsta greitai (paprastai trumpiau nei 1 minutę). Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ir be dalelių.

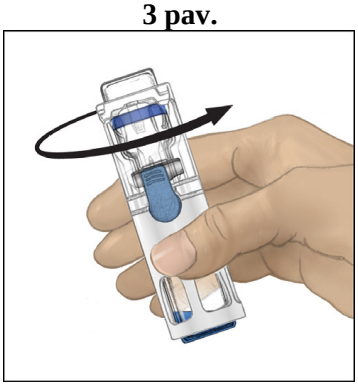
1 pav.



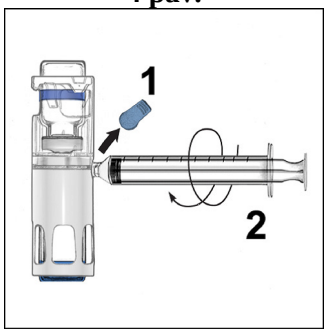
2 pav.



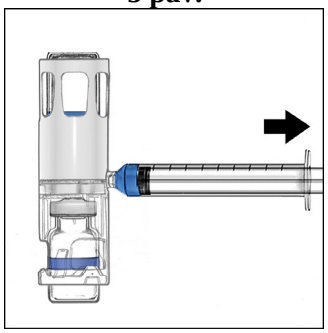
3 pav.



4 pav.



5 pav.



Leidimas

- Prieš leisdami apžiūrėkite paruoštą tirpalą ir patikrinkite, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakito spalva.
  - Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis.
  - Pastebėję kietųjų dalelių arba pakitusią spalvą, tirpalo nenaudokite.
- Suleiskite paruoštą tirpalą iš karto, kai tik tai įmanoma, bet ne vėliau kaip per 3 valandas nuo paruošimo.

Leidimo etapai

1. Nuo BAXJECT III įtaiso nuimkite mėlyną dangtelį (4 pav.). **Neįtraukite į švirkštą oro.** Prie BAXJECT III įtaiso prijunkite švirkštą. Rekomenduojama naudoti švirkštą su „Luer-lock“ jungtimi.
2. Apverskite sistemą (kad miltelių flakonas būtų viršuje). Lėtai traukdami stūmoklį atgal, įtraukite paruoštą tirpalą į švirkštą (5 pav.).
3. Ištraukite švirkštą; uždėkite adatą ir suleiskite į veną. Jeigu pacientui reikia suleisti daugiau nei vieną ADYNOVI flakoną, į tą patį švirkštą galima sutraukti kelių flakonų turinį.
4. Suleisti reikia per 5 minutes (didžiausias infuzijos greitis – 10 ml per min.).

Primygtinai rekomenduojama kiekvieną kartą leidžiant ADYNOVI užsirašyti vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį. Nuplėšiamos etiketės pateikiamos ant lizdinės plokštelės.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. sausio 8 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. lapkričio 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

▼Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 250 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ADYNOVI 500 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ADYNOVI 1 000 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

ADYNOVI 250 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 250 TV žmogaus koaguliacijos VIII faktoriaus (rDNA), rurioktokogo alfa pegolo, atitinkančio 125 TV/ml koncentraciją paruošus tirpalą su 2 ml tirpiklio.

ADYNOVI 500 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 500 TV žmogaus koaguliacijos VIII faktoriaus (rDNA), rurioktokogo alfa pegolo, atitinkančio 250 TV/ml koncentraciją paruošus tirpalą su 2 ml tirpiklio.

ADYNOVI 1 000 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Kiekviename flakone yra 1 000 TV žmogaus koaguliacijos VIII faktoriaus (rDNA), rurioktokogo alfa pegolo, atitinkančio 500 TV/ml koncentraciją paruošus tirpalą su 2 ml tirpiklio.

Stiprumas (tarptautiniais vienetais) nustatytas atliekant Europos farmakopėjos chromogeninį tyrimą. Specifinis ADYNOVI aktyvumas yra maždaug 3 800–6 000 TV/mg baltymo.

Rurioktokogas alfa pegolas [PEGiliuotas žmogaus koaguliacijos VIII faktorius (rDNA)] yra baltymas, sudarytas iš 2 332 aminorūgščių, kurių molekulinė masė apytiksliai 280 kDa, konjuguotas su 20 kDa polietilenglikoliu (PEG). Jis gaminamas taikant rekombinantinės DNR technologiją kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) ląstelėse.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas
Kiekviename miltelių flakone yra 0,45 mmol (10 mg) natrio ir 0,5 mg polisorbato 80 (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (milteliai injekciniam tirpalui).

Milteliai: nuo baltos iki pilkšvos spalvos purieji milteliai.
Tirpiklis: skaidrus ir bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

12 metų ir vyresnių pacientų, sergančių hemofilija A (paveldėtoji VIII krešėjimo faktoriaus stoka), kraujavimo gydymas ir profilaktika.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turėtų prižiūrėti gydytojas, turintis hemofilijos gydymo patirties.

Gydymo stebėjimas

Gydymo metu rekomenduojama naudoti tinkamus VIII faktoriaus nustatymo metodus, kurie padėtų nustatyti skiriamą dozę ir pakartotinių infuzijų dažnį. Individualus pacientų atsakas į VIII faktorių gali skirtis dėl nevienodos pusinės eliminacijos ir atsistatymo. Per mažo ar per didelio svorio pacientams gali tekti koreguoti dozę atsižvelgiant į kūno svorį. Jei taikomas pakeičiamasis gydymas, būtinas kruopštus stebėjimas atliekant koaguliacijos (VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje) analizę, ypač per sudėtingas chirurgines operacijas.
Atlikus plataus masto tyrimą nustatyta, kad VIII faktoriaus lygį plazmoje galima stebėti atliekant chromogeninį medžiagos tyrimą arba vienos pakopos krešėjimo tyrimą, paprastai atliekamą klinikinėse laboratorijose.

Dozavimas

Pakeičiamojo gydymo dozė ir trukmė priklauso nuo VIII faktoriaus stokos sunkumo, nuo kraujavimo vietos ir laipsnio bei paciento klinikinės būklės.

Skiriamo VIII faktoriaus vienetų skaičius išreiškiamas tarptautiniais vienetais (TV), remiantis dabartiniu PSO (Pasaulio sveikatos organizacijos) VIII faktoriaus vaistinių preparatų koncentracijos standartu. VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje išreiškiamas procentais (palyginti su normalia žmogaus plazma) arba, pageidautina, tarptautiniais vienetais (palyginti su tarptautiniu VIII faktoriaus plazmoje standartu).

Vienas VIII faktoriaus aktyvumo tarptautinis vienetas (TV) atitinka VIII faktoriaus kiekį viename sveiko žmogaus plazmos mililitre.

Gydymas pagal poreikį

Reikiama VIII faktoriaus dozė nustatoma remiantis patirtimi, kad, paskyrus 1 VIII faktoriaus TV vienam kilogramui kūno svorio, VIII faktoriaus aktyvumas plazmoje padidėja 2 TV/dl. Reikiama dozė nustatoma naudojant toliau pateiktą formulę.

Reikiamas tarptautinių vienetų (TV) kiekis = kūno svoris (kg) × norimas VIII faktoriaus padidėjimas (%) × 0,5

Vartojimo kiekis ir dažnis visada turi būti pritaikomi pagal klinikinį veiksmingumą individualiu atveju.

Toliau išvardytais hemoragijos atvejais VIII faktoriaus aktyvumas neturėtų nukristi žemiau nurodyto plazmos aktyvumo lygio (% nuo normalaus arba TV/dl) atitinkamu laikotarpiu.

Ši 1 lentelė gali būti naudojama nustatant dozę, kai esama kraujavimo epizodų ar atliekama operacija.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos, kai esama kraujavimo epizodų ar atliekama operacija

Hemoragijos laipsnis / chirurginės procedūros tipas	**Reikiamas VIII faktoriaus lygis (% arba TV/dl)**	**Dozių skyrimo dažnis (valandomis) / gydymo trukmė (dienomis)**
Hemoragija		
Ankstyva hemoartrozė, kraujavimas į raumenis arba burnoje.	20 – 40	Injekcijas kartoti kas 12–24 val. Mažiausiai 1 dieną, kol kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, išnyks ar pacientas pasveiks.
Didesnio laipsnio hemoartrozė, kraujavimas į raumenis arba hematoma.	30 – 60	Kartoti injekcijas kas 12–24 val. 3–4 dienas ar ilgiau, kol skausmas nurims ir ūminė negalia pasibaigs.
Gyvybei pavojingas kraujavimas.	60 – 100	Kartokite injekcijas kas 8–24 valandas, kol pavojus išnyks.
Operacija		
Nesudėtinga Įskaitant dantų traukimą.	30 – 60	Kas 24 val. mažiausiai 1 dieną, kol pacientas pasveiks.
Sudėtinga	80 – 100 (prieš operaciją ir po jos)	Kartoti injekcijas kas 8–24 val., kol žaizda gerai užgis, tada tęsti gydymą bent 7 dienas, kad būtų palaikomas VIII faktoriaus aktyvumas nuo 30 % iki 60 % (TV/dl).

Profilaktika

Ilgalaikei kraujavimo profilaktikai rekomenduojama dozė yra 40–50 TV ADYNOVI vienam kg kūno svorio du kartus per savaitę kas 3–4 dienas. Atsižvelgiant į pasiektą VIII faktoriaus lygį ir individualų polinkį kraujuoti, galima apsvarstyti dozių ir skyrimo intervalų koregavimą (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Taikant gydymą pagal poreikį vaikams (12–18 metų) skiriama dozė buvo tokia pati, kaip ir suaugusių pacientų. Pacientų nuo 12 iki < 18 metų profilaktinio gydymo dozė yra tokia pati, kaip ir suaugusių pacientų. Turimi duomenys apie jaunesnius nei 12 metų pacientus pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose. Atsižvelgiant į pasiektą VIII faktoriaus lygį ir individualų polinkį kraujuoti, galima apsvarstyti dozių ir skyrimo intervalų koregavimą (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

ADYNOVI skirtas leisti į veną.

Reikia pasirinkti tokį injekcijos greitį, kad pacientas jaustųsi gerai (maks. 10 ml/min.).

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, pradinei oktokogo alfa molekulei arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žinoma alerginė reakcija į pelės ar žiurkėnuko baltymą.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Padidėjęs jautrumas

Vartojant ADYNOVI, pranešta apie alerginio tipo padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksiją. Vaistinio preparato sudėtyje yra pelės ir žiurkėnuko baltymų pėdsakų. Jei pasireiškia padidėjusio jautrumo simptomų, pacientai turi būti informuoti, kad nedelsdami nutrauktų vaistinio preparato vartojimą ir kreiptųsi į gydytoją. Pacientą būtina supažindinti su ankstyvaisiais padidėjusio jautrumo reakcijų požymiais, įskaitant dilgėlinę, išplitusią dilgėlinę, ankštumo pojūtį krūtinėje, švokštimą, hipotenziją ir anafilaksinę reakciją.

Ištikus šokui turi būti taikomas standartinis medikamentinis šoko gydymas.

Inhibitoriai

VIII faktorių neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių) susidarymas yra žinoma sergančių hemofilija A gydymo komplikacija. Šie inhibitoriai paprastai yra IgG imunoglobulinai, veikiantys prieš VIII faktoriaus prokoaguliacinį aktyvumą, kurie, pagal modifikuotą kiekybinę analizę, matuojami Bethesda vienetais (BV) plazmos mililitrui. Inhibitorių susidarymo rizika yra susijusi su ligos sunkumu bei VIII faktoriaus ekspozicija, didžiausia rizika yra pirmąsias 50 vaistinio preparato ekspozicijos parų (ED), tačiau išlieka visą gyvenimą, nors rizika yra nedažna.

Klinikinis inhibitorių susidarymo reikšmingumas priklauso nuo inhibitoriaus titro: inhibitoriai, kurių titras mažas, kelia mažesnę nepakankamo terapinio poveikio riziką, palyginti su inhibitoriais, kurių titras didelis.

Apskritai atitinkamais klinikiniais stebėjimais bei laboratoriniais tyrimais turi būti atidžiai stebima, ar VIII krešėjimo faktoriaus vaistiniais preparatais gydomų pacientų organizme neatsirado inhibitorių. Jeigu numatyto VIII faktoriaus aktyvumo plazmoje pasiekti nepavyksta arba jeigu vartojant atitinkamą dozę kraujavimas nesustabdomas, reikia ištirti, ar nesusidarė VIII faktoriaus inhibitorių. Pacientams, kurių inhibitorių kiekis didelis, gydymas VIII faktoriumi gali būti neveiksmingas, todėl būtina apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Tokių pacientų gydymui turi vadovauti hemofilijos ir VIII faktoriaus inhibitorių gydymo patirties turintys gydytojai.

Širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai

Pacientams, turintiems širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksnių, pakeičiamasis gydymas VIII faktoriumi gali padidinti širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką.

Su kateteriu susijusios gydymo komplikacijos

Jei reikalingas centrinės venos prieigos įtaisas (CVPĮ), reikia apsvarstyti su CVPĮ susijusias komplikacijas, įskaitant vietines infekcijas, bakteremiją ir trombozę kateterio vietoje.

Pasvarstymai dėl pagalbinių medžiagų

Natris

Šio vaistinio preparato flakone yra 10 mg natrio, tai atitinka 0,5 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio. Priklausomai nuo kūno svorio ir dozės, pacientui gali būti skiriamas daugiau nei vienas flakonas. Į tai būtina atsižvelgti pacientams, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Polisorbatas 80

Šio vaistinio preparato flakone yra 0,5 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,25 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

Primygtinai rekomenduojama kiekvieną kartą pacientui leidžiant ADYNOVI užsirašyti vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį, kad prireikus būtų galima išsiaiškinti, kurios serijos vaistinį preparatą pacientas vartojo.

Vaikų populiacija

Išvardyti įspėjimai ir atsargumo priemonės galioja ir suaugusiesiems, ir vaikams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nebuvo pranešimų apie žmogaus koaguliacijos VIII faktoriaus (rDNR) produktų sąveiką su kitais vaistiniais preparatais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

VIII faktoriaus poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimai neatlikti. Kadangi moterys hemofilija A serga retai, nėra patirties, susijusios su VIII faktoriaus vartojimu nėštumo ir žindymo laikotarpiu. Todėl VIII faktorius nėštumo ir žindymo laikotarpiu turėtų būti vartojamas, tik jei yra aiškių indikacijų.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

ADYNOVI gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Padidėjęs jautrumas arba alerginės reakcijos (įskaitant angioedemą, deginimą ir dilgsėjimą injekcijos vietoje, drebulį, paraudimą, išplitusią dilgėlinę, galvos skausmą, dilgėlinę, hipotenziją, letargą, pykinimą, nerimą, tachikardiją, spaudimą krūtinės srityje, peršėjimą, vėmimą, švokštimą) pasireiškė retai ir kai kuriais atvejais perėjo į stiprią anafilaksiją (įskaitant šoką).

Hemofilija A sergantiems pacientams, gydomiems VIII faktoriumi, įskaitant ADYNOVI, gali susidaryti neutralizuojančių antikūnų (inhibitorių). Tokių inhibitorių susidarymas, pasireiškia nepakankamu terapiniu poveikiu. Tokiais atvejais rekomenduojama kreiptis į specializuotą hemofilijos centrą (žr. 5.1 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

ADYNOVI saugumas vertintas atlikus 7 daugiacentrius, perspektyviuosius, atvirus klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 478 unikalūs pacientai, sergantys sunkia hemofilija A (VIII faktoriaus mažiau nei 1 % normos), iš kurių 360 buvo anksčiau gydyti pacientai (AGP) ir 118 – anksčiau negydyti (ANP) ir kuriems buvo skirta bent viena ADYNOVI dozė.

Toliau lentelėje pateikiama informacija pagal MedDRA organų sistemų klasifikaciją (organų sistemų klasę ir tinkamiausios išraiškos lygį).

Dažnis įvertintas remiantis tokiu susitarimu: labai dažnas (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100); retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000); labai retas < 1/10 000); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Praneštos ADYNOVI sukeltos nepageidaujamos reakcijos

MedDRA standarto organų sistemos klasė	**Nepageidaujamos reakcijos**	**Dažnis**
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	VIII faktoriaus slopinimas	Nedažnas (AGP)[1] Labai dažnas (ANP)[1]
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	Nedažnas
	Anafilaksinė reakcija[2]	Nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Dažnas
	Svaigulys	Dažnas
Akių sutrikimai	Akies hiperemija	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Paraudimas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Dažnas
	Vėmimas	Dažnas
	Pykinimas	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Labai dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas	Dažnas
	Niežtintis išbėrimas	Nedažnas
	Dilgelinė	Dažnas
	Akių vokų išbėrimas	Nedažnas
Tyrimai	Eozinofilų skaičiaus padidėjimas	Nedažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusi reakcija	Nedažnas

[1] Dažnis paremtas visų VIII faktoriaus vaistinių preparatų tyrimais, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys sunkia hemofilija. AGP = anksčiau gydyti pacientai, ANP = anksčiau negydyti pacientai Pateikti dažniai buvo apskaičiuoti naudojant visus, t. y. susijusius ir nesusijusius nepageidaujamus reiškinius.
[2] Nepageidaujama reakcija identifikuota stebint po registracijos.

Atskirų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs jautrumas

Nustatyti du padidėjusio jautrumo atvejai. Vienas atvejis buvo lengvas, laikinas, nesunkus išbėrimas, pasireiškęs 2 metų pacientui, kuriam ir anksčiau pasireiškė išbėrimas vartojant ADYNOVI. Antrasis atvejis buvo vidutinio sunkumo – laikinos, nesunkios eritemos, tachikardijos ir kosulio reiškinys, pasireiškęs 9,6 mėnesio pacientui.

Imunogeniškumas

Nei vienam iš tiriamųjų, dalyvavusių viename ar daugiau iš 6 baigtų klinikinių tyrimų su AGP, nesusidarė išliekančių neutralizuojančių (inhibicinių) antikūnų prieš VIII faktorių ≥ 0,6 BV/ml (remiantis Bethesda tyrimo Nijmegeno modifikacija). Vienam pacientui susidarė trumpalaikių VIII faktoriaus inhibitorių, esant žemiausiai teigiamai ribai (0,6 BV), individualizuotos profilaktikos metu, kai tikslinis VIII faktoriaus lygis buvo 8–12 %.

Vaikų populiacija

ADYNOVI vartojimas jaunesniems kaip 12 metų vaikams neindikuotinas (informacija apie vartojimą vaikams pateikiama 4.2 skyriuje).

Vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas turėtų būti tokie pat, kaip ir suaugusiesiems. ADYNOVI saugumas buvo įvertintas ištyrus 38 tiriamuosius < 6 metų ir 34 AGP nuo 6 iki < 12 metų, iš viso atitinkamai 2880 ED ir 2975 ED. Amžiaus vidurkis (SN) buvo atitinkamai 3,3 (1,55) ir 8,1 (1,92) metų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nepranešta jokių perdozavimo simptomų vartojant rekombinantinį koaguliacijos VIII faktorių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antihemoraginiai vaistai, kraujo koaguliacijos VIII faktorius, ATC kodas – B02BD02.

VIII faktoriaus / von Willebrand faktoriaus kompleksą sudaro dvi molekulės (VIII faktorius ir von Willebrand faktorius), kurių fiziologinės funkcijos skiriasi. VIII faktorius, infuzuojamas hemofilija sergančiam pacientui, kraujyje jungiasi prie paciento kraujo apytakoje esančio von Willebrand faktoriaus. Aktyvintas VIII faktorius daro kofaktoriaus poveikį aktyvintam IX faktoriui greitindamas X faktoriaus virtimą aktyvinta forma. Aktyvintas X faktorius protrombiną paverčia trombinu. Tada trombinas paverčia fibrinogeną fibrinu, dėl to gali susidaryti krešulių. Hemofilija A yra su lytimi susijęs paveldimas kraujo krešėjimo sutrikimas dėl sumažėjusių VIII:C faktoriaus lygių, pasireiškiantis gausiu kraujavimu į sąnarius, raumenis arba vidaus organus spontaniškai arba po nelaimingo atsitikimo ar chirurginės traumos. Taikant pakeičiamąjį gydymą VIII faktoriaus lygis plazmoje padidėja, dėl to laikinai pakoreguojamas faktoriaus deficitas ir polinkis į kraujavimą.

Rurioktokogas alfa pegolas yra pegiliuotas viso ilgio rekombinantinis žmogaus VIII faktorius, pasižymintis pailgėjusiu pusinės eliminacijos periodu. Rurioktokogas alfa pegolas yra oktokogo alfa, kurį sudaro 2332 aminorūgštys, kovalentinis konjugatas su polietilenglikolio (PEG) reagentu (MW 20 kDa). Rurioktokogo alfa pegolo terapinį aktyvumą lemia oktokogas alfa, kuris taikant rekombinantinės DNR technologiją gaminamas kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląstelėse. Tada oktokogas alfa kovalentine jungtimi konjuguojamas su PEG reagentu. PEG dalis jungiasi su oktokogu alfa ir padidina pusinės eliminacijos periodą plazmoje.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

ADYNOVI saugumas, veiksmingumas ir farmakokinetika įvertinti atlikus pagrindinį daugiacentrį, atvirą, prospektyvinį klinikinį tyrimą, kurio metu du kartus per savaitę skiriamo profilaktinio gydymo režimo veiksmingumas palygintas su gydymu pagal poreikį ir nustatytas hemostatinis poveikis kraujavimo epizodų atveju. 137 AGP vyrams (nuo 12 iki 65 metų), sergantiems sunkia hemofilija A, buvo skirta bent viena ADYNOVI infuzija. Dvidešimt penki iš 137 tiriamųjų buvo paaugliai (nuo 12 iki mažiau nei 18 metų).

Profilaktinis gydymas suaugusiesiems ir paaugliams

Pagrindiniame tyrime tiriamiesiems buvo skiriamas profilaktinis gydymas (n = 120) ADYNOVI skiriant 40–50 TV/kg dozę du kartus per savaitę arba gydymas ADYNOVI pagal poreikį (n = 17) skiriant 10–60 TV/kg dozę 6 mėnesius. Dozavimo intervalo mediana buvo 3,6 dienos, o vidutinė dozė (SN) buvo 48,7 (4,4) TV/kg. Šimtas aštuoniolikai iš 120 (98 %) tiriamųjų profilaktikos grupėje buvo tęsiamas pradinis rekomenduojamas režimas nekeičiant dozės, o 2 tiriamiesiems, taikant profilaktinį gydymą, dozė buvo padidinta iki 60 TV/kg dėl kraujavimo į tikslinius sąnarius.

Populiacijoje pagal protokolą, t. y. skiriant specifinius dozių režimus pagal protokolą, iš viso 101 tiriamajam profilaktikos grupėje paskirtas vartojimo du kartus per savaitę režimas, o 17 tiriamųjų buvo gydomi epizodiškai gydymo pagal poreikį grupėje. Metinio kraujavimo dažnio (angl. „Annualised Bleeding Rate“, ABR) mediana gydymo pagal poreikį grupėje buvo 41,5, palyginti su 1,9 du kartus per savaitę skiriamo profilaktinio gydymo grupėje. Sąnarių ABR mediana (Q1; Q3) pagal poreikį gydomų pacientų grupėje buvo 38,1 (24,5; 44,6), palyginti su 0,0 (0,0; 2,0) profilaktikos grupėje, o spontaninių ABR mediana buvo 21,6 (11,2; 33,2) gydymo pagal poreikį grupėje, palyginti su 0,0 (0,0; 2,2) profilaktikos grupėje. Visos analizuojamos populiacijos rezultatai buvo tokie pat, kaip ir populiacijoje pagal protokolą. Pažymėtina, kad ABR negalima palyginti tarp skirtingų faktoriaus koncentracijų ir skirtingų klinikinių tyrimų.

Keturiasdešimt iš 101 tiriamojo profilaktikos grupėje (40 %) nepatyrė kraujavimo epizodų, 58 iš 101 tiriamojo (57 %) nepatyrė kraujavimo į sąnarį epizodų ir 58 tiriamieji iš 101 (57 %) nepatyrė spontaninių kraujavimo epizodų. Visi tiriamieji gydymo pagal poreikį grupėje patyrė kraujavimo epizodų, įskaitant kraujavimo į sąnarius ar spontaninio kraujavimo epizodus.

Kraujavimo epizodų gydymas suaugusiesiems ir paaugliams

Pagrindiniame tyrime populiacijoje pagal protokolą ADYNOVI iš viso buvo gydyta 518 kraujavimo epizodų. Iš jų 361 kraujavimo epizodas (n = 17 tiriamųjų) pasireiškė gydymo pagal poreikį grupėje ir 157 (n = 61 tiriamasis) – profilaktikos grupėje. Vienos infuzijos dozės mediana gydant visus kraujavimo epizodus populiacijoje pagal protokolą buvo 32,0 (kvartilių skirtumas (angl. „interquartile range“, IQR: 21,5) TV vienam kg kūno svorio. Apibendrinant 95,9 % kraujavimo epizodų buvo suvaldyti paskyrus nuo 1 iki 2 infuzijų ir 85,5 % – tik 1 infuziją. Įvertinus 518 kraujavimo epizodų, 96,1 % atvejų atsakas į gydymą ADYNOVI įvertintas kaip puikus (po pirmosios infuzijos visiškai išnyko skausmas ir objektyvūs kraujavimo požymiai) arba geras (po pirmosios infuzijos reikšmingas skausmo sumažėjimas ir (arba) kraujavimo simptomų palengvėjimas).

Valdymas operacijos metu (chirurginė profilaktika) suaugusiesiems ir paaugliams

Chirurginio gydymo tyrimo metu 21 atskiram tiriamajam atlikta ir įvertinta 21 sudėtinga chirurginė procedūra ir 5 papildomos nesudėtingos operacijos. Prieš sudėtingą operaciją skirta įsotinamoji dozė svyravo nuo 36 TV/kg iki 109 TV/kg (mediana: 63 TV/kg), o bendra po operacijos skiriama dozė svyravo nuo 186 TV/kg iki 1 320 TV/kg (mediana: 490 TV/kg). Bendroji dozės mediana sudėtingų operacijų atveju buvo 553 TV/kg (intervalas: 248–1 394 TV/kg), o bendrosios dozės mediana nesudėtingų operacijų atveju – 106 TV/kg (intervalas: 76–132 V/kg).

Visų 26 (21 sudėtingų, 5 nesudėtingų) procedūrų atveju hemostatinis poveikis prieš operaciją, operacijos metu ir po jos buvo įvertintas kaip puikus (netekto kraujo kiekis nebuvo didesnis už tą, kurio tikimasi atliekant tokio tipo procedūras hemofilija nesergantiems pacientams, taip pat perpylimui reikalingų kraujo komponentų kiekis mažesnis arba toks pats, kokio tikimasi gydant hemofilija nesergančius pacientus). Vidutinis (IQR) nustatytas intraoperacinis netekto kraujo kiekis (n = 14) buvo 10,0 (20,0) ml, palyginti su prognozuojamu vidutiniu netekto kraujo kiekiu (n = 14) 150,0 (140,0) ml sudėtingų ortopedinių operacijų atveju.

Ilgalaikis profilaktinis gydymas suaugusiųjų, paauglių ir vaikų grupėse

Ilgalaikiame saugumo ir veiksmingumo tyrime kraujavimo epizodų profilaktika ir gydymas ADYNOVI buvo vertinami 216 vaikų ir suaugusių AGP, sergančių sunkia hemofilijos A forma, kurie anksčiau dalyvavo kituose ADYNOVI tyrimuose arba nebuvo gydyti ADYNOVI. Gydytų pacientų populiacijoje tiriamieji vartojo fiksuotą dozę du kartus per savaitę − nuo 40 iki 50 TV/kg, jeigu amžius buvo ≥ 12 metų, arba nuo 40 iki 60 TV/kg, jeigu amžius buvo < 12 metų. Jei reikėjo išlaikyti VIII faktoriaus mažiausios koncentracijos lygį > 1 %, dozė buvo koreguojama iki 80 TV/kg du kartus per savaitę. Tiriamiesiems, kuriems parinktas individualizuotas (farmakokinetiškai pritaikytas) profilaktinis gydymo režimas, buvo skirta iki 80 TV/kg dozės vienai infuzijai bent du kartus per savaitę, kai tikslinė VIII faktoriaus mažiausia koncentracija buvo ≥ 3 %. Profilaktinio gydymo režimo ABR, kraujavimo vieta ir etiologija pateikiama 3 lentelėje.

3 lentelė. Metinis kraujavimo dažnis (ABR) pagal profilaktinio gydymo režimą (ITT populiacija)

Kraujavimo vietos etiologija	Dukart per savaitę (N = 186)	Kas 5 dienas (N = 56)	Kas 7 dienas (N = 15)	PK pritaikytas[a] (N = 25)
	Vidurkis (Taško įverčiai – 95 % pasikliautinasis intervalas)			
Bendra	2,2 (1,85; 2,69)	2,1 (1,54; 2,86)	2,7 (1,44; 5,20)	2,6 (1,70; 4,08)
Sąnarys	1,2 (0,96; 1,58)	1,1 (0,81; 1,55)	2,0 (0,90; 4,62)	1,4 (0,91; 2,17)
Spontaninis	1,2 (0,92; 1,56)	1,3 (0,87; 2,01)	1,8 (0,78; 4,06)	1,0 (0,54; 1,71)

Taško įverčiai ir 95 % pasikliautinieji intervalai gauti iš generalizuoto linijinio modelio, rodančio neigiamą binominį pasiskirstymą su logaritminio ryšio funkcija.
Tiriamieji, vartojantys kartotinių režimų dozes, yra įtraukti į kelių gydymo schemų suvestines.
Įtraukti visi tyrimo dalyviai (suaugusieji ir < 18 metų vaikai.Į dozavimo dukart per savaitę ir PK pritaikytos dozės režimo grupę < 12 metų tiriamieji nebuvo įtraukti, skiriant kas 5 ir 7 dienas).
ITT = ketinta gydyti, N = į analizę įtrauktų tiriamųjų skaičius
[a] Tikslinis VIII faktoriaus aktyvumo žemiausias lygis ≥ 3 % normalaus

Pažymėtina, kad ABR negalima palyginti tarp skirtingų faktoriaus koncentracijų ir skirtingų klinikinių tyrimų.

Ilgalaikis hemostatinis veiksmingumas buvo įvertintas 910 kraujavimo epizodų, gydytų ADYNOVI, ir 88,5 % kraujavimo epizodų jis buvo įvertintas puikiai arba gerai. Pagal amžiaus kategorijas ir tiek fiksuotos dozės, tiek PK pritaikytos dozės režimo atveju, > 85 % kraujavimo gydymų buvo įvertinti kaip puikūs arba geri. Dauguma kraujavimo epizodų buvo gydomi viena (74,0 %) arba dviem (15,4 %) infuzijomis.

Suaugusiųjų ir paauglių individualizuotos profilaktikos PROPEL klinikinis tyrimas

ADYNOVI saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas perspektyviajame, atsitiktinių imčių, atvirame daugiacentriame tyrime, kuriame dalyvavo 121 (115 atrinkta atsitiktinių imčių būdu) paauglių (12–18 metų amžiaus) ir suaugusiųjų AGP, sergančių sunkia hemofilijos A forma, 12 mėnesių gydymo laikotarpiu. Tyrime buvo lyginami 2 PK pritaikyti ADYNOVI profilaktinio dozavimo režimai, kai tikslinis VIII faktoriaus mažiausias lygis buvo 1–3 %, vartojant du kartus per savaitę, (N = 57) arba 8–12 %, vartojant kas antrą dieną (N = 58), įvertinant tiriamųjų, kurie per antrąjį 6 mėnesių tyrimo laikotarpį pasiekė bendrą ABR 0, proporcijas.

Vidutinės profilaktinės dozės, vartojamos 1–3 % ir 8–12 % mažiausio lygio grupėse, buvo atitinkamai 3 866,1 TV/kg per metus [infuzijų per savaitę vidurkis (SN) = 2,3 (0,58)] ir 7 532,8 TV/kg per metus [infuzijų per savaitę vidurkis (SN) = 3,6 (1,18)]). Po dozės koregavimo per pirmąjį 6 mėnesių trukmės profilaktikos laikotarpį, mažiausių lygių per antrąjį 6 mėnesių laikotarpį (remiantis vieno etapo krešėjimo tyrimu ir skaičiuojant iki planuojamo infuzijos intervalo pabaigos) mediana svyravo nuo 2,10 TV/dl iki 3,00 TV/dl 1–3 % mažiausio lygio grupėje ir nuo 10,70 TV/dl iki 11,70 TV/dl 8–12 %

mažiausio lygio grupėje, rodanti, kad 2 profilaktikos režimų dozavimas apskritai buvo tinkamas, norint pasiekti ir išlaikyti pageidaujamus VIII faktoriaus mažiausius lygius.

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – tiriamųjų, kurių bendras ABR per antrąjį 6 mėnesių laikotarpį buvo 0, dalis, ITT pacientų populiacijoje nebuvo pasiekta (p reikšmė = 0,0545), tačiau buvo pasiekta populiacijoje pagal protokolą (p = 0,0154). Atsitiktinių imčių būdu atrinktų tiriamųjų, kurių bendras ABR, spontaninis ABR ir spontaninis metinis kraujavimo į sąnarius dažnis (AJBR) buvo 0 per antrąjį 6 mėnesių tyrimo laikotarpį, proporcijos populiacijoje pagal protokolą pateiktos 4 lentelėje.

4 lentelė. Metinis kraujavimo dažnis (ABR) 0, antrasis 6 mėnesių tyrimo laikotarpis

	Tiriamųjų, kuriems 6 mėnesius nepasireiškė kraujavimas, dalis (Taško įverčiai – 95 % pasikliautinasis intervalas)	
	ITT populiacija	
	1–3 % mažiausias lygis (N = 57)	**8–12 % mažiausias lygis (N = 58)**
Bendras ABR 0	0,421 (0,292; 0,549)	0,621(0,491; 0,750)
Spontaninis ABR 0	0,596 (0,469; 0,724)	0,760 (0,645; 0,875)
Spontaninis AJBR 0	0,649 (0,525; 0,773)	0,850 (0,753; 0,947)
ABR = metinis kraujavimo dažnis, AJBR = metinis kraujavimo į sąnarius dažnis Metinis kraujavimo dažnis nustatomas padalijus kraujavimų skaičių iš stebėjimo laikotarpio metais.		
	Tiriamųjų, kuriems 6 mėnesius nepasireiškė kraujavimas, dalis (Taško įverčiai – 95 % pasikliovimo intervalas)	
	Populiacija pagal protokolą	
	1–3 % mažiausias lygis (N = 52)	**8–12 % mažiausias lygis (N = 43)**
Bendras ABR 0	0,404 (0,270; 0,549)	0,674 (0,515; 0,809)
Spontaninis ABR 0	0,596 (0,451; 0,730)	0,814 (0,666; 0,916)
Spontaninis AJBR 0	0,654 (0,509; 0,780)	0,907 (0,779; 0,974)
ABR = metinis kraujavimo dažnis, AJBR = metinis kraujavimo į sąnarius dažnis Populiacija pagal protokolą = visi tiriamieji, kurie baigė antrąjį 6 mėnesių profilaktinį gydymą ir neturėjo jokių didelių, poveikį tyrimo rezultatams turinčių nukrypimų nuo protokolo. Metinis kraujavimo dažnis nustatytas padalijus kraujavimų skaičių iš stebėjimo laikotarpio metais.		

Pažymėtina, kad ABR negalima palyginti tarp skirtingų faktoriaus koncentracijų ir skirtingų klinikinių tyrimų.

Bendras ABR, spontaninis ABR ir spontaninis AJBR per antrąjį 6 mėnesių tyrimo laikotarpį pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. Metinis kraujavimo dažnis (ABR) per antrąjį 6 mėnesių tyrimo laikotarpį

	(ITT populiacija)			
	1–3 % mažiausias lygis (N = 57)		**8–12 % mažiausias lygis (N = 53)**	
	Mediana	Vidurkis (SN)	Mediana	Vidurkis (SN)
Bendras ABR	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
Spontaninis ABR	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
Spontaninis AJBR	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
ABR = metinis kraujavimo dažnis, AJBR = metinis kraujavimo į sąnarius dažnis Metinis kraujavimo dažnis nustatytas padalijus kraujavimų skaičių iš stebėjimo laikotarpio metais.				
	Protokolo populiacija			
	1–3 % mažiausias lygis (N = 52)		**8–12 % mažiausias lygis (N = 43)**	
	Mediana	Vidurkis (SN)	Mediana	Vidurkis (SN)

Bendras ABR	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
Spontaninis ABR	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
Spontaninis AJBR	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
ABR = metinis kraujavimo dažnis, AJBR = metinis kraujavimo į sąnarius dažnis Populiacija pagal protokolą = visi tiriamieji, kurie baigė antrąjį 6 mėnesių profilaktinį gydymą ir neturėjo jokių didelių, poveikį tyrimo rezultatams turinčių nukrypimų nuo protokolo. Metinis kraujavimo dažnis nustatytas padalijus kraujavimų skaičių iš stebėjimo laikotarpio metais.				

Iš viso ADYNOVI buvo gydomi 242 kraujavimo epizodai 66 tiriamiesiems; 155 kraujavimo atvejai 40 tiriamųjų 1–3 % mažiausio lygio grupėje ir 87 kraujavimo atvejai 26 tiriamiesiems 8–12 % mažiausio lygio grupėje. Dauguma kraujavimo atvejų (86,0 %, 208/242) buvo gydomi 1 arba 2 infuzijomis; kraujavimo epizodo gydymas buvo įvertintas kaip puikus arba geras 84,7 % (205/242) kraujavimo atvejų.

Vaikų populiacija

Pediatrinis tyrimas, kuriame dalyvavo jaunesni kaip 12 metų anksčiau gydyti pacientai (AGP)
Atliekant pediatrinį tyrimą vaistinio preparato dozė buvo skirta 66 AGP, sergantiems sunkia hemofilija A (32 tiriamiesiems, kurių amžius < 6 metai, ir 34 tiriamiesiems, kurių amžius nuo 6 iki < 12 metų). Profilaktinis režimas – nuo 40 iki 60 TV/kg ADYNOVI du kartus per savaitę. Vidutinė dozė (SN) buvo 54,3 (6,3) TV/kg, o per savaitę suleidžiamų infuzijų dažnio mediana buvo 1,87. Bendroji ABR mediana buvo 2,0 (IQR: 3,9), vertinant 65 tiriamuosius populiacijos pagal protokolą grupėje, o ABR mediana spontaninių ir kraujavimo į sąnarius epizodų atvejais buvo 0 (IQR: 1,9). Dvidešimt keturiems iš 65 tiriamųjų (37 %) kraujavimo epizodų visai nepasireiškė, 47 iš 65 tiriamųjų (72 %) nepatyrė kraujavimo į sąnarius epizodų, o 43 iš 65 tiriamųjų (66 %) nepatyrė spontaninių kraujavimo epizodų profilaktikos grupėje.

82,9 % iš 70 kraujavimo epizodų, nustatytų pediatrinio tyrimo metu, buvo kontroliuojami 1 infuzija, 91,4 % – 1 arba 2 infuzijomis. 63 iš 70 (90,0 %) kraujavimo epizodų atvejų kraujavimo kontrolė įvertinta kaip puiki (po pirmosios infuzijos visiškai išnyko skausmas ir objektyvūs kraujavimo požymiai) arba gera (reikšmingas skausmo sumažėjimas ir (arba) kraujavimo simptomų palengvėjimas).

Pediatrinis tyrimas, kuriame dalyvavo jaunesni kaip 6 metų anksčiau negydyti pacientai (ANP)
ADYNOVI vartojimas jaunesniems kaip 12 metų vaikams neindikuotinas (informacija apie vartojimą vaikams pateikiama 4.2 skyriuje).

ADYNOVI saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami iš viso 120 vaikų (ANP), sergančių sunkia hemofilija A, kuriems skirta dozė. Profilaktinis režimas buvo nuo 20 iki 50 TV/kg ADYNOVI bent vieną kartą per savaitę arba pagal poreikį ≥ du kartus per savaitę, o vienos infuzijos vidutinė dozė (SN) buvo 45,5 (7,83) TV/kg.

Vidutinis taškinis įvertis (95 % PI), remiantis neigiamu binominiu bendrojo ABR GLM modeliu, buvo 1,70 (1,20; 2,42); 0,96 (0,70; 1,31) ir 2,32 (1,67; 3,22) atitinkamai taikant profilaktiką vieną kartą per savaitę, ≥ du kartus per savaitę ir gydymą pagal poreikį.

Pažymėtina, kad ABR negalima palyginti tarp skirtingų faktoriaus koncentracijų ir skirtingų klinikinių tyrimų.

Iš viso atliekant pediatrinį (ANP) tyrimą gydyti 775 kraujavimo epizodai, 614 (79,2 %) buvo kontroliuojami 1 infuzija, o 87 (11,2 %) buvo kontroliuojami 2 infuzijomis. Kraujavimo kontrolė įvertinta kaip puiki arba gera 492 iš 517 (95,1 %) kraujavimo epizodų, kurių veiksmingumas vertintas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

ADYNOVI farmakokinetika (FK) buvo įvertinta atlikus kryžminį oktokogo alfa tyrimą su 26 tiriamaisiais (18 suaugusiųjų ir 8 paaugliais) ir 22 tiriamaisiais (16 suaugusiųjų ir 6 paaugliais) po 6 gydymo ADYNOVI mėnesių. Plazmos VIII faktoriaus aktyvumas buvo matuojamas atliekant vienos pakopos krešėjimo tyrimą ir chromogeninį tyrimą.

Remiantis vienos pakopos krešėjimo ir chromogeninių tyrimų rezultatais, ADYNOVI pasižymi atitinkamai nuo 1,4 iki 1,5 karto ilgesniu pusinės eliminacijos periodu nei rekombinantinis viso ilgio žmogaus VIII koaguliacijos faktorius (oktokogas alfa) paauglių ir suaugusiųjų populiacijoje. Taip pat nustatytas AUC padidėjimas ir klirenso sumažėjimas, palyginti su pradine oktokogo alfa molekule. Abiejų vaistinių preparatų laipsniškas atsistatymas buvo panašus. FK parametrų pokyčiai suaugusiųjų ir paauglių populiacijoje buvo vienodi, taip pat vienodi atliekant vienos pakopos krešėjimo tyrimą ir chromogeninį substratų tyrimą.

Pediatrinė farmakokinetika

Farmakokinetiniai parametrai apskaičiuoti ištyrus 39 tiriamuosius, jaunesnius kaip 18 metų (ketinamų gydyti (angl. „intent to treat“) tiriamųjų analizė): 14 vaikų (nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų), 17 vyresnių vaikų (nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų) ir 8 paauglius (nuo 12 iki < 18 metų). Pusinės eliminacijos periodas buvo nuo 1,3 iki 1,5 karto ilgesnis atliekant tiek vienos pakopos krešėjimo tyrimą, tiek chromogeninį tyrimą. Jaunesnių kaip 12 metų vaikų grupėje ADYNOVI vidutinis klirensas (pagal kūno svorį) buvo didesnis, o vidutinis pusinės eliminacijos periodas mažesnis, palyginti su suaugusiaisiais. Jaunesniems kaip 12 metų vaikams gali prireikti skirti didesnę dozę, žr. 4.2 skyriuje.

6 lentelė. Farmakokinetikos parametrai naudojant chromogeninį tyrimą (aritmetinis vidurkis ± SN)

FK parametrai	**ADYNOVI Suaugusieji (18 metų ir vyresni) N = 18 Dozė: 45 ± 5 TV/kg**	**ADYNOVI Paaugliai (nuo 12 iki < 18 metų) N = 8 Dozė: 45 ± 5 TV/kg**	**ADYNOVI Pacientai vaikai (nuo 6 iki < 12 metų) N = 17 Dozė: 50 ± 10 TV/kg**	**ADYNOVI Pacientai vaikai (< 6 metų) N = 14 Dozė: 50 ± 10 TV/kg**
Planas	Individuali FK su visais mėginiais[a]		Populiacijos FK su retais mėginiais[b]	
Galutinis pusinės eliminacijos periodas (h)	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
MRT (h)	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
CL [ml/(kg·h)][d]	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Laipsniškas atsistatymas [(TV/dl)/(TV/kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	Net.[c] (2,19 ± 0,40)	Net.[c] (1,90 ± 0,27)
$AUC_{0\text{-}Inf}$ (TV·h/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} (TV/dl)	145 ± 29	117 ± 28	Net.[c] (130 ± 24)	Net.[c] (117 ± 16)

Sutrumpinimai: C_{max} = didžiausias stebėtas aktyvumas, AUC = plotas po kreive, MRT = vidutinis pasišalinimo laikas, CL = klirensas, V_{ss} = pagal kūno svorį nustatomas pasiskirstymo tūris pastovioje stadijoje

[a] Individuali FK su 12 po infuzijos paimtų mėginių

[b] Populiacijos FK modelis su 3 mėginiais po infuzijos, paimtais pagal atsitiktinės atrankos paėmimo tvarkaraštį

[c] NET., netaikoma, nes laipsniškas atsistatymas ir C_{max} vaikams nustatyti vertinant individualią FK. Laipsniško atsistatymo ir C_{max} rezultatai nustatyti vertinant individualią farmakokinetiką skliaustuose.

[d] Į klirenso analizę nebuvo įtraukta nuo 12 iki < 18 metų grupei priklausančio 122001 tiriamojo 12,18 ml/(kg h) klirenso vertė.

Laipsniškas atsistatymas (LA) toliau vertintas 99 jaunesniems kaip 6 metų ANP; gydymo metu jis išliko gana stabilus: vidutinės (SN) LA vertės buvo 1,670 (0,594) (TV/dl)/(TV/kg) (n = 99), 1,617 (0,640) (TV/dl)/(TV/kg) (n = 47), 1,805 (0,593) (TV/dl)/(TV/kg) (n = 87) ir 1,873 (0,440) (TV/dl)/(TV/kg) (n = 89) atitinkamai tyrimo pradžioje, per 3 vizitą (ED 15 ± 1), per 6 vizitą (ED 40 ± 3) ir baigus / nutraukus tyrimą (ED 100–110).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimą su krabaėdžių makakų rūšies beždžionėmis, dviem gyvūnams iš vidutinės dozės grupės (350 TV/kg) buvo nustatyta inkstų vakuolizacija. Vakuolizacija neišnyko po 2 savaičių. Ikiklinikiniame tyrime pastebėtos inkstų vakuolizacijos reikšmė žmonėms nežinoma.

Neklinikiniai duomenys apima tik 1 mėnesio poveikį ir nebuvo atlikti ADYNOVI tyrimai su jaunikliais. Taigi nebuvo galima daryti išvados dėl galimo PEG kaupimosi įvairiuose audiniuose / organuose, rizikos, kuri yra susijusi su ilgalaikiu ADYNOVI vartojimu vaikų populiacijoje. ADYNOVI genotoksiškumo, kancerogeniškumo ar toksinio poveikio vaisingumui tyrimų su gyvūnais neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Manitolis (E421)
Trehalozė dihidratas
Histidinas
Glutationas
Natrio chloridas
Kalcio chloridas dihidratas (E509)
Tris(hidroksimetil)aminometanas
Polisorbatas 80 (E433)

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

2 metai.

Neatidarytą vaistinį preparatą galima laikyti kambario temperatūroje (iki 30 °C) iki 3 mėnesių. Laikant kambario temperatūroje 3 mėnesių pabaigos data turi būti užrašoma ant vaistinio preparato dėžutės.

Ši data neturi būti vėlesnė už pradinę ant išorinės dėžutės nurodytą datą. Baigiantis šiam laikotarpiui vaistinio preparato negalima dėti atgal į šaldytuvą, jis turi būti suvartotas arba išmestas.

Po paruošimo

Nustatyta, kad laikomas ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje, chemiškai ir fiziškai patvarus išlieka 3 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti tuoj pat, nebent skiedžiant užtikrinama apsauga nuo mikrobinio užterštumo. Jei vaistinis preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas. Negalima šaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.

ADYNOVI su „BAXJECT II HI-Flow“ įtaisu: flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

ADYNOVI BAXJECT III sistemoje: sandarią lizdinę plokštelę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugota nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo flakonas, uždarytas chlorbutilo gumos kamščiu, kuriame yra 250 TV, 500 TV arba 1 000 TV miltelių.

I tipo stiklo flakonas, uždarytas chlorbutilo arba brombutilo gumos kamščiu, kuriame yra 2 ml injekcinio vandens.

Vaistinis preparatas tiekiamas viena iš šių pakuočių:

- ADYNOVI su „BAXJECT II HI-Flow“ įtaisu: kiekvienoje pakuotėje yra miltelių flakonas, tirpiklio flakonas ir paruošimo įtaisas („BAXJECT II Hi-Flow“);
- ADYNOVI BAXJECT III sistemoje: kiekvienoje pakuotėje yra paruošta vartoti BAXJECT III sistema sandarioje lizdinėje plokštelėje; miltelių flakonas ir tirpiklio flakonas yra iš anksto surinkti paruošimui.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

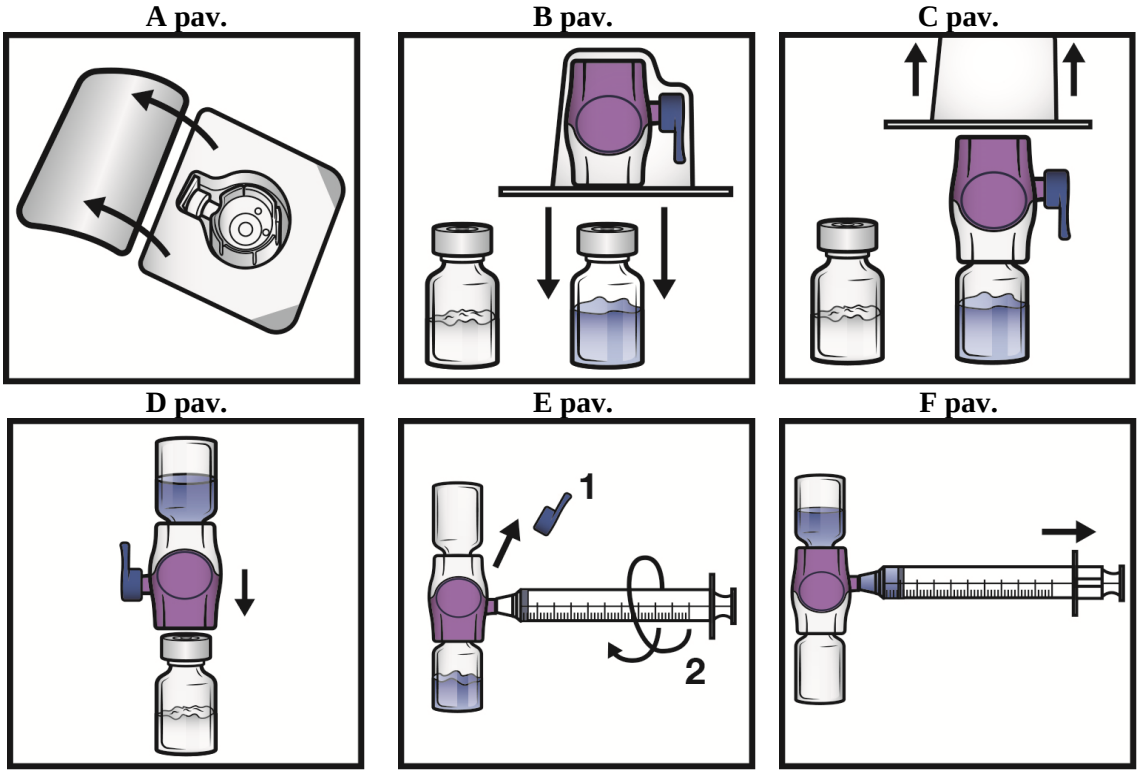
Prieš vartojant paruoštą vaistinį preparatą būtina apžiūrėti ir patikrinti, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakito spalva. Tirpalas turi būti skaidrus arba šiek tiek opalescencinis. Nenaudokite drumsto arba nuosėdų turinčio tirpalo.
Paruošto tirpalo pH yra nuo 6,7 iki 7,3. Osmoliališkumas yra ≥ 380 mOsmol/kg.

Paruošimas naudojant „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaisą

Ruošdami naudokite tik pakuotėje esantį tirpiklio flakoną ir tirpalo paruošimo įtaisą.

1. Atliekant paruošimo procedūrą reikia laikytis antiseptikos metodikos (švaros ir apsaugos nuo mikroorganizmų) ir dirbti ant plokščio paviršiaus.
2. Prieš vartojant miltelių ir tirpiklio flakonus reikia palaikyti, kol pasieks kambario temperatūrą (nuo 15 °C iki 25 °C).
3. Nuo miltelių ir tirpiklio flakonų nuimkite plastikinius dangtelius.
4. Alkoholiu sudrėkintomis servetėlėmis nuvalykite guminius kamščius ir prieš naudodami palaukite, kol jie išdžius.

5. Nulupdami dangtelį ir neliesdami vidaus atidarykite „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso pakuotę (A pav.). Neišimkite iš pakuotės įtaiso.
6. Apverskite pakuotę. Spauskite tiesiai žemyn, kol visiškai įkišite skaidrų plastikinį smaigalį per tirpiklio flakono kamštį (B paveikslas).
7. Suimkite „BAXJECT II Hi-Flow“ pakuotę už krašto ir traukite ją nuo įtaiso (C pav.). Nenuimkite nuo „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso mėlyno dangtelio. Nelieskite neapsaugoto violetinės spalvos plastikinio smaigalio.
8. Apverskite sistemą taip, kad tirpiklio flakonas būtų viršuje. Spausdami tiesiai žemyn greitai iki galo įkiškite violetinės spalvos plastikinį smaigalį į miltelių flakono kamštį (D pav.). Vakuumas įtrauks tirpiklį į miltelių flakoną.
9. Švelniai sukiokite, kol milteliai visiškai ištirps. Paruošę neužšaldykite.



Leidimas

- Prieš leisdami apžiūrėkite paruoštą tirpalą ir patikrinkite, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakito spalva.
  - Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis.
  - Pastebėję kietųjų dalelių arba pakitusią spalvą, tirpalo nenaudokite.
- Suleiskite paruoštą tirpalą iš karto, kai tik tai įmanoma, bet ne vėliau kaip per 3 valandas nuo paruošimo.

Leidimo etapai

1. Nuo „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso nuimkite mėlyną dangtelį (E pav.). **Neįtraukite į švirkštą oro.** Prie „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso prijunkite švirkštą. Rekomenduojama naudoti švirkštą su „Luer-lock“ jungtimi.
2. Apverskite sistemą (kad miltelių flakonas būtų viršuje). Lėtai traukdami stūmoklį atgal įtraukite paruoštą tirpalą į švirkštą (F pav.).
3. Ištraukite švirkštą; uždėkite adatą ir suleiskite į veną. Jeigu pacientui reikia suleisti daugiau nei vieną ADYNOVI flakoną, į tą patį švirkštą galima sutraukti kelių flakonų turinį. Kiekvienam ADYNOVI flakonui paruošti naudojant tirpiklį reikia atskiro „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso.
4. Suleisti reikia per 5 minutes (didžiausias infuzijos greitis – 10 ml per min.).

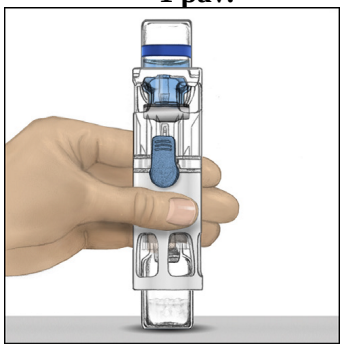
Primygtinai rekomenduojama kiekvieną kartą leidžiant ADYNOVI užsirašyti vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį. Nuplėšiamos etiketės pateikiamos ant miltelių flakono.

Paruošimas naudojant BAXJECT III sistemą

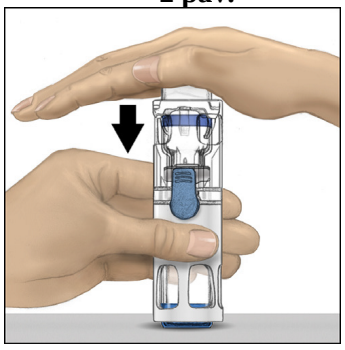
Nenaudokite, jei lizdinės plokštelės dangtelis nėra visiškai sandarus.

1. Jei vaistinis preparatas laikomas šaldytuve, išimkite sandarią lizdinę plokštelę (joje yra miltelių ir tirpiklio flakonai, iš anksto įdėti į sistemą, kad būtų galima paruošti) iš šaldytuvo ir palaukite, kol sušils iki kambario temperatūros (nuo 15 °C iki 25 °C).
2. Kruopščiai nusiplaukite rankas šiltu vandeniu su muilu.
3. Nuplėšdami dangtelį atidarykite ADYNOVI lizdinę plokštelę. Išimkite BAXJECT III sistemą iš lizdinės plokštelės.
4. Pastatykite miltelių flakoną ant plokščio paviršiaus taip, kad tirpiklio flakonas būtų viršuje (1 pav.). Ant tirpiklio flakono yra mėlyna juostelė. Nenuimkite mėlyno dangtelio, kol toliau instrukcijose bus nurodyta tai padaryti.
5. Viena ranka laikydami miltelių flakoną, įdėtą į BAXJECT III sistemą, kita ranka tvirtai spauskite tirpiklio flakoną, kol sistema bus visiškai suardyta ir tirpiklis sutekės į miltelių flakoną (2 pav.). Nekelkite sistemos, kol sutekės visas tirpiklis.
6. Patikrinkite, ar sutekėjo visas tirpiklis. Švelniai sukiokite, kol ištirps visos medžiagos (3 pav.). Įsitikinkite, kad milteliai visiškai ištirpo. Antraip ne visas paruoštas tirpalas pratekės per prietaiso filtrą. Vaistinis preparatas tirpsta greitai (paprastai trumpiau nei 1 minutę). Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ir be dalelių.

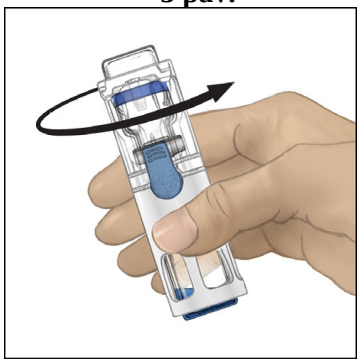
1 pav.



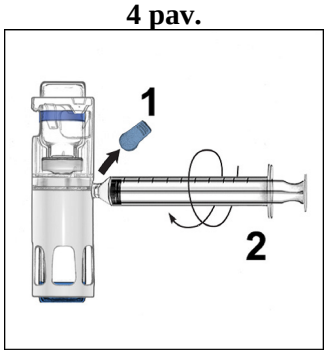
2 pav.



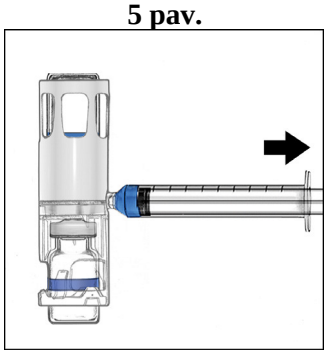
3 pav.



4 pav.



5 pav.



Leidimas

-
- Prieš leisdami apžiūrėkite paruoštą tirpalą ir patikrinkite, ar nėra kietųjų dalelių ir ar nepakito spalva.
  - Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis.
  - Pastebėję kietųjų dalelių arba pakitusią spalvą, tirpalo nenaudokite.
- Suleiskite paruoštą tirpalą iš karto, kai tik tai įmanoma, bet ne vėliau kaip per 3 valandas nuo paruošimo.

Leidimo etapai

1. Nuo BAXJECT III įtaiso nuimkite mėlyną dangtelį (4 pav.). **Neįtraukite į švirkštą oro.** Prie BAXJECT III įtaiso prijunkite švirkštą. Rekomenduojama naudoti švirkštą su „Luer-lock“ jungtimi.
2. Apverskite sistemą (kad miltelių flakonas būtų viršuje). Lėtai traukdami stūmoklį atgal, įtraukite paruoštą tirpalą į švirkštą (5 pav.).
3. Ištraukite švirkštą; uždėkite adatą ir suleiskite į veną. Jeigu pacientui reikia suleisti daugiau nei vieną ADYNOVI flakoną, į tą patį švirkštą galima sutraukti kelių flakonų turinį.
4. Suleisti reikia per 5 minutes (didžiausias infuzijos greitis – 10 ml per min.).

Primygtinai rekomenduojama kiekvieną kartą leidžiant ADYNOVI užsirašyti vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį. Nuplėšiamos etiketės pateikiamos ant lizdinės plokštelės.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. sausio 8 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. lapkričio 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

II PRIEDAS

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas. (Žr. I priedą: Preparato charakteristikų santrauka, 4.2 skyrius.)

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	**Terminas**
Poregistracinis saugumo tyrimas (PST): siekiant ištirti galimą PEG kaupimosi smegenų ir kitų audinių / organų gyslainės rezginyje poveikį, registruotojas turėtų pagal sutartą protokolą atlikti poregistracinį saugumo tyrimą ir pateikti jo rezultatus.	2030 m. 3-as/ 4-as ketvirtis

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ („BAXJECT II HI-FLOW“ ĮTAISAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 250 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 flakonas: 250 TV rurioktokogo alfa pegolo, paruošus tirpalą 50 TV/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas, polisorbatas 80 (E433).
Tirpiklis: injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 miltelių flakonas, 1 flakonas su 5 ml tirpiklio, 1 „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaisas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Paruošus leisti į veną.
Vartoti tik vieną kartą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

3 mėnesių trukmės laikymo kambario temperatūroje pabaiga:

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1247/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADYNOVI 250

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU MILTELIAIS ETIKETĖ („BAXJECT II HI-FLOW“ ĮTAISAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI 250 TV / 5 ml milteliai injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti tik vieną kartą.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

250 TV

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ („BAXJECT II HI-FLOW“ ĮTAISAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 500 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 flakonas: 500 TV rurioktokogo alfa pegolo, paruošus tirpalą 100 TV/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas, polisorbatas 80 (E433).
Tirpiklis: injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 miltelių flakonas, 1 flakonas su 5 ml tirpiklio, 1 „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaisas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Paruošus leisti į veną.
Vartoti tik vieną kartą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

3 mėnesių trukmės laikymo kambario temperatūroje pabaiga:

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1247/007

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADYNOVI 500

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU MILTELIAIS ETIKETĖ („BAXJECT II HI-FLOW“ ĮTAISAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI 500 TV / 5 ml milteliai injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti tik vieną kartą.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 TV

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ („BAXJECT II HI-FLOW“ ĮTAISAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 1 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 flakonas: 1 000 TV rurioktokogo alfa pegolo, paruošus tirpalą 200 TV/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas, polisorbatas 80 (E433).
Tirpiklis: injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 miltelių flakonas, 1 flakonas su 5 ml tirpiklio, 1 „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaisas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Paruošus leisti į veną.
Vartoti tik vieną kartą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

3 mėnesių trukmės laikymo kambario temperatūroje pabaiga:

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1247/011

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADYNOVI 1000

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU MILTELIAIS ETIKETĖ („BAXJECT II HI-FLOW“ ĮTAISAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI 1 000 TV / 5 ml milteliai injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti tik vieną kartą.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 000 TV

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ („BAXJECT II HI-FLOW“ ĮTAISAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 2 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 flakonas: 2 000 TV rurioktokogo alfa pegolo, paruošus tirpalą 400 TV/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas, polisorbatas 80 (E433).
Tirpiklis: injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 miltelių flakonas, 1 flakonas su 5 ml tirpiklio, 1 „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaisas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Paruošus leisti į veną.
Vartoti tik vieną kartą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

3 mėnesių trukmės laikymo kambario temperatūroje pabaiga:

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1247/013

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADYNOVI 2000

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU MILTELIAIS ETIKETĖ („BAXJECT II HI-FLOW“ ĮTAISAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI 2 000 TV / 5 ml milteliai injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti tik vieną kartą.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 000 TV

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ („BAXJECT II HI-FLOW“ ĮTAISAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 3 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 flakonas: 3 000 TV rurioktokogo alfa pegolo, paruošus tirpalą 600 TV/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas, polisorbatas 80 (E433).
Tirpiklis: injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 miltelių flakonas, 1 flakonas su 5 ml tirpiklio, 1 „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaisas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Paruošus leisti į veną.
Vartoti tik vieną kartą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

3 mėnesių trukmės laikymo kambario temperatūroje pabaiga:

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1247/015

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADYNOVI 3000

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU MILTELIAIS ETIKETĖ („BAXJECT II HI-FLOW“ ĮTAISAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI 3 000 TV / 5 ml milteliai injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti tik vieną kartą.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3 000 TV

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU TIRPIKLIU ETIKETĖ („BAXJECT II HI-FLOW“ ĮTAISAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI tirpiklis

injekcinis vanduo
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 250 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 flakonas: 250 TV rurioktokogo alfa pegolo, paruošus tirpalą 50 TV/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas, polisorbatas 80 (E433).
Tirpiklis: injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 miltelių flakonas ir 1 flakonas su 5 ml tirpiklio, iš anksto surinkti BAXJECT III sistemoje.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Paruošus leisti į veną.
Vartoti tik vieną kartą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

3 mėnesių trukmės laikymo kambario temperatūroje pabaiga:

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1247/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADYNOVI 250

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 250 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Baxalta Innovations GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Paruošus leisti į veną.
Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.
Jei pakuotė atidaryta arba pažeista, vartoti negalima.
Miltelių flakonas ir tirpiklio flakonas surinktoje BAXJECT III sistemoje.

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

RINKINIO ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 250

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Baxalta Innovations GmbH

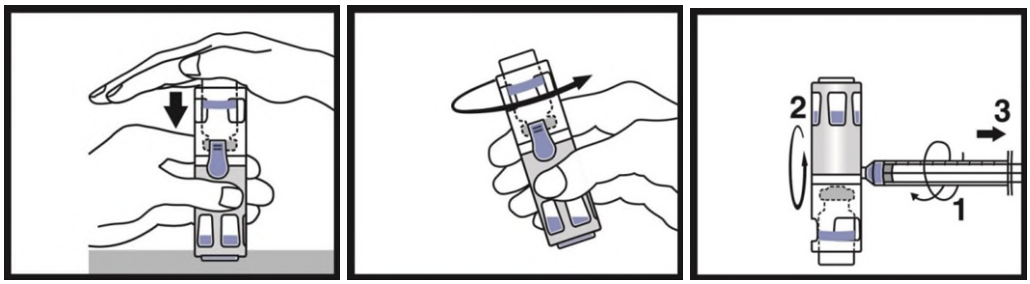
3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA



MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU MILTELIAIS ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI 250

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 500 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 flakonas: 500 TV rurioktokogo alfa pegolo, paruošus tirpalą 100 TV/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas, polisorbatas 80 (E433).
Tirpiklis: injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 miltelių flakonas ir 1 flakonas su 5 ml tirpiklio, iš anksto surinkti BAXJECT III sistemoje.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Paruošus leisti į veną.
Vartoti tik vieną kartą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

3 mėnesių trukmės laikymo kambario temperatūroje pabaiga:

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1247/008

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADYNOVI 500

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 500 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Baxalta Innovations GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Paruošus leisti į veną.
Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.
Jei pakuotė atidaryta arba pažeista, vartoti negalima.
Miltelių flakonas ir tirpiklio flakonas surinktoje BAXJECT III sistemoje.

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

RINKINIO ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 500

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Baxalta Innovations GmbH

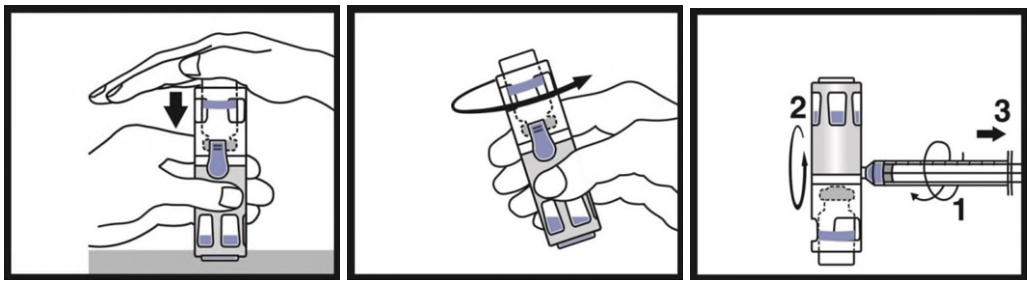
3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA



MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU MILTELIAIS ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI 500

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 1 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 flakonas: 1 000 TV rurioktokogo alfa pegolo, paruošus tirpalą 200 TV/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas, polisorbatas 80 (E433).
Tirpiklis: injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 miltelių flakonas ir 1 flakonas su 5 ml tirpiklio, iš anksto surinkti BAXJECT III sistemoje.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Paruošus leisti į veną.
Vartoti tik vieną kartą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

3 mėnesių trukmės laikymo kambario temperatūroje pabaiga:

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1247/012

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADYNOVI 1000

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 1 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Baxalta Innovations GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Paruošus leisti į veną.
Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.
Jei pakuotė atidaryta arba pažeista, vartoti negalima.
Miltelių flakonas ir tirpiklio flakonas surinktoje BAXJECT III sistemoje.

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

RINKINIO ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 1 000

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Baxalta Innovations GmbH

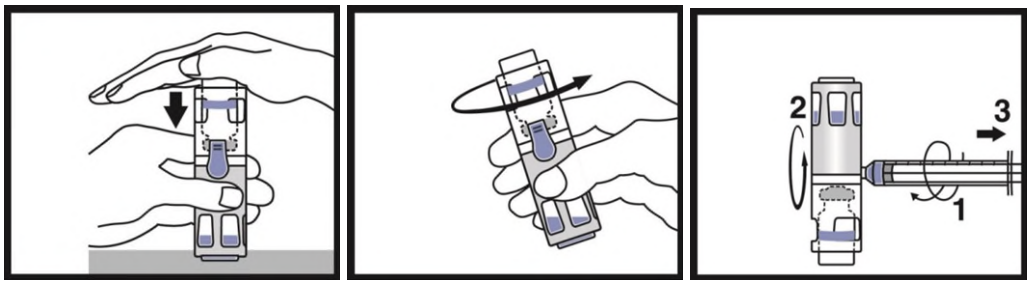
3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA



MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU MILTELIAIS ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI 1 000

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 2 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 flakonas: 2 000 TV rurioktokogo alfa pegolo, paruošus tirpalą 400 TV/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas, polisorbatas 80 (E433).
Tirpiklis: injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 miltelių flakonas ir 1 flakonas su 5 ml tirpiklio, iš anksto surinkti BAXJECT III sistemoje.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Paruošus leisti į veną.
Vartoti tik vieną kartą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

3 mėnesių trukmės laikymo kambario temperatūroje pabaiga:

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1247/014

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADYNOVI 2000

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 2 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Baxalta Innovations GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Paruošus leisti į veną.
Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.
Jei pakuotė atidaryta arba pažeista, vartoti negalima.
Miltelių flakonas ir tirpiklio flakonas surinktoje BAXJECT III sistemoje.

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

RINKINIO ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 2 000

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Baxalta Innovations GmbH

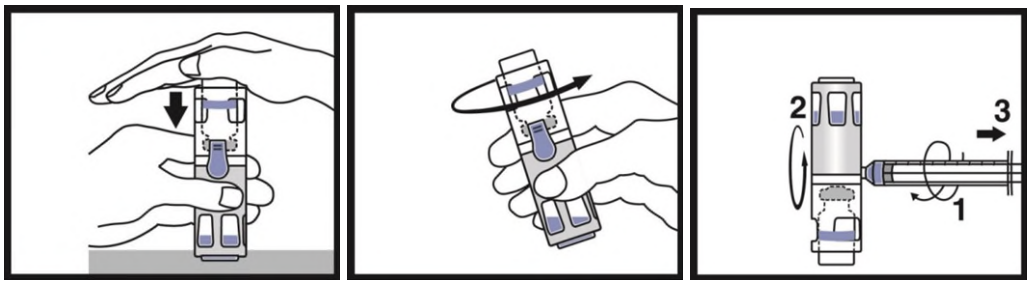
3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA



MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU MILTELIAIS ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI 2 000

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 3 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 flakonas: 3 000 TV rurioktokogo alfa pegolo, paruošus tirpalą 600 TV/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas, polisorbatas 80 (E433).
Tirpiklis: injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 miltelių flakonas ir 1 flakonas su 5 ml tirpiklio, iš anksto surinkti BAXJECT III sistemoje.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Paruošus leisti į veną.
Vartoti tik vieną kartą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

3 mėnesių trukmės laikymo kambario temperatūroje pabaiga:

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1247/016

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADYNOVI 3000

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 3 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Baxalta Innovations GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Paruošus leisti į veną.
Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.
Jei pakuotė atidaryta arba pažeista, vartoti negalima.
Miltelių flakonas ir tirpiklio flakonas surinktoje BAXJECT III sistemoje.

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

RINKINIO ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 3 000

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Baxalta Innovations GmbH

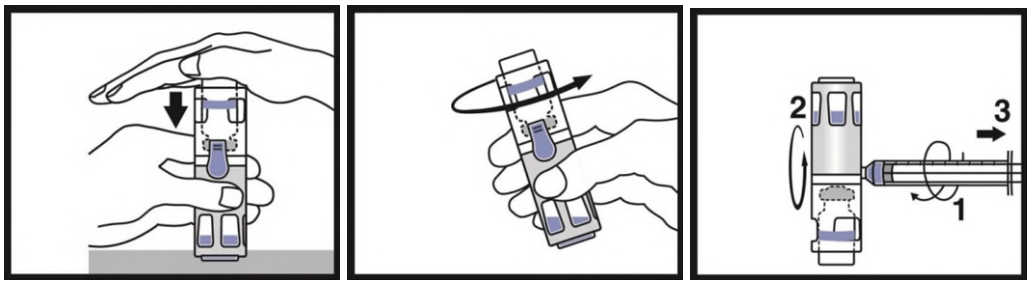
3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA



MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU MILTELIAIS ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI 3 000

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU TIRPIKLIU ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI tirpiklis

injekcinis vanduo
i. v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ („BAXJECT II HI-FLOW“ ĮTAISAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 250 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 flakonas: 250 TV rurioktokogo alfa pegolo, paruošus tirpalą 125 TV/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas, polisorbatas 80 (E433).
Tirpiklis: injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 miltelių flakonas, 1 flakonas su 2 ml tirpiklio, 1 „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaisas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Paruošus leisti į veną.
Vartoti tik vieną kartą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

3 mėnesių trukmės laikymo kambario temperatūroje pabaiga:

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1247/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADYNOVI 250

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU MILTELIAIS ETIKETĖ („BAXJECT II HI-FLOW“ ĮTAISAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI 250 TV / 2 ml milteliai injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas
i. v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti tik vieną kartą.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

250 TV

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ („BAXJECT II HI-FLOW“ ĮTAISAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 500 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 flakonas: 500 TV rurioktokogo alfa pegolo, paruošus tirpalą 250 TV/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas, polisorbatas 80 (E433).
Tirpiklis: injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 miltelių flakonas, 1 flakonas su 2 ml tirpiklio, 1 „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaisas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Paruošus leisti į veną.
Vartoti tik vieną kartą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

3 mėnesių trukmės laikymo kambario temperatūroje pabaiga:

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1247/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADYNOVI 500

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU MILTELIAIS ETIKETĖ („BAXJECT II HI-FLOW“ ĮTAISAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI 500 TV / 2 ml milteliai injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas
i. v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti tik vieną kartą.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 TV

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ („BAXJECT II HI-FLOW“ ĮTAISAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 1 000 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 flakonas: 1 000 TV rurioktokogo alfa pegolo, paruošus tirpalą 500 TV/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas, polisorbatas 80 (E433).
Tirpiklis: injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 miltelių flakonas, 1 flakonas su 2 ml tirpiklio, 1 „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaisas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Paruošus leisti į veną.
Vartoti tik vieną kartą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

3 mėnesių trukmės laikymo kambario temperatūroje pabaiga:

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1247/009

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADYNOVI 1000

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU MILTELIAIS ETIKETĖ („BAXJECT II HI-FLOW“ ĮTAISAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI 1 000 TV / 2 ml milteliai injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas
i. v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti tik vieną kartą.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 000 TV

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU TIRPIKLIU ETIKETĖ („BAXJECT II HI-FLOW“ ĮTAISAS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI tirpiklis

injekcinis vanduo
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 250 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 flakonas: 250 TV rurioktokogo alfa pegolo, paruošus tirpalą 125 TV/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas, polisorbatas 80 (E433).
Tirpiklis: injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 miltelių flakonas ir 1 flakonas su 2 ml tirpiklio, iš anksto surinkti BAXJECT III sistemoje.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Paruošus leisti į veną.
Vartoti tik vieną kartą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

3 mėnesių trukmės laikymo kambario temperatūroje pabaiga:

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1247/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADYNOVI 250

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 250 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Baxalta Innovations GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Paruošus leisti į veną.
Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.
Jei pakuotė atidaryta arba pažeista, vartoti negalima.
Miltelių flakonas ir tirpiklio flakonas surinktoje BAXJECT III sistemoje.

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

RINKINIO ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 250

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Baxalta Innovations GmbH

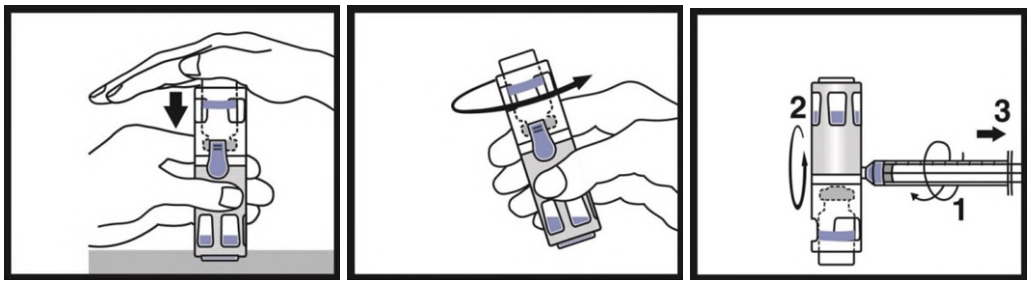
3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA



MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU MILTELIAIS ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI 250

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 500 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 flakonas: 500 TV rurioktokogo alfa pegolo, paruošus tirpalą 250 TV/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas, polisorbatas 80 (E433).
Tirpiklis: injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 miltelių flakonas ir 1 flakonas su 2 ml tirpiklio, iš anksto surinkti BAXJECT III sistemoje.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Paruošus leisti į veną.
Vartoti tik vieną kartą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

3 mėnesių trukmės laikymo kambario temperatūroje pabaiga:

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1247/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADYNOVI 500

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 500 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Baxalta Innovations GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Paruošus leisti į veną.
Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.
Jei pakuotė atidaryta arba pažeista, vartoti negalima.
Miltelių flakonas ir tirpiklio flakonas surinktoje BAXJECT III sistemoje.

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

RINKINIO ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 500

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Baxalta Innovations GmbH

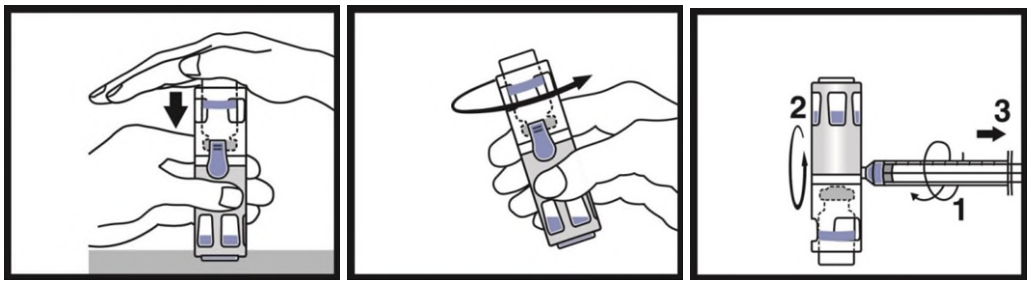
3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA



MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU MILTELIAIS ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI 500

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 1 000 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 flakonas: 1 000 TV rurioktokogo alfa pegolo, paruošus tirpalą 500 TV/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas, polisorbatas 80 (E433).
Tirpiklis: injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

1 miltelių flakonas ir 1 flakonas su 2 ml tirpiklio, iš anksto surinkti BAXJECT III sistemoje.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Paruošus leisti į veną.
Vartoti tik vieną kartą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

3 mėnesių trukmės laikymo kambario temperatūroje pabaiga:

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Vienna
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/17/1247/010

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADYNOVI 1000

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 1 000 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Baxalta Innovations GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Paruošus leisti į veną.
Suvartoti per 3 valandas nuo paruošimo.
Jei pakuotė atidaryta arba pažeista, vartoti negalima.
Miltelių flakonas ir tirpiklio flakonas surinktoje BAXJECT III sistemoje.

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

RINKINIO ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADYNOVI 1 000

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Baxalta Innovations GmbH

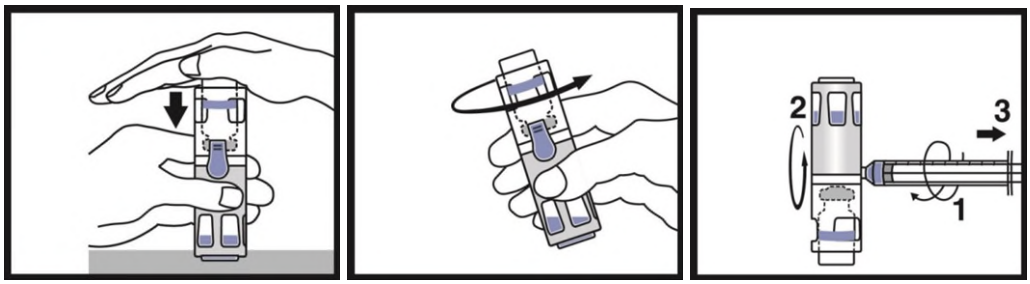
3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA



MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU MILTELIAIS ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI 1 000

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO SU TIRPIKLIU ETIKETĖ (BAXJECT III SISTEMA)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

ADYNOVI tirpiklis

injekcinis vanduo
i. v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

ADYNOVI 250 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ADYNOVI 500 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ADYNOVI 1 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ADYNOVI 2 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ADYNOVI 3 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ADYNOVI ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ADYNOVI
3. Kaip vartoti ADYNOVI
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ADYNOVI
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ADYNOVI ir kam jis vartojamas

ADYNOVI sudėtyje yra veikliosios medžiagos rurioktokogo alfa pegolo, pegiliuoto žmogaus VIII krešėjimo faktoriaus. Žmogaus VIII krešėjimo faktorius modifikuojamas pailginant jo veikimo laiką. VIII faktorius reikalingas tam, kad kraujyje susiformuotų krešulių ir sustotų kraujavimas. Pacientams, sergantiems hemofilija A (paveldėtoji VIII faktoriaus stoka), jo trūksta arba jis veikia netinkamai.

ADYNOVI vartojamas hemofilija A (paveldimas kraujavimo sutrikimas dėl VIII faktoriaus stokos) sergančių 12 metų amžiaus ir vyresnių pacientų kraujavimo profilaktikai ir gydymui.

2. Kas žinotina prieš vartojant ADYNOVI

ADYNOVI vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija rurioktokogui alfa pegolui, oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei yra alergija pelės ar žiurkėnuko baltymams.

Jeigu dėl to nesate tikri, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Svarbu išsaugoti informaciją apie Jums skirto ADYNOVI serijos numerį. Taigi kiekvieną kartą, kai gausite naują ADYNOVI pakuotę, užsirašykite datą ir serijos numerį (kuris yra nurodytas ant pakuotės po „Lot“) ir laikykite šią informaciją saugioje vietoje.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti ADYNOVI.

Yra nedidelė rizika, kad Jums gali pasireikšti anafilaksinė reakcija (sunki, ūminė alerginė reakcija) į ADYNOVI. Turite žinoti ankstyvuosius alerginės reakcijos požymius, pvz., išbėrimas, dilgėlinė, odos reakcijos, viso kūno niežėjimas, lūpų ir liežuvio tinimas, pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, spaudimas krūtinės srityje, bloga bendroji savijauta ir galvos svaigulys. Tai gali būti ankstyvųjų anafilaksinio šoko simptomų pasireiškimas, papildomi simptomai gali būti didelis svaigulys, sąmonės praradimas ir labai pasunkėjęs kvėpavimas.

Jeigu pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, nedelsdami nutraukite injekciją ir kreipkitės į savo gydytoją. Sunkūs simptomai, įskaitant pasunkėjusį kvėpavimą ir (gresiantį) nualpimą, reikalauja greito neatidėliotino gydymo.

Jei sergate širdies ligomis, informuokite savo gydytoją, nes kyla kraujo krešėjimo (koaguliacijos) komplikacijų pavojus.

Pacientai, kurių organizme susidaro VIII faktoriaus inhibitorių
Žinoma komplikacija, kuri gali pasireikšti gydant visais VIII faktoriaus vaistais, yra inhibitorių (antikūnų) atsiradimas. Šie inhibitoriai, ypač esant dideliam jų kiekiui, neleidžia gydymui tinkamai veikti, ir Jūs arba Jūsų vaikas būsite atidžiai stebimi, ar tokių inhibitorių atsiranda. Jei Jūsų ar Jūsų vaiko kraujavimas nekontroliuojamas vartojant ADYNOVI, nedelsdami praneškite gydytojui.

Su kateteriu susijusios komplikacijos
Jei reikalingas centrinės venos prieigos įtaisas (CVPĮ), reikia apsvarstyti su CVPĮ susijusias komplikacijas, įskaitant vietines infekcijas, bakterijų atsiradimą kraujyje ir trombozę kateterio vietoje.

Vaikams ir paaugliams

ADYNOVI galima vartoti tik paaugliams ir suaugusiesiems (12 metų ir vyresniems). Išvardyti įspėjimai ir atsargumo priemonės taip pat galioja paaugliams.

Kiti vaistai ir ADYNOVI

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Moterys retai serga hemofilija A. Todėl nėra patirties, susijusios su ADYNOVI vartojimu nėštumo ir žindymo laikotarpiu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

ADYNOVI gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

ADYNOVI sudėtyje yra natrio

Kiekviename ADYNOVI flakone yra 10 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0,5 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems. Priklausomai nuo Jūsų kūno svorio ir dozės, Jums gali būti skiriama keletas flakonų. Į tai būtina atsižvelgti, jeigu Jums kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

ADYNOVI sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto flakone yra 0,5 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,1 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti ADYNOVI

Gydymą ADYNOVI pradės ir prižiūrės gydytojas, turintis patirties gydant hemofilija A sergančius pacientus.

Gydytojas apskaičiuos Jums skirtą ADYNOVI dozę atsižvelgdamas į būklę, kūno svorį ir tai, kam vaistas skiriamas – kraujavimo profilaktikai ar gydymui. Vartojimo dažnis ir gydymo trukmė priklausys nuo to, kiek ADYNOVI Jums veiksmingas. Paprastai pakeičiamasis gydymas ADYNOVI trunka visą gyvenimą.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Kraujavimo profilaktika
Įprasta ADYNOVI dozė yra nuo 40 iki 50 TV vienam kg kūno svorio, vartojama 2 kartus per savaitę.

Kraujavimo gydymas
ADYNOVI dozė apskaičiuojama priklausomai nuo kūno svorio ir VIII faktoriaus lygio, kurį reikia pasiekti. Tikslinis VIII faktoriaus lygis priklausys nuo kraujavimo vietos ir sunkumo.
Jeigu manote, kad ADYNOVI poveikis nepakankamas, pasitarkite su gydytoju.
Gydytojas atliks reikiamus laboratorinius tyrimus, kad nustatytų, ar VIII faktoriaus lygis yra pakankamas. Tai ypač svarbu, jeigu Jums bus atliekama sudėtinga operacija.

Vaikams ir paaugliams

ADYNOVI galima vartoti tik paaugliams ir suaugusiesiems (12 metų ir vyresniems). Paaugliams skiriama dozė taip pat apskaičiuojama pagal kūno svorį ir yra tokia pati kaip suaugusiesiems skiriama dozė.

Kaip ADYNOVI vartojamas

ADYNOVI dažniausiai į veną (intraveniškai) leidžia gydytojas arba slaugytojas. Jūs arba kas nors kitas taip pat gali leisti ADYNOVI injekciją, bet tik po to, kai būsite tinkamai išmokyti. Išsamūs nurodymai, kaip susileisti patiems, pateikiami šio pakuotės lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę ADYNOVI dozę?

Visada vartokite ADYNOVI tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
Jei suleidote daugiau ADYNOVI, nei rekomenduojama, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti ADYNOVI

Negalima suleisti dvigubos injekcijos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Leiskite kitą injekciją pagal grafiką ir elkitės taip, kaip nurodė gydytojas.

Nustojus vartoti ADYNOVI

Nenustokite vartoti ADYNOVI nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jei **pasireiškia sunkių ir staigių alerginių** (anafilaksinių) reakcijų, injekciją **reikia nedelsiant nutraukti**. Nedelsdami **kreipkitės į gydytoją,** jeigu yra bent vienas iš šių ankstyvųjų alerginių reakcijų simptomų:

- išbėrimas, dilgėlinė, odos reakcijos, viso kūno niežėjimas,
- lūpų ir liežuvio tinimas,
- pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, sunkumas krūtinėje,
- bloga bendroji savijauta,
- svaigulys ir sąmonės netekimas.

Sunkūs simptomai, įskaitant pasunkėjusį kvėpavimą ir (gresiantį) nualpimą, reikalauja greito neatidėliotino gydymo.

Anksčiau VIII faktoriumi gydytiems pacientams (daugiau kaip 150 gydymo dienų) nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) susidaro slopinančių antikūnų. Anksčiau negydytiems pacientams VIII faktorių slopinančių antikūnų gali susidaryti labai dažnai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) (žr. 2 skyrių). Jeigu taip atsitiktų, vaistas gali nebeveikti tinkamai ir Jums gali atsirasti nuolatinis kraujavimas. Tokiu atveju turite nedelsdami kreiptis į savo gydytoją.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Kosulys
VIII faktoriaus inhibitoriai (anksčiau negydytiems pacientams)

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Galvos skausmas
Vėmimas
Pykinimas
Viduriavimas
Išbėrimas
Svaigulys
Dilgėlinė

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
Raudonis, alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas).
VIII faktoriaus inhibitoriai [pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti VIII faktoriumi (daugiau nei 150 gydymo dienų)].
Kai kurių tipų baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimas
Reakcija į infuziją
Akių paraudimas
Akių vokų išbėrimas
Nepageidaujama odos reakcija į vaistą

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
Gyvybei galimai pavojingos reakcijos (anafilaksija)

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams

Vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas turėtų būti tokie pat, kaip ir suaugusiesiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ADYNOVI

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės (po „EXP:“) nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Tinkamumo laikui nepasibaigus miltelių flakoną galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) ne daugiau kaip 3 mėnesius. Tokiu atveju vaisto galiojimas baigiasi pasibaigus 3 mėnesių laikotarpiui arba tinkamumo laikui, nurodytam ant vaisto flakono, jeigu ši data ankstesnė. Laikydami kambario temperatūroje 3 mėnesių pabaigos datą užrašykite ant išorinės dėžutės. Palaikius vaistą kambario temperatūroje, jo nebegalima vėl laikyti šaldytuve. Paruošto tirpalo nešaldykite.

Visiškai ištirpintą vaistą būtina suvartoti per 3 valandas.

Vaistas skirtas vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotas tirpalas turi būti tinkamai išmestas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ADYNOVI sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas žmogaus VIII krešėjimo faktorius, gaminamas rekombinantinės DNR technologijos būdu). Viename miltelių flakone yra 250, 500, 1 000, 2 000 arba 3 000 TV rurioktokogo alfa pegolo.
- Tirpiklio flakone yra 5 ml injekcinio vandens.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas ir polisorbatas 80 (E433). Žr. 2 skyrių „ADYNOVI sudėtyje yra natrio“ ir „ADYNOVI sudėtyje yra polisorbato 80“.

ADYNOVI išvaizda ir kiekis pakuotėje

ADYNOVI tiekiamas kaip milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (milteliai injekciniam tirpalui). Milteliai yra purūs, nuo baltos iki pilkšvos spalvos. Tirpiklis yra skaidrus, bespalvis tirpalas. Ištirpinus tirpalas yra skaidrus, bespalvis ir be pašalinių dalelių.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas miltelių flakonas, vienas tirpiklio flakonas ir paruošimo įtaisas („BAXJECT II Hi-Flow“).

Registruotojas

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austrija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 OÜ
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

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
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

Paruošimo ir vartojimo instrukcijos

Ruošdami tirpalą naudokite tik tirpiklį ir tirpalo paruošimo įtaisą, kurie pateikiami kiekvienoje ADYNOVI pakuotėje. Miltelių negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar tirpikliais, jo negalima naudoti su kitais paruošimo įtaisais.

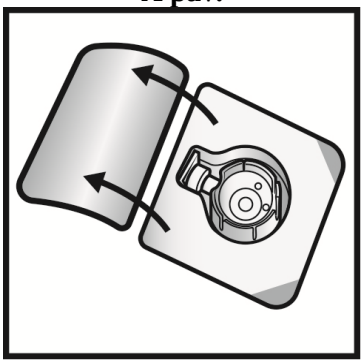
Primygtinai rekomenduojama kiekvieną kartą leidžiant ADYNOVI užsirašyti vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį. Nuplėšiamos etiketės pateikiamos ant miltelių flakono.

Nurodymai, kaip paruošti

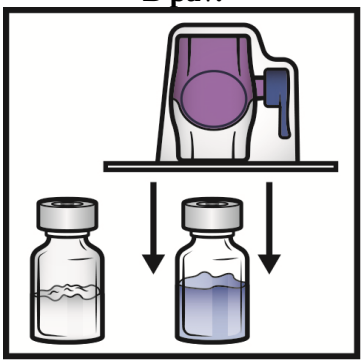
- Pasibaigus ant etikečių ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui, vartoti negalima.
- Nenaudokite, jei „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaisas, jo sterilaus barjero sistema ar pakuotė pažeista arba yra matomų gedimo požymių.

1. Atliekant paruošimo procedūrą reikia laikytis antiseptikos metodikos (švaros ir apsaugos nuo mikroorganizmų) ir dirbti ant plokščio paviršiaus.
2. Prieš vartojant miltelių ir tirpiklio flakonus reikia palaikyti, kol pasieks kambario temperatūrą (nuo 15 °C iki 25 °C).
3. Nuo miltelių ir tirpiklio flakonų nuimkite plastikinius dangtelius.
4. Alkoholiu sudrėkintomis servetėlėmis nuvalykite guminius kamščius ir prieš naudodami palaukite, kol jie išdžius.
5. Nulupdami dangtelį ir neliesdami vidaus atidarykite „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso pakuotę (A pav.). Neišimkite iš pakuotės įtaiso.
6. Apverskite pakuotę. Spauskite tiesiai žemyn, kol visiškai įkišite skaidrų plastikinį smaigalį per tirpiklio flakono kamštį (B paveikslas).
7. Suimkite „BAXJECT II Hi-Flow“ pakuotę už krašto ir traukite ją nuo įtaiso (C pav.). Nenuimkite nuo „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso mėlyno dangtelio. Nelieskite neapsaugoto violetinės spalvos plastikinio smaigalio.
8. Apverskite sistemą taip, kad tirpiklio flakonas būtų viršuje. Spausdami tiesiai žemyn greitai iki galo įkiškite violetinės spalvos plastikinį smaigalį į miltelių flakono kamštį (D pav.). Vakuumas įtrauks tirpiklį į miltelių flakoną.
9. Švelniai sukiokite, kol milteliai visiškai ištirps. <u>Paruošę neužšaldykite.</u>

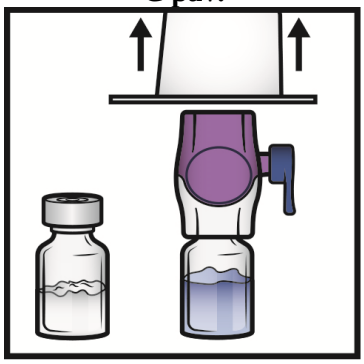
A pav.



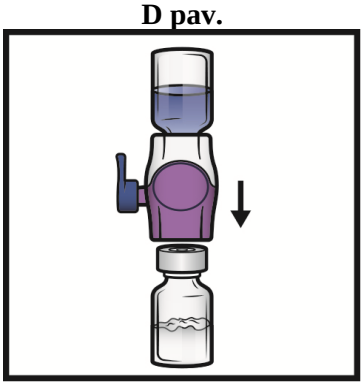
B pav.



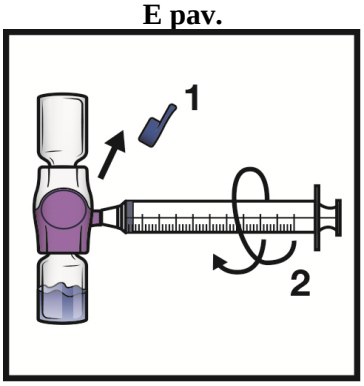
C pav.



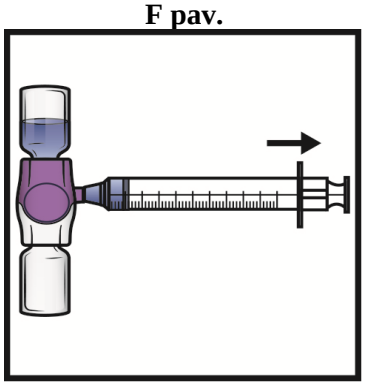
D pav.



E pav.



F pav.



Injekcijos instrukcijos

<u>*Svarbi pastaba*</u>

- Prieš injekciją būtina apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra kietųjų dalelių, ar nepakito spalva (tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ir be matomų dalelių).
  Nevartokite ADYNOVI, jeigu tirpalas ne visai skaidrus ar nevisiškai ištirpęs.

1. Nuo „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso nuimkite mėlyną dangtelį (E pav.). **Neįtraukite į švirkštą oro.** Prie „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso prijunkite švirkštą. Rekomenduojama naudoti švirkštą su „Luer-lock“ jungtimi.
2. <u>Apverskite sistemą</u> (kad miltelių flakonas būtų viršuje). Lėtai traukdami stūmoklį atgal įtraukite paruoštą tirpalą į švirkštą (F pav.).

3. Ištraukite švirkštą; uždėkite adatą ir suleiskite į veną. Jeigu pacientui reikia suleisti daugiau nei vieną ADYNOVI flakoną, į tą patį švirkštą galima sutraukti kelių flakonų turinį. Kiekvienam-ADYNOVI flakonui paruošti naudojant tirpiklį reikia atskiro „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso.
4. Suleisti reikia per 5 minutes (didžiausias infuzijos greitis – 10 ml per min.).
5. Nesuvartotas tirpalas turi būti tinkamai išmestas.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Gydymas pagal poreikį
Toliau išvardytais hemoragijos atvejais VIII faktoriaus aktyvumas neturėtų nukristi žemiau nurodyto plazmos aktyvumo lygio (% nuo normalaus arba TV/dl) atitinkamu laikotarpiu. Ši lentelė gali būti naudojama nustatant dozę, kai esama kraujavimo epizodų ar atliekama operacija.
1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos, kai esama kraujavimo epizodų ar atliekama operacija

Hemoragijos laipsnis / chirurginės procedūros tipas	**Reikiamas VIII faktoriaus lygis (% arba TV/dl)**	**Dozių skyrimo dažnis (valandomis) / gydymo trukmė (dienomis)**
Hemoragija		
Ankstyva hemoartrozė, kraujavimas į raumenis arba burnoje	20 – 40	Injekcijas kartoti kas 12–24 val. Mažiausiai 1 dieną, kol kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, išnyks ar pacientas pasveiks.
Didesnio laipsnio hemoartrozė, kraujavimas į raumenis arba hematoma	30 – 60	Kartoti injekcijas kas 12–24 val. 3–4 dienas ar ilgiau, kol skausmas nurims ir ūminė negalia pasibaigs.
Gyvybei pavojingas kraujavimas	60 – 100	Kartokite injekcijas kas 8–24 valandas, kol pavojus išnyks.
Operacija		
Nesudėtinga Įskaitant dantų traukimą.	30 – 60	Kas 24 val. mažiausiai 1 dieną, kol pacientas pasveiks.
Sudėtinga	80 – 100 (prieš operaciją ir po jos)	Kartoti injekcijas kas 8–24 val., kol žaizda gerai užgis, tada tęsti gydymą bent 7 dienas, kad būtų palaikomas VIII faktoriaus aktyvumas nuo 30 iki 60 % (TV/dl).

Profilaktika
Ilgalaikei kraujavimo profilaktikai rekomenduojama dozė yra 40–50 TV ADYNOVI vienam kg kūno svorio du kartus per savaitę kas 3–4 dienas. Atsižvelgiant į pasiektą VIII faktoriaus lygį ir individualų polinkį kraujuoti, galima apsvarstyti dozių ir skyrimo intervalų koregavimą.

Vaikų populiacija
Taikant gydymą pagal poreikį vaikams (12–18 metų) skiriama dozė buvo tokia pati, kaip ir suaugusių pacientų. Pacientų nuo 12 iki < 18 metų profilaktinio gydymo dozė yra tokia pati, kaip ir suaugusių pacientų. Ilgalaikis ADYNOVI saugumas vaikams iki 12 metų dar neištirtas. Atsižvelgiant į pasiektą VIII faktoriaus lygį ir individualų polinkį kraujuoti, galima apsvarstyti dozių ir skyrimo intervalų koregavimą.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

ADYNOVI 250 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ADYNOVI 500 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ADYNOVI 1 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ADYNOVI 2 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ADYNOVI 3 000 TV / 5 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ADYNOVI ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ADYNOVI
3. Kaip vartoti ADYNOVI
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ADYNOVI
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ADYNOVI ir kam jis vartojamas

ADYNOVI sudėtyje yra veikliosios medžiagos rurioktokogo alfa pegolo, pegiliuoto žmogaus VIII krešėjimo faktoriaus. Žmogaus VIII krešėjimo faktorius modifikuojamas pailginant jo veikimo laiką. VIII faktorius reikalingas tam, kad kraujyje susiformuotų krešulių ir sustotų kraujavimas. Pacientams, sergantiems hemofilija A (paveldėtoji VIII faktoriaus stoka), jo trūksta arba jis veikia netinkamai.

ADYNOVI vartojamas hemofilija A (paveldimas kraujavimo sutrikimas dėl VIII faktoriaus stokos) sergančių 12 metų amžiaus ir vyresnių pacientų kraujavimo profilaktikai ir gydymui.

2. Kas žinotina prieš vartojant ADYNOVI

ADYNOVI vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija rurioktokogui alfa pegolui, oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei yra alergija pelės ar žiurkėnuko baltymams.

Jeigu dėl to nesate tikri, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Svarbu išsaugoti informaciją apie Jums skirto ADYNOVI serijos numerį. Taigi kiekvieną kartą, kai gausite naują ADYNOVI pakuotę, užsirašykite datą ir serijos numerį (kuris yra nurodytas ant pakuotės po „Lot“) ir laikykite šią informaciją saugioje vietoje.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti ADYNOVI.

Yra nedidelė rizika, kad Jums gali pasireikšti anafilaksinė reakcija (sunki, ūminė alerginė reakcija) į ADYNOVI. Turite žinoti ankstyvuosius alerginės reakcijos požymius, pvz., išbėrimas, dilgėlinė, odos reakcijos, viso kūno niežėjimas, lūpų ir liežuvio tinimas, pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, spaudimas krūtinės srityje, bloga bendroji savijauta ir svaigulys. Tai gali būti ankstyvųjų anafilaksinio šoko simptomų pasireiškimas, papildomi simptomai gali būti didelis svaigulys, sąmonės praradimas ir labai pasunkėjęs kvėpavimas.

Jeigu pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, nedelsdami nutraukite injekciją ir kreipkitės į savo gydytoją. Sunkūs simptomai, įskaitant pasunkėjusį kvėpavimą ir (gresiantį) nualpimą, reikalauja greito neatidėliotino gydymo.

Jei sergate širdies ligomis, informuokite savo gydytoją, nes kyla kraujo krešėjimo (koaguliacijos) komplikacijų pavojus.

Pacientai, kurių organizme susidaro VIII faktoriaus inhibitorių
Žinoma komplikacija, kuri gali pasireikšti gydant visais VIII faktoriaus vaistais, yra inhibitorių (antikūnų) atsiradimas. Šie inhibitoriai, ypač esant dideliam jų kiekiui, neleidžia gydymui tinkamai veikti, ir Jūs arba Jūsų vaikas būsite atidžiai stebimi, ar tokių inhibitorių atsiranda. Jei Jūsų ar Jūsų vaiko kraujavimas nekontroliuojamas vartojant ADYNOVI, nedelsdami praneškite gydytojui.

Su kateteriu susijusios komplikacijos
Jei reikalingas centrinės venos prieigos įtaisas (CVPĮ), reikia apsvarstyti su CVPĮ susijusias komplikacijas, įskaitant vietines infekcijas, bakterijų atsiradimą kraujyje ir trombozę kateterio vietoje.

Vaikams ir paaugliams

ADYNOVI galima vartoti tik paaugliams ir suaugusiesiems (12 metų ir vyresniems). Išvardyti įspėjimai ir atsargumo priemonės taip pat galioja paaugliams.

Kiti vaistai ir ADYNOVI

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Moterys retai serga hemofilija A. Todėl nėra patirties, susijusios su ADYNOVI vartojimu nėštumo ir žindymo laikotarpiu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

ADYNOVI gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

ADYNOVI sudėtyje yra natrio

Kiekviename ADYNOVI flakone yra 10 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0,5 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems. Priklausomai nuo Jūsų kūno svorio ir dozės, Jums gali būti skiriama keletas flakonų. Į tai būtina atsižvelgti, jeigu Jums kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

ADYNOVI sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto flakone yra 0,5 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,1 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti ADYNOVI

Gydymą ADYNOVI pradės ir prižiūrės gydytojas, turintis patirties gydant hemofilija A sergančius pacientus.

Gydytojas apskaičiuos Jums skirtą ADYNOVI dozę atsižvelgdamas į būklę, kūno svorį ir tai, kam vaistas skiriamas – kraujavimo profilaktikai ar gydymui. Vartojimo dažnis ir gydymo trukmė priklausys nuo to, kiek ADYNOVI Jums veiksmingas. Paprastai pakeičiamasis gydymas ADYNOVI trunka visą gyvenimą.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Kraujavimo profilaktika
Įprasta ADYNOVI dozė yra nuo 40 iki 50 TV vienam kg kūno svorio, vartojama 2 kartus per savaitę.

Kraujavimo gydymas
ADYNOVI dozė apskaičiuojama priklausomai nuo kūno svorio ir VIII faktoriaus lygio, kurį reikia pasiekti. Tikslinis VIII faktoriaus lygis priklausys nuo kraujavimo vietos ir sunkumo.
Jeigu manote, kad ADYNOVI poveikis nepakankamas, pasitarkite su gydytoju.
Gydytojas atliks reikiamus laboratorinius tyrimus, kad nustatytų, ar VIII faktoriaus lygis yra pakankamas. Tai ypač svarbu, jeigu Jums bus atliekama sudėtinga operacija.

Vaikams ir paaugliams

ADYNOVI galima vartoti tik paaugliams ir suaugusiesiems (12 metų ir vyresniems). Paaugliams skiriama dozė taip pat apskaičiuojama pagal kūno svorį ir yra tokia pati kaip suaugusiesiems skiriama dozė.

Kaip ADYNOVI vartojamas

ADYNOVI dažniausiai į veną (intraveniškai) leidžia gydytojas arba slaugytojas. Jūs arba kas nors kitas taip pat gali leisti ADYNOVI injekciją, bet tik po to, kai būsite tinkamai išmokyti. Išsamūs nurodymai, kaip susileisti patiems, pateikiami šio pakuotės lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę ADYNOVI dozę?

Visada vartokite ADYNOVI tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
Jei suleidote daugiau ADYNOVI, nei rekomenduojama, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti ADYNOVI

Negalima suleisti dvigubos injekcijos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Leiskite kitą injekciją pagal grafiką ir elkitės taip, kaip nurodė gydytojas.

Nustojus vartoti ADYNOVI

Nenustokite vartoti ADYNOVI nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jei **pasireiškia sunkių ir staigių alerginių** (anafilaksinių) reakcijų, injekciją **reikia nedelsiant nutraukti**. Nedelsdami **kreipkitės į gydytoją,** jeigu yra bent vienas iš šių ankstyvųjų alerginių reakcijų simptomų:

- išbėrimas, dilgėlinė, odos reakcijos, viso kūno niežėjimas,
- lūpų ir liežuvio tinimas,
- pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, sunkumas krūtinėje,
- bloga bendroji savijauta,
- svaigulys ir sąmonės netekimas.

Sunkūs simptomai, įskaitant pasunkėjusį kvėpavimą ir (gresiantį) nualpimą, reikalauja greito neatidėliotino gydymo.

Anksčiau VIII faktoriumi gydytiems pacientams (daugiau kaip 150 gydymo dienų) nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) susidaro slopinančių antikūnų. Anksčiau negydytiems pacientams VIII faktorių slopinančių antikūnų gali susidaryti labai dažnai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) (žr. 2 skyrių). Jeigu taip atsitiktų, vaistas gali nebeveikti tinkamai ir Jums gali atsirasti nuolatinis kraujavimas. Tokiu atveju turite nedelsdami kreiptis į savo gydytoją.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau 1 iš 10 asmenų):
Kosulys
VIII faktoriaus inhibitoriai (anksčiau negydytiems pacientams)

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Galvos skausmas
Vėmimas
Pykinimas
Viduriavimas
Išbėrimas
Svaigulys
Dilgėlinė

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
Raudonis, alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas).
VIII faktoriaus inhibitoriai [pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti VIII faktoriumi (daugiau nei 150 gydymo dienų)].
Kai kurių tipų baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimas
Reakcija į infuziją
Akių paraudimas
Akių vokų išbėrimas
Nepageidaujama odos reakcija į vaistą

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
Gyvybei galimai pavojingos reakcijos (anafilaksija)

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams

Vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas turėtų būti tokie pat, kaip ir suaugusiesiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ADYNOVI

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės (po „EXP:“) nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.
Lizdinę plokštelę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Tinkamumo laikui nepasibaigus miltelių flakoną galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) ne daugiau kaip 3 mėnesius. Tokiu atveju vaisto galiojimas baigiasi pasibaigus 3 mėnesių laikotarpiui arba tinkamumo laikui, nurodytam ant vaisto flakono, jeigu ši data ankstesnė. Laikydami kambario temperatūroje 3 mėnesių pabaigos datą užrašykite ant išorinės dėžutės. Palaikius vaistą kambario temperatūroje, jo nebegalima vėl laikyti šaldytuve. Paruošto tirpalo nešaldykite.

Visiškai ištirpintą vaistą būtina suvartoti per 3 valandas.

Vaistas skirtas vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotas tirpalas turi būti tinkamai išmestas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ADYNOVI sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas žmogaus VIII krešėjimo faktorius, gaminamas rekombinantinės DNR technologijos būdu). Viename miltelių flakone yra 250, 500, 1 000, 2 000 arba 3 000 TV rurioktokogo alfa pegolo.
- Tirpiklio flakone yra 5 ml injekcinio vandens.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas ir polisorbatas 80 (E433). Žr. 2 skyrių „ADYNOVI sudėtyje yra natrio“ ir „ADYNOVI sudėtyje yra polisorbato 80“.

ADYNOVI išvaizda ir kiekis pakuotėje

ADYNOVI tiekiamas kaip milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (milteliai injekciniam tirpalui). Milteliai yra purūs, nuo baltos iki pilkšvos spalvos. Tirpiklis yra skaidrus, bespalvis tirpalas. Ištirpinus tirpalas yra skaidrus, bespalvis ir be pašalinių dalelių.

Registruotojas

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austrija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 OÜ
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

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
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

Paruošimo ir vartojimo instrukcijos

ADYNOVI negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais arba tirpikliais.

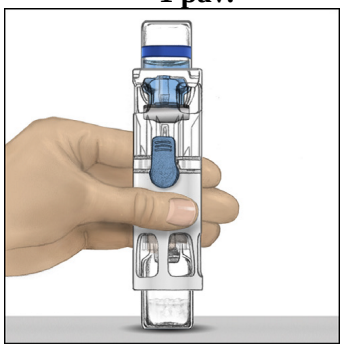
Primygtinai rekomenduojama kiekvieną kartą leidžiant ADYNOVI užsirašyti vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį. Nuplėšiamos etiketės pateikiamos ant lizdinės plokštelės.

Nurodymai, kaip paruošti

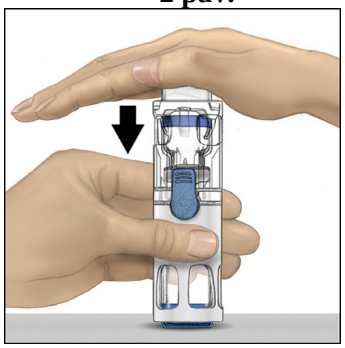
- Pasibaigus ant etikečių ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui, vartoti negalima.
- Nenaudokite, jei lizdinės plokštelės dangtelis nėra visiškai sandarus.
- Paruošto tirpalo nešaldykite.

1. Jei vaistinis preparatas laikomas šaldytuve, išimkite sandarią lizdinę plokštelę (joje yra miltelių ir tirpiklio flakonai, iš anksto įdėti į sistemą, kad būtų galima paruošti) iš šaldytuvo ir palaukite, kol sušils iki kambario temperatūros (nuo 15 °C iki 25 °C).
2. Kruopščiai nusiplaukite rankas šiltu vandeniu su muilu.
3. Nuplėšdami dangtelį atidarykite ADYNOVI lizdinę plokštelę. Išimkite BAXJECT III sistemą iš lizdinės plokštelės.
4. Pastatykite miltelių flakoną ant plokščio paviršiaus taip, kad tirpiklio flakonas būtų viršuje (1 pav.). Ant tirpiklio flakono yra mėlyna juostelė. Nenuimkite mėlyno dangtelio, kol toliau instrukcijose bus nurodyta tai padaryti.
5. Viena ranka laikydami miltelių flakoną, įdėtą į BAXJECT III sistemą, kita ranka tvirtai spauskite tirpiklio flakoną, kol sistema bus visiškai suardyta ir tirpiklis sutekės į miltelių flakoną (2 pav.). Nekelkite sistemos, kol sutekės visas tirpiklis.
6. Patikrinkite, ar sutekėjo visas tirpiklis. Švelniai sukiokite, kol ištirps visos medžiagos (3 pav.). Įsitikinkite, kad milteliai visiškai ištirpo. Antraip ne visas paruoštas tirpalas pratekės per prietaiso filtrą. Vaistinis preparatas tirpsta greitai (paprastai trumpiau nei 1 minutę). Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ir be pašalinių dalelių.

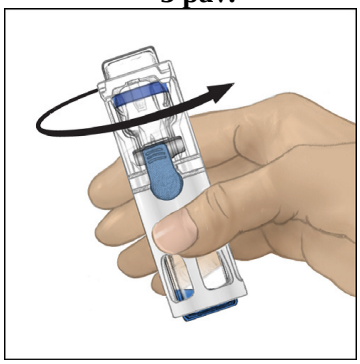
1 pav.



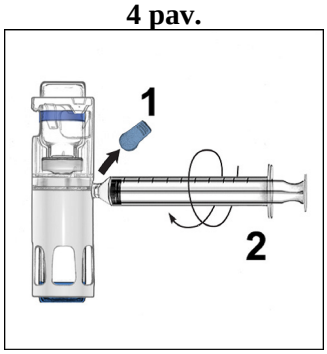
2 pav.



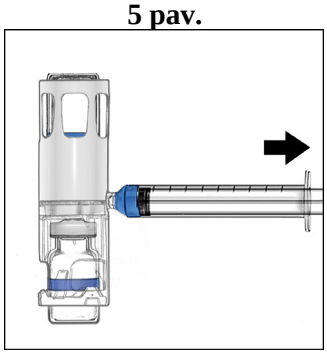
3 pav.



4 pav.



5 pav.



Injekcijos instrukcijos

Vartojant tirpalą reikia laikytis antiseptikos (švaros ir apsaugos nuo mikroorganizmų) metodikos.

Svarbi pastaba

- Prieš injekciją būtina apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra kietųjų dalelių, ar nepakito spalva (tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ir be matomų dalelių).
  Nevartokite, jeigu tirpalas ne visai skaidrus ar nevisiškai ištirpęs.

1. Nuimkite nuo BAXJECT III mėlyną dangtelį (4 pav.). **Neįtraukite į švirkštą oro**. Prijunkite švirkštą prie BAXJECT III. Rekomenduojama naudoti švirkštą su „Luer-lock“ jungtimi.
2. Apverskite sistemą (kad miltelių flakonas būtų viršuje). Lėtai traukdami stūmoklį atgal, įtraukite paruoštą tirpalą į švirkštą (5 pav.).
3. Atjunkite švirkštą; pritvirtinkite prie švirkšto tinkamą adatą ir suleiskite paruoštą tirpalą į veną. Jeigu pacientui reikia suleisti daugiau nei vieną ADYNOVI flakoną, į tą patį švirkštą galima sutraukti kelių flakonų turinį.

4. Suleiskite per 5 minutes (didžiausias infuzijos greitis 10 ml per min.).
5. Nesuvartotas tirpalas turi būti tinkamai išmestas.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Gydymas pagal poreikį
Toliau išvardytais hemoragijos atvejais VIII faktoriaus aktyvumas neturėtų nukristi žemiau nurodyto plazmos aktyvumo lygio (% nuo normalaus arba TV/dl) atitinkamu laikotarpiu. Ši lentelė gali būti naudojama nustatant dozę, kai esama kraujavimo epizodų ar atliekama operacija.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos, kai esama kraujavimo epizodų ar atliekama operacija

Hemoragijos laipsnis / chirurginės procedūros tipas	**Reikiamas VIII faktoriaus lygis (% arba TV/dl)**	**Dozių skyrimo dažnis (valandomis) / gydymo trukmė (dienomis)**
Hemoragija		
Ankstyva hemoartrozė, kraujavimas į raumenis arba burnoje	20 – 40	Injekcijas kartoti kas 12–24 val. Mažiausiai 1 dieną, kol kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, išnyks ar pacientas pasveiks.
Didesnio laipsnio hemoartrozė, kraujavimas į raumenis arba hematoma	30 – 60	Kartoti injekcijas kas 12–24 val. 3–4 dienas ar ilgiau, kol skausmas nurims ir ūminė negalia pasibaigs.
Gyvybei pavojingas kraujavimas	60 – 100	Kartokite injekcijas kas 8–24 valandas, kol pavojus išnyks.
Operacija		
Nesudėtinga Įskaitant dantų traukimą.	30 – 60	Kas 24 val. Mažiausiai 1 dieną, kol pacientas pasveiks.
Sudėtinga	80 – 100 (prieš operaciją ir po jos)	Kartoti injekcijas kas 8–24 val., kol žaizda gerai užgis, tada tęsti gydymą bent 7 dienas, kad būtų palaikomas VIII faktoriaus aktyvumas nuo 30 iki 60 % (TV/dl).

Profilaktika
Ilgalaikei kraujavimo profilaktikai rekomenduojama dozė yra 40–50 TV ADYNOVI vienam kg kūno svorio du kartus per savaitę kas 3–4 dienas. Atsižvelgiant į pasiektą VIII faktoriaus lygį ir individualų polinkį kraujuoti, galima apsvarstyti dozių ir skyrimo intervalų koregavimą.

Vaikų populiacija
Taikant gydymą pagal poreikį vaikams (12–18 metų) skiriama dozė buvo tokia pati, kaip ir suaugusių pacientų. Pacientų nuo 12 iki < 18 metų profilaktinio gydymo dozė yra tokia pati, kaip ir suaugusių pacientų. Ilgalaikis ADYNOVI saugumas vaikams iki 12 metų dar neištirtas. Atsižvelgiant į pasiektą VIII faktoriaus lygį ir individualų polinkį kraujuoti, galima apsvarstyti dozių ir skyrimo intervalų koregavimą.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

ADYNOVI 250 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ADYNOVI 500 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ADYNOVI 1 000 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ADYNOVI ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ADYNOVI
3. Kaip vartoti ADYNOVI
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ADYNOVI
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1as yra ADYNOVI ir kam jis vartojamas

1.

ADYNOVI sudėtyje yra veikliosios medžiagos rurioktokogo alfa pegolo, pegiliuoto žmogaus VIII krešėjimo faktoriaus. Žmogaus VIII krešėjimo faktorius modifikuojamas pailginant jo veikimo laiką. VIII faktorius reikalingas tam, kad kraujyje susiformuotų krešulių ir sustotų kraujavimas. Pacientams, sergantiems hemofilija A (paveldėtoji VIII faktoriaus stoka), jo trūksta arba jis veikia netinkamai.

ADYNOVI vartojamas hemofilija A (paveldimas kraujavimo sutrikimas dėl VIII faktoriaus stokos) sergančių 12 metų amžiaus ir vyresnių pacientų kraujavimo profilaktikai ir gydymui.

2. Kas žinotina prieš vartojant ADYNOVI

ADYNOVI vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija rurioktokogui alfa pegolui, oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei yra alergija pelės ar žiurkėnuko baltymams.

Jeigu dėl to nesate tikri, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Svarbu išsaugoti informaciją apie Jums skirto ADYNOVI serijos numerį. Taigi kiekvieną kartą, kai gausite naują ADYNOVI pakuotę, užsirašykite datą ir serijos numerį (kuris yra nurodytas ant pakuotės po „Lot“) ir laikykite šią informaciją saugioje vietoje.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti ADYNOVI.

Yra nedidelė rizika, kad Jums gali pasireikšti anafilaksinė reakcija (sunki, ūminė alerginė reakcija) į ADYNOVI. Turite žinoti ankstyvuosius alerginės reakcijos požymius, pvz., išbėrimas, dilgėlinė, odos reakcijos, viso kūno niežėjimas, lūpų ir liežuvio tinimas, pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, spaudimas krūtinės srityje, bloga bendroji savijauta ir svaigulys. Tai gali būti ankstyvųjų anafilaksinio šoko simptomų pasireiškimas, papildomi simptomai gali būti didelis svaigulys, sąmonės praradimas ir labai pasunkėjęs kvėpavimas.

Jeigu pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, nedelsdami nutraukite injekciją ir kreipkitės į savo gydytoją. Sunkūs simptomai, įskaitant pasunkėjusį kvėpavimą ir (gresiantį) nualpimą, reikalauja greito neatidėliotino gydymo.

Jei sergate širdies ligomis, informuokite savo gydytoją, nes kyla kraujo krešėjimo (koaguliacijos) komplikacijų pavojus.

Pacientai, kurių organizme susidaro VIII faktoriaus inhibitorių
Žinoma komplikacija, kuri gali pasireikšti gydant visais VIII faktoriaus vaistais, yra inhibitorių (antikūnų) atsiradimas. Šie inhibitoriai, ypač esant dideliam jų kiekiui, neleidžia gydymui tinkamai veikti, ir Jūs arba Jūsų vaikas būsite atidžiai stebimi, ar tokių inhibitorių atsiranda. Jei Jūsų ar Jūsų vaiko kraujavimas nekontroliuojamas vartojant ADYNOVI, nedelsdami praneškite gydytojui.

Su kateteriu susijusios komplikacijos
Jei reikalingas centrinės venos prieigos įtaisas (CVPĮ), reikia apsvarstyti su CVPĮ susijusias komplikacijas, įskaitant vietines infekcijas, bakterijų atsiradimą kraujyje ir trombozę kateterio vietoje.

Vaikams ir paaugliams

ADYNOVI galima vartoti tik paaugliams ir suaugusiesiems (12 metų ir vyresniems). Išvardyti įspėjimai ir atsargumo priemonės taip pat galioja paaugliams.

Kiti vaistai ir ADYNOVI

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Moterys retai serga hemofilija A. Todėl nėra patirties, susijusios su ADYNOVI vartojimu nėštumo ir žindymo laikotarpiu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

ADYNOVI gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

ADYNOVI sudėtyje yra natrio

Kiekviename ADYNOVI flakone yra 10 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0,5 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems. Priklausomai nuo Jūsų kūno svorio ir dozės, Jums gali būti skiriama keletas flakonų. Į tai būtina atsižvelgti, jeigu Jums kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

ADYNOVI sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto flakone yra 0,5 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,25 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti ADYNOVI

Gydymą ADYNOVI pradės ir prižiūrės gydytojas, turintis patirties gydant hemofilija A sergančius pacientus.

Gydytojas apskaičiuos Jums skirtą ADYNOVI dozę atsižvelgdamas į būklę, kūno svorį ir tai, kam vaistas skiriamas – kraujavimo profilaktikai ar gydymui. Vartojimo dažnis ir gydymo trukmė priklausys nuo to, kiek ADYNOVI Jums veiksmingas. Paprastai pakeičiamasis gydymas ADYNOVI trunka visą gyvenimą.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Kraujavimo profilaktika
Įprasta ADYNOVI dozė yra nuo 40 iki 50 TV vienam kg kūno svorio, vartojama 2 kartus per savaitę.

Kraujavimo gydymas
ADYNOVI dozė apskaičiuojama priklausomai nuo kūno svorio ir VIII faktoriaus lygio, kurį reikia pasiekti. Tikslinis VIII faktoriaus lygis priklausys nuo kraujavimo vietos ir sunkumo.
Jeigu manote, kad ADYNOVI poveikis nepakankamas, pasitarkite su gydytoju.
Gydytojas atliks reikiamus laboratorinius tyrimus, kad nustatytų, ar VIII faktoriaus lygis yra pakankamas. Tai ypač svarbu, jeigu Jums bus atliekama sudėtinga operacija.

Vaikams ir paaugliams

ADYNOVI galima vartoti tik paaugliams ir suaugusiesiems (12 metų ir vyresniems). Paaugliams skiriama dozė taip pat apskaičiuojama pagal kūno svorį ir yra tokia pati kaip suaugusiesiems skiriama dozė.

Kaip ADYNOVI vartojamas

ADYNOVI dažniausiai į veną (intraveniškai) leidžia gydytojas arba slaugytojas. Jūs arba kas nors kitas taip pat gali leisti ADYNOVI injekciją, bet tik po to, kai būsite tinkamai išmokyti. Išsamūs nurodymai, kaip susileisti patiems, pateikiami šio pakuotės lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę ADYNOVI dozę?

Visada vartokite ADYNOVI tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
Jei suleidote daugiau ADYNOVI, nei rekomenduojama, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti ADYNOVI

Negalima suleisti dvigubos injekcijos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Leiskite kitą injekciją pagal grafiką ir elkitės taip, kaip nurodė gydytojas.

Nustojus vartoti ADYNOVI

Nenustokite vartoti ADYNOVI nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jei **pasireiškia sunkių ir staigių alerginių** (anafilaksinių) reakcijų, injekciją **reikia nedelsiant nutraukti**. Nedelsdami **kreipkitės į gydytoją,** jeigu yra bent vienas iš šių ankstyvųjų alerginių reakcijų simptomų:

- išbėrimas, diegligė, odos reakcijos, viso kūno niežėjimas,
- lūpų ir liežuvio tinimas,
- pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, sunkumas krūtinėje,
- bloga bendroji savijauta,
- svaigulys ir sąmonės netekimas.

Sunkūs simptomai, įskaitant pasunkėjusį kvėpavimą ir (gresiantį) nualpimą, reikalauja greito neatidėliotino gydymo.

Anksčiau VIII faktoriumi gydytiems pacientams (daugiau kaip 150 gydymo dienų) nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) susidaro slopinančių antikūnų. Anksčiau negydytiems pacientams VIII faktorių slopinančių antikūnų gali susidaryti labai dažnai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) (žr. 2 skyrių). Jeigu taip atsitiktų, vaistas gali nebeveikti tinkamai ir Jums gali atsirasti nuolatinis kraujavimas. Tokiu atveju turite nedelsdami kreiptis į savo gydytoją.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau 1 iš 10 asmenų):
Kosulys
VIII faktoriaus inhibitoriai (anksčiau negydytiems pacientams)

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Galvos skausmas
Vėmimas
Pykinimas
Viduriavimas
Išbėrimas
Svaigulys
Dilgėlinė

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
Raudonis, alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas).
VIII faktoriaus inhibitoriai [pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti VIII faktoriumi (daugiau nei 150 gydymo dienų)].
Kai kurių tipų baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimas
Reakcija į infuziją
Akių paraudimas
Akių vokų išbėrimas
Nepageidaujama odos reakcija į vaistą

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
Gyvybei galimai pavojingos reakcijos (anafilaksija)

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams

Vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas turėtų būti tokie pat, kaip ir suaugusiesiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ADYNOVI

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės (po „EXP:“) nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Tinkamumo laikui nepasibaigus miltelių flakoną galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) ne daugiau kaip 3 mėnesius. Tokiu atveju vaisto galiojimas baigiasi pasibaigus 3 mėnesių laikotarpiui arba tinkamumo laikui, nurodytam ant vaisto flakono, jeigu ši data ankstesnė. Laikydami kambario temperatūroje 3 mėnesių pabaigos datą užrašykite ant išorinės dėžutės. Palaikius vaistą kambario temperatūroje, jo nebegalima vėl laikyti šaldytuve. Paruošto tirpalo nešaldykite.

Visiškai ištirpintą vaistą būtina suvartoti per 3 valandas.

Vaistas skirtas vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotas tirpalas turi būti tinkamai išmestas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ADYNOVI sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas žmogaus VIII krešėjimo faktorius, gaminamas rekombinantinės DNR technologijos būdu). Viename miltelių flakone yra 250, 500 arba 1 000 TV rurioktokogo alfa pegolo.
- Tirpiklio flakone yra 2 ml injekcinio vandens.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas ir polisorbatas 80 (E433). Žr. 2 skyrių „ADYNOVI sudėtyje yra natrio“ ir „ADYNOVI sudėtyje yra polisorbato 80“.

ADYNOVI išvaizda ir kiekis pakuotėje

ADYNOVI tiekiamas kaip milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (milteliai injekciniam tirpalui). Milteliai yra purūs, nuo baltos iki pilkšvos spalvos. Tirpiklis yra skaidrus, bespalvis tirpalas. Ištirpinus tirpalas yra skaidrus, bespalvis ir be pašalinių dalelių.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas miltelių flakonas, vienas tirpiklio flakonas ir paruošimo įtaisas („BAXJECT II Hi-Flow“).

Registruotojas

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austrija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 OÜ
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

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
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

Paruošimo ir vartojimo instrukcijos

Ruošdami tirpalą naudokite tik tirpiklį ir tirpalo paruošimo įtaisą, kurie pateikiami kiekvienoje ADYNOVI pakuotėje. Miltelių negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais ar tirpikliais, jo negalima naudoti su kitais paruošimo įtaisais.

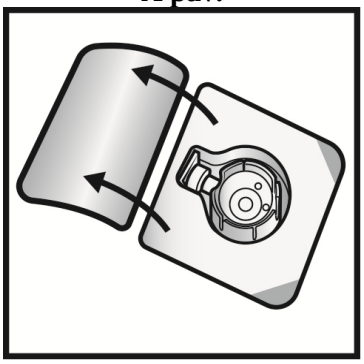
Primygtinai rekomenduojama kiekvieną kartą leidžiant ADYNOVI užsirašyti vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį. Nuplėšiamos etiketės pateikiamos ant miltelių flakono.

Nurodymai, kaip paruošti

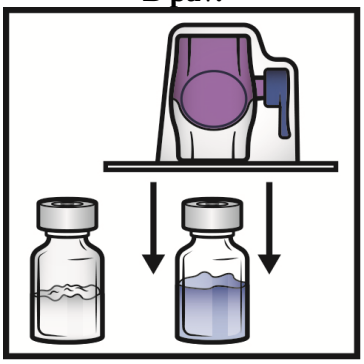
- Pasibaigus ant etikečių ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui, vartoti negalima.
- Nenaudokite, jei „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaisas, jo sterilaus barjero sistema ar pakuotė pažeista arba yra matomų gedimo požymių.

1. Atliekant paruošimo procedūrą reikia laikytis antiseptikos metodikos (švaros ir apsaugos nuo mikroorganizmų) ir dirbti ant plokščio paviršiaus.
2. Prieš vartojant miltelių ir tirpiklio flakonus reikia palaikyti, kol pasieks kambario temperatūrą (nuo 15 °C iki 25 °C).
3. Nuo miltelių ir tirpiklio flakonų nuimkite plastikinius dangtelius.
4. Alkoholiu sudrėkintomis servetėlėmis nuvalykite guminius kamščius ir prieš naudodami palaukite, kol jie išdžius.
5. Nulupdami dangtelį ir neliesdami vidaus atidarykite „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso pakuotę (A pav.). Neišimkite iš pakuotės įtaiso.
6. Apverskite pakuotę. Spauskite tiesiai žemyn, kol visiškai įkišite skaidrų plastikinį smaigalį per tirpiklio flakono kamštį (B paveikslas).
7. Suimkite „BAXJECT II Hi-Flow“ pakuotę už krašto ir traukite ją nuo įtaiso (C pav.). Nenuimkite nuo „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso mėlyno dangtelio. Nelieskite neapsaugoto violetinės spalvos plastikinio smaigalio.
8. Apverskite sistemą taip, kad tirpiklio flakonas būtų viršuje. Spausdami tiesiai žemyn greitai iki galo įkiškite violetinės spalvos plastikinį smaigalį į miltelių flakono kamštį (D pav.). Vakuumas įtrauks tirpiklį į miltelių flakoną.
9. Švelniai sukiokite, kol milteliai visiškai ištirps. <u>Paruošę neužšaldykite.</u>

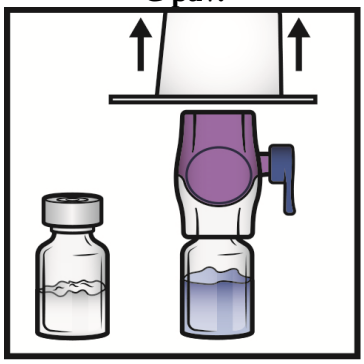
A pav.



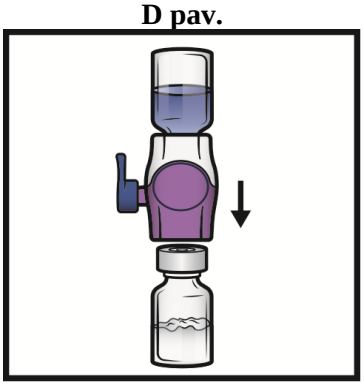
B pav.



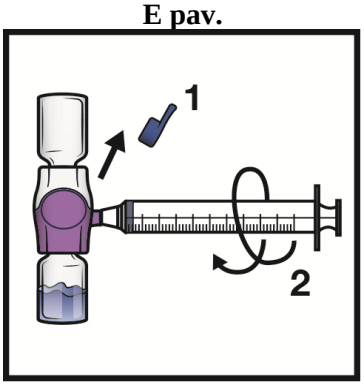
C pav.



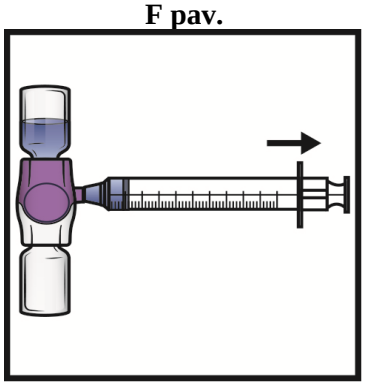
D pav.



E pav.



F pav.



Injekcijos instrukcijos

<u>*Svarbi pastaba*</u>

- Prieš injekciją būtina apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra kietųjų dalelių, ar nepakito spalva (tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ir be matomų dalelių).
  Nevartokite ADYNOVI, jeigu tirpalas ne visai skaidrus ar nevisiškai ištirpęs.

1. Nuo „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso nuimkite mėlyną dangtelį (E pav.). **Neįtraukite į švirkštą oro.** Prie „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso prijunkite švirkštą. Rekomenduojama naudoti švirkštą su „Luer-lock“ jungtimi.
2. <u>Apverskite sistemą</u> (kad miltelių flakonas būtų viršuje). Lėtai traukdami stūmoklį atgal įtraukite paruoštą tirpalą į švirkštą (F pav.).

3. Ištraukite švirkštą; uždėkite adatą ir suleiskite į veną. Jeigu pacientui reikia suleisti daugiau nei vieną ADYNOVI flakoną, į tą patį švirkštą galima sutraukti kelių flakonų turinį.
   Kiekvienam ADYNOVI flakonui paruošti naudojant tirpiklį reikia atskiro „BAXJECT II Hi-Flow“ įtaiso.
4. Suleisti reikia per 5 minutes (didžiausias infuzijos greitis – 10 ml per min.).
5. Nesuvartotas tirpalas turi būti tinkamai išmestas.

-Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Gydymas pagal poreikį
Toliau išvardytais hemoragijos atvejais VIII faktoriaus aktyvumas neturėtų nukristi žemiau nurodyto plazmos aktyvumo lygio (% nuo normalaus arba TV/dl) atitinkamu laikotarpiu. Ši lentelė gali būti naudojama nustatant dozę, kai esama kraujavimo epizodų ar atliekama operacija.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos, kai esama kraujavimo epizodų ar atliekama operacija

Hemoragijos laipsnis / chirurginės procedūros tipas	**Reikiamas VIII faktoriaus lygis (% arba TV/dl)**	**Dozių skyrimo dažnis (valandomis) / gydymo trukmė (dienomis)**
Hemoragija		
Ankstyva hemoartrozė, kraujavimas į raumenis arba burnoje	20 – 40	Injekcijas kartoti kas 12–24 val. Mažiausiai 1 dieną, kol kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, išnyks ar pacientas pasveiks.
Didesnio laipsnio hemoartrozė, kraujavimas į raumenis arba hematoma	30 – 60	Kartoti injekcijas kas 12–24 val. 3–4 dienas ar ilgiau, kol skausmas nurims ir ūminė negalia pasibaigs.
Gyvybei pavojingas kraujavimas	60 – 100	Kartokite injekcijas kas 8–24 valandas, kol pavojus išnyks.
Operacija		
Nesudėtinga Įskaitant dantų traukimą.	30 – 60	Kas 24 val. mažiausiai 1 dieną, kol pacientas pasveiks.
Sudėtinga	80 – 100 (prieš operaciją ir po jos)	Kartoti injekcijas kas 8–24 val., kol žaizda gerai užgis, tada tęsti gydymą bent 7 dienas, kad būtų palaikomas VIII faktoriaus aktyvumas nuo 30 iki 60 % (TV/dl).

Profilaktika
Ilgalaikei kraujavimo profilaktikai rekomenduojama dozė yra 40–50 TV ADYNOVI vienam kg kūno svorio du kartus per savaitę kas 3–4 dienas. Atsižvelgiant į pasiektą VIII faktoriaus lygį ir individualų polinkį kraujuoti, galima apsvarstyti dozių ir skyrimo intervalų koregavimą.

Vaikų populiacija
Taikant gydymą pagal poreikį vaikams (12–18 metų) skiriama dozė buvo tokia pati, kaip ir suaugusių pacientų. Pacientų nuo 12 iki < 18 metų profilaktinio gydymo dozė yra tokia pati, kaip ir suaugusių pacientų. Ilgalaikis ADYNOVI saugumas vaikams iki 12 metų dar neištirtas. Atsižvelgiant į pasiektą VIII faktoriaus lygį ir individualų polinkį kraujuoti, galima apsvarstyti dozių ir skyrimo intervalų koregavimą.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

ADYNOVI 250 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ADYNOVI 500 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
ADYNOVI 1 000 TV / 2 ml milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas rekombinantinis VIII žmogaus koaguliacijos faktorius)

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ADYNOVI ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ADYNOVI
3. Kaip vartoti ADYNOVI
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ADYNOVI
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1as yra ADYNOVI ir kam jis vartojamas

ADYNOVI sudėtyje yra veikliosios medžiagos rurioktokogo alfa pegolo, pegiliuoto žmogaus VIII krešėjimo faktoriaus. Žmogaus VIII krešėjimo faktorius modifikuojamas pailginant jo veikimo laiką. VIII faktorius reikalingas tam, kad kraujyje susiformuotų krešulių ir sustotų kraujavimas. Pacientams, sergantiems hemofilija A (paveldėtoji VIII faktoriaus stoka), jo trūksta arba jis veikia netinkamai.

ADYNOVI vartojamas hemofilija A (paveldimas kraujavimo sutrikimas dėl VIII faktoriaus stokos) sergančių 12 metų amžiaus ir vyresnių pacientų kraujavimo profilaktikai ir gydymui.

2. Kas žinotina prieš vartojant ADYNOVI

ADYNOVI vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija rurioktokogui alfa pegolui, oktokogui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei yra alergija pelės ar žiurkėnuko baltymams.

Jeigu dėl to nesate tikri, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Svarbu išsaugoti informaciją apie Jums skirto ADYNOVI serijos numerį. Taigi kiekvieną kartą, kai gausite naują ADYNOVI pakuotę, užsirašykite datą ir serijos numerį (kuris yra nurodytas ant pakuotės po „Lot“) ir laikykite šią informaciją saugioje vietoje.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti ADYNOVI.

Yra nedidelė rizika, kad Jums gali pasireikšti anafilaksinė reakcija (sunki, ūminė alerginė reakcija) į ADYNOVI. Turite žinoti ankstyvuosius alerginės reakcijos požymius, pvz., išbėrimas, dilgėlinė, odos reakcijos, viso kūno niežėjimas, lūpų ir liežuvio tinimas, pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, spaudimas krūtinės srityje, bloga bendroji savijauta ir svaigulys. Tai gali būti ankstyvųjų anafilaksinio šoko simptomų pasireiškimas, papildomi simptomai gali būti didelis svaigulys, sąmonės praradimas ir labai pasunkėjęs kvėpavimas.

Jeigu pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, nedelsdami nutraukite injekciją ir kreipkitės į savo gydytoją. Sunkūs simptomai, įskaitant pasunkėjusį kvėpavimą ir (gresiantį) nualpimą, reikalauja greito neatidėliotino gydymo.

Jei sergate širdies ligomis, informuokite savo gydytoją, nes kyla kraujo krešėjimo (koaguliacijos) komplikacijų pavojus.

Pacientai, kurių organizme susidaro VIII faktoriaus inhibitorių
Žinoma komplikacija, kuri gali pasireikšti gydant visais VIII faktoriaus vaistais, yra inhibitorių (antikūnų) atsiradimas. Šie inhibitoriai, ypač esant dideliam jų kiekiui, neleidžia gydymui tinkamai veikti, ir Jūs arba Jūsų vaikas būsite atidžiai stebimi, ar tokių inhibitorių atsiranda. Jei Jūsų ar Jūsų vaiko kraujavimas nekontroliuojamas vartojant ADYNOVI, nedelsdami praneškite gydytojui.

Su kateteriu susijusios komplikacijos
Jei reikalingas centrinės venos prieigos įtaisas (CVPĮ), reikia apsvarstyti su CVPĮ susijusias komplikacijas, įskaitant vietines infekcijas, bakterijų atsiradimą kraujyje ir trombozę kateterio vietoje.

Vaikams ir paaugliams

ADYNOVI galima vartoti tik paaugliams ir suaugusiesiems (12 metų ir vyresniems). Išvardyti įspėjimai ir atsargumo priemonės taip pat galioja paaugliams.

Kiti vaistai ir ADYNOVI

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Moterys retai serga hemofilija A. Todėl nėra patirties, susijusios su ADYNOVI vartojimu nėštumo ir žindymo laikotarpiu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

ADYNOVI gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

ADYNOVI sudėtyje yra natrio

Kiekviename ADYNOVI flakone yra 10 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0,5 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems. Priklausomai nuo Jūsų kūno svorio ir dozės, Jums gali būti skiriama keletas flakonų. Į tai būtina atsižvelgti, jeigu Jums kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

ADYNOVI sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto flakone yra 0,5 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,25 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti ADYNOVI

Gydymą ADYNOVI pradės ir prižiūrės gydytojas, turintis patirties gydant hemofilija A sergančius pacientus.

Gydytojas apskaičiuos Jums skirtą ADYNOVI dozę atsižvelgdamas į būklę, kūno svorį ir tai, kam vaistas skiriamas – kraujavimo profilaktikai ar gydymui. Vartojimo dažnis ir gydymo trukmė priklausys nuo to, kiek ADYNOVI Jums veiksmingas. Paprastai pakeičiamasis gydymas ADYNOVI trunka visą gyvenimą.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Kraujavimo profilaktika
Įprasta ADYNOVI dozė yra nuo 40 iki 50 TV vienam kg kūno svorio, vartojama 2 kartus per savaitę.

Kraujavimo gydymas
ADYNOVI dozė apskaičiuojama priklausomai nuo kūno svorio ir VIII faktoriaus lygio, kurį reikia pasiekti. Tikslinis VIII faktoriaus lygis priklausys nuo kraujavimo vietos ir sunkumo.
Jeigu manote, kad ADYNOVI poveikis nepakankamas, pasitarkite su gydytoju.
Gydytojas atliks reikiamus laboratorinius tyrimus, kad nustatytų, ar VIII faktoriaus lygis yra pakankamas. Tai ypač svarbu, jeigu Jums bus atliekama sudėtinga operacija.

Vaikams ir paaugliams

ADYNOVI galima vartoti tik paaugliams ir suaugusiesiems (12 metų ir vyresniems). Paaugliams skiriama dozė taip pat apskaičiuojama pagal kūno svorį ir yra tokia pati kaip suaugusiesiems skiriama dozė.

Kaip ADYNOVI vartojamas

ADYNOVI dažniausiai į veną (intraveniškai) leidžia gydytojas arba slaugytojas. Jūs arba kas nors kitas taip pat gali leisti ADYNOVI injekciją, bet tik po to, kai būsite tinkamai išmokyti. Išsamūs nurodymai, kaip susileisti patiems, pateikiami šio pakuotės lapelio pabaigoje.

Ką daryti pavartojus per didelę ADYNOVI dozę?

Visada vartokite ADYNOVI tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.
Jei suleidote daugiau ADYNOVI, nei rekomenduojama, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti ADYNOVI

Negalima suleisti dvigubos injekcijos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Leiskite kitą injekciją pagal grafiką ir elkitės taip, kaip nurodė gydytojas.

Nustojus vartoti ADYNOVI

Nenustokite vartoti ADYNOVI nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jei **pasireiškia sunkių ir staigių alerginių** (anafilaksinių) reakcijų, injekciją **reikia nedelsiant nutraukti**. Nedelsdami **kreipkitės į gydytoją,** jeigu yra bent vienas iš šių ankstyvųjų alerginių reakcijų simptomų:

- išbėrimas, dilgėlinė, odos reakcijos, viso kūno niežėjimas,
- lūpų ir liežuvio tinimas,
- pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, sunkumas krūtinėje,
- bloga bendroji savijauta,
- svaigulys ir sąmonės netekimas.

Sunkūs simptomai, įskaitant pasunkėjusį kvėpavimą ir (gresiantį) nualpimą, reikalauja greito neatidėliotino gydymo.

Anksčiau VIII faktoriumi gydytiems pacientams (daugiau kaip 150 gydymo dienų) nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų) susidaro slopinančių antikūnų. Anksčiau negydytiems pacientams VIII faktorių slopinančių antikūnų gali susidaryti labai dažnai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) (žr. 2 skyrių). Jeigu taip atsitiktų, vaistas gali nebeveikti tinkamai ir Jums gali atsirasti nuolatinis kraujavimas. Tokiu atveju turite nedelsdami kreiptis į savo gydytoją.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Kosulys
VIII faktoriaus inhibitoriai (anksčiau negydytiems pacientams)

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
Galvos skausmas
Vėmimas
Pykinimas
Viduriavimas
Išbėrimas
Svaigulys
Dilgėlinė

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):
Raudonis, alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas).
VIII faktoriaus inhibitoriai [pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti VIII faktoriumi (daugiau nei 150 gydymo dienų)].
Kai kurių tipų baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimas
Reakcija į infuziją
Akių paraudimas
Akių vokų išbėrimas
Nepageidaujama odos reakcija į vaistą

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):
Gyvybei galimai pavojingos reakcijos (anafilaksija)

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams

Vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas turėtų būti tokie pat, kaip ir suaugusiesiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ADYNOVI

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės (po „EXP:“) nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.
Lizdinę plokštelę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Tinkamumo laikui nepasibaigus miltelių flakoną galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) ne daugiau kaip 3 mėnesius. Tokiu atveju vaisto galiojimas baigiasi pasibaigus 3 mėnesių laikotarpiui arba tinkamumo laikui, nurodytam ant vaisto flakono, jeigu ši data ankstesnė. Laikydami kambario temperatūroje 3 mėnesių pabaigos datą užrašykite ant išorinės dėžutės. Palaikius vaistą kambario temperatūroje, jo nebegalima vėl laikyti šaldytuve. Paruošto tirpalo nešaldykite.

Visiškai ištirpintą vaistą būtina suvartoti per 3 valandas.

Vaistas skirtas vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotas tirpalas turi būti tinkamai išmestas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ADYNOVI sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rurioktokogas alfa pegolas (pegiliuotas žmogaus VIII krešėjimo faktorius, gaminamas rekombinantinės DNR technologijos būdu). Viename miltelių flakone yra 250, 500 arba 1 000 TV rurioktokogo alfa pegolo.
- Tirpiklio flakone yra 2 ml injekcinio vandens.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), trehalozė dihidratas, histidinas, glutationas, natrio chloridas, kalcio chloridas dihidratas (E509), tris(hidroksimetil)aminometanas ir polisorbatas 80 (E433). Žr. 2 skyrių „ADYNOVI sudėtyje yra natrio“ ir „ADYNOVI sudėtyje yra polisorbato 80“.

ADYNOVI išvaizda ir kiekis pakuotėje

ADYNOVI tiekiamas kaip milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui (milteliai injekciniam tirpalui). Milteliai yra purūs, nuo baltos iki pilkšvos spalvos. Tirpiklis yra skaidrus, bespalvis tirpalas. Ištirpinus tirpalas yra skaidrus, bespalvis ir be pašalinių dalelių.

Registruotojas

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienna
Austrija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 OÜ
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

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
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu/.

Paruošimo ir vartojimo instrukcijos

ADYNOVI negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais arba tirpikliais.

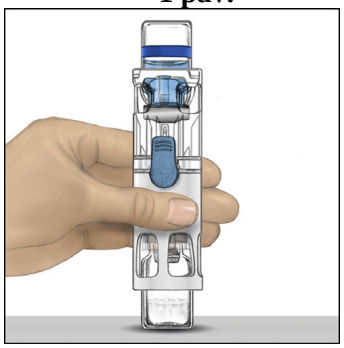
Primygtinai rekomenduojama kiekvieną kartą leidžiant ADYNOVI užsirašyti vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį. Nuplėšiamos etiketės pateikiamos ant lizdinės plokštelės.

Nurodymai, kaip paruošti

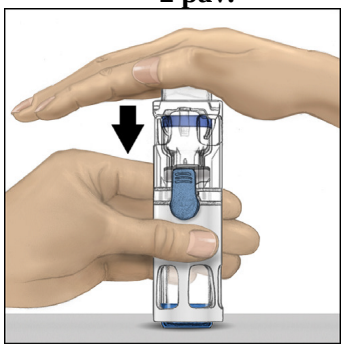
- Pasibaigus ant etikečių ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui, vartoti negalima.
- Nenaudokite, jei lizdinės plokštelės dangtelis nėra visiškai sandarus.
- Paruošto tirpalo nešaldykite.

1. Jei vaistinis preparatas laikomas šaldytuve, išimkite sandarią lizdinę plokštelę (joje yra miltelių ir tirpiklio flakonai, iš anksto įdėti į sistemą, kad būtų galima paruošti) iš šaldytuvo ir palaukite, kol sušils iki kambario temperatūros (nuo 15 °C iki 25 °C).
2. Kruopščiai nusiplaukite rankas šiltu vandeniu su muilu.
3. Nuplėšdami dangtelį atidarykite ADYNOVI lizdinę plokštelę. Išimkite BAXJECT III sistemą iš lizdinės plokštelės.
4. Pastatykite miltelių flakoną ant plokščio paviršiaus taip, kad tirpiklio flakonas būtų viršuje (1 pav.). Ant tirpiklio flakono yra mėlyna juostelė. Nenuimkite mėlyno dangtelio, kol toliau instrukcijose bus nurodyta tai padaryti.
5. Viena ranka laikydami miltelių flakoną, įdėtą į BAXJECT III sistemą, kita ranka tvirtai spauskite tirpiklio flakoną, kol sistema bus visiškai suardyta ir tirpiklis sutekės į miltelių flakoną (2 pav.). Nekelkite sistemos, kol sutekės visas tirpiklis.
6. Patikrinkite, ar sutekėjo visas tirpiklis. Švelniai sukiokite, kol ištirps visos medžiagos (3 pav.). Įsitikinkite, kad milteliai visiškai ištirpo. Antraip ne visas paruoštas tirpalas pratekės per prietaiso filtrą. Vaistinis preparatas tirpsta greitai (paprastai trumpiau nei 1 minutę). Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ir be pašalinių dalelių.

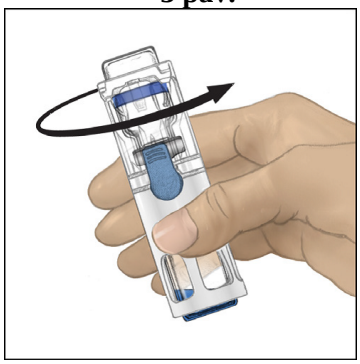
1 pav.



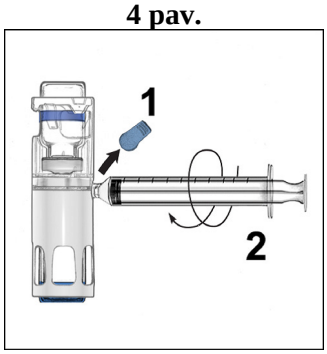
2 pav.



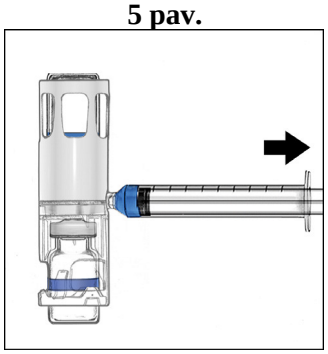
3 pav.



4 pav.



5 pav.



Injekcijos instrukcijos

Vartojant tirpalą reikia laikytis antiseptikos (švaros ir apsaugos nuo mikroorganizmų) metodikos.

Svarbi pastaba

- Prieš injekciją būtina apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra kietųjų dalelių, ar nepakito spalva (tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis ir be matomų dalelių).
  Nevartokite, jeigu tirpalas ne visai skaidrus ar nevisiškai ištirpęs.

1. Nuimkite nuo BAXJECT III mėlyną dangtelį (4 pav.). **Neįtraukite į švirkštą oro**. Prijunkite švirkštą prie BAXJECT III. Rekomenduojama naudoti švirkštą su „Luer-lock“ jungtimi.
2. Apverskite sistemą (miltelių flakonas dabar viršuje). Lėtai traukdami stūmoklį atgal įtraukite paruoštą tirpalą į švirkštą (5 pav.).
3. Atjunkite švirkštą; pritvirtinkite prie švirkšto tinkamą adatą ir suleiskite paruoštą tirpalą į veną. Jeigu pacientui reikia suleisti daugiau nei vieną ADYNOVI flakoną, į tą patį švirkštą galima sutraukti kelių flakonų turinį.

4. Suleiskite per 5 minutes (didžiausias infuzijos greitis 10 ml per min.).
5. Nesuvartotas tirpalas turi būti tinkamai išmestas.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Gydymas pagal poreikį
Toliau išvardytais hemoragijos atvejais VIII faktoriaus aktyvumas neturėtų nukristi žemiau nurodyto plazmos aktyvumo lygio (% nuo normalaus arba TV/dl) atitinkamu laikotarpiu. Ši lentelė gali būti naudojama nustatant dozę, kai esama kraujavimo epizodų ar atliekama operacija.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos, kai esama kraujavimo epizodų ar atliekama operacija

Hemoragijos laipsnis / chirurginės procedūros tipas	**Reikiamas VIII faktoriaus lygis (% arba TV/dl)**	**Dozių skyrimo dažnis (valandomis) / gydymo trukmė (dienomis)**
Hemoragija		
Ankstyva hemoartrozė, kraujavimas į raumenis arba burnoje	20 – 40	Injekcijas kartoti kas 12–24 val. Mažiausiai 1 dieną, kol kraujavimo epizodas, kurį rodo skausmas, išnyks ar pacientas pasveiks.
Didesnio laipsnio hemoartrozė, kraujavimas į raumenis arba hematoma	30 – 60	Kartoti injekcijas kas 12–24 val. 3–4 dienas ar ilgiau, kol skausmas nurims ir ūminė negalia pasibaigs.
Gyvybei pavojingas kraujavimas	60 – 100	Kartokite injekcijas kas 8–24 valandas, kol pavojus išnyks.
Operacija		
Nesudėtinga Įskaitant dantų traukimą.	30 – 60	Kas 24 val. mažiausiai 1 dieną, kol pacientas pasveiks.
Sudėtinga	80 – 100 (prieš operaciją ir po jos)	Kartoti injekcijas kas 8–24 val., kol žaizda gerai užgis, tada tęsti gydymą bent 7 dienas, kad būtų palaikomas VIII faktoriaus aktyvumas nuo 30 iki 60 % (TV/dl).

Profilaktika
Ilgalaikei kraujavimo profilaktikai rekomenduojama dozė yra 40–50 TV ADYNOVI vienam kg kūno svorio du kartus per savaitę kas 3–4 dienas. Atsižvelgiant į pasiektą VIII faktoriaus lygį ir individualų polinkį kraujuoti, galima apsvarstyti dozių ir skyrimo intervalų koregavimą.

Vaikų populiacija
Taikant gydymą pagal poreikį vaikams (12–18 metų) skiriama dozė buvo tokia pati, kaip ir suaugusių pacientų. Pacientų nuo 12 iki < 18 metų profilaktinio gydymo dozė yra tokia pati, kaip ir suaugusių pacientų. Ilgalaikis ADYNOVI saugumas vaikams iki 12 metų dar neištirtas. Atsižvelgiant į pasiektą VIII faktoriaus lygį ir individualų polinkį kraujuoti, galima apsvarstyti dozių ir skyrimo intervalų koregavimą.