

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 250 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADYNOVI 500 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADYNOVI 1 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADYNOVI 2 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADYNOVI 3 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

ADYNOVI 250 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 250 IU:ta ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (rDNA), rurioktokogi alfa pegolia, joka vastaa pitoisuutta 50 IU/ml sen jälkeen, kun se on sekoitettu 5 ml:aan liuotinta.

ADYNOVI 500 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 500 IU:ta ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (rDNA), rurioktokogi alfa pegolia, joka vastaa pitoisuutta 100 IU/ml sen jälkeen, kun se on sekoitettu 5 ml:aan liuotinta.

ADYNOVI 1 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 1 000 IU:ta ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (rDNA), rurioktokogi alfa pegolia, joka vastaa pitoisuutta 200 IU/ml sen jälkeen, kun se on sekoitettu 5 ml:aan liuotinta.

ADYNOVI 2 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 2 000 IU:ta ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (rDNA), rurioktokogi alfa pegolia, joka vastaa pitoisuutta 400 IU/ml sen jälkeen, kun se on sekoitettu 5 ml:aan liuotinta.

ADYNOVI 3 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 3 000 IU:ta ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (rDNA), rurioktokogi alfa pegolia, joka vastaa pitoisuutta 600 IU/ml sen jälkeen, kun se on sekoitettu 5 ml:aan liuotinta.

Vahvuus (kansainvälisinä yksikköinä, IU) määritetään käyttämällä kromogeenistä hyytymistestiä. ADYNOVI-valmisteen spesifinen aktiivisuus on noin 3 800-6 000 IU/mg proteiinia.

Rurioktokogi alfa pegoli (PEGyloitu ihmisen hyytymistekijä VIII (rDNA)) on proteiini, jossa on 2 332 aminohappoa, jonka molekyylipaino on noin 280 kDa:ta, ja joka on konjugoitu molekyylipainoltaan 20 kDa polyetyleeniglykolin (PEG) avulla. Se on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinankääpiöhamsterin munasarjan (CHO) solulinjassa.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kuiva-aineinjektiopullo sisältää 0,45 mmol (10 mg) natriumia, ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten (injektiokuiva-aine, liuosta varten).

Kuiva-aine: Valkoinen tai vaalea irtonainen jauhe.

Liuotin: Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vähintään 12-vuotiaiden hemofilia A (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puutos) -potilaiden verenvuodon hoito ja estohoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito pitää toteuttaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Aiemmin hoitamattomat potilaat

ADYNOVI-valmisteen turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattomien potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Hoidon seuranta

Suosittelaaan, että potilaalle annettava annos ja toistuvien infuusioiden antotiheys hoidon aikana selvitetään määrittämällä ensin tekijä VIII:n pitoisuus asianmukaisesti. Yksittäisten potilaiden vaste tekijä VIII:lle voi vaihdella, ja eri potilaiden puoliintumisajat ja saanto voivat olla erilaiset. Ali- tai ylipainoisten potilaiden kehonpainoon perustuvaa annosta voi olla tarpeen muuttaa. Erityisesti suurten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä korvaushoidon tarkka seuranta koagulaatioanalyysin (plasman tekijä VIII:n aktiivisuuden) avulla on välttämätöntä.

Kenttätutkimus osoitti, että plasman tekijä VIII -pitoisuutta voi seurata joko kromogeenisen substraattitestin tai yksivaiheisen hyytymistestin avulla, joita käytetään tavanomaisesti kliinisissä laboratorioissa.

Annostus

Korvaushoidon annos ja kesto riippuvat tekijä VIII:n puutoksen vaikeudesta, verenvuodon sijainnista ja laajuudesta ja potilaan kliinisestä tilasta.

Annetun hyytymistekijä VIII:n yksikkömäärä ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU), jotka liittyvät hyytymistekijä VIII -valmisteiden nykyiseen WHO-konsentraattistandardiin (World Health Organization, Maailman terveysjärjestö). Tekijä VIII:n aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosenttilukuna (suhteessa normaaliin ihmisen plasmaan) tai mieluummin kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa kansainväliseen standardiin, joka koskee tekijä VIII:aa plasmassa).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) hyytymistekijä VIII:aa vastaa hyytymistekijä VIII:n määrää yhdessä millilitrassa normaalia ihmisen plasmaa.

Tarvittaessa toteutettava hoito

Tarvittavan tekijä VIII -annoksen laskeminen perustuu empiiriseen havaintoon, jonka mukaan 1 IU tekijä VIII:aa painokiloa kohden lisää plasman tekijä VIII:n aktiivisuutta 2 IU:lla/dl. Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

Tarvittava kansainvälinen yksikkömäärä (IU) = kehonpaino (kg) x tekijä VIII:n pitoisuuden haluttu lisäys (%) x 0,5

Annettavalla annoksella ja antotiheydellä on aina pyrittävä yksilölliseen kliiniseen tehokkuuteen.

Jos potilaalla on jokin seuraavista verenvuototapahtumista, FVIII-aktiivisuus ei saa laskea taulukossa mainitun pitoisuuden alapuolelle (% normaalista tai IU/dl) vastaavan hoitojakson aikana.

Taulukkoa 1 voidaan käyttää annostusohjeena verenvuotojen ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä:

Taulukko 1: Annostusohje verenvuototapahtumia ja leikkauksia varten

Verenvuodon laajuus / kirurgisen toimenpiteen tyyppi	Tekijä VIII:n tarvittava pitoisuus (% tai IU/dl)	Annosten antotiheys (tunteina) / hoidon kesto (päivinä)
Verenvuoto Alkava hemartroosi, lihasverenvuoto tai suun verenvuoto	20 – 40	Injektio toistetaan 12–24 tunnin välein vähintään 1 päivän ajan, kunnes kipuna ilmenevä vuotoepisodi on mennyt ohi tai paraneminen on tapahtunut.
Laajempi hemartroosi, lihasverenvuoto tai hematooma	30 – 60	Injektio toistetaan 12–24 tunnin välein 3–4 tai useamman päivän ajan, kunnes kipu lakkaa ja akuutti toimintakyvyn vajeus korjautuu.
Hengenvaaralliset verenvuodot	60 – 100	Injektio toistetaan 8–24 tunnin välein, kunnes vaara on ohi.
Leikkaus <i>Pieni</i> Hampaanpoisto mukaan lukien.	30 – 60	Injektio toistetaan 24 tunnin välein vähintään 1 päivän ajan, kunnes paraneminen on tapahtunut.
<i>Suuri</i>	80 – 100 (leikkausta ennen ja sen jälkeen)	Injektio toistetaan 8–24 tunnin välein, kunnes haava on parantunut riittävästi. Hoitoa jatketaan sen jälkeen vielä vähintään 7 vuorokauden ajan, jotta tekijä VIII -aktiivisuus pysyy 30–60%:n (IU/dl) tasolla.

Estohoito

Pitkäaikaisessa estohoidossa suositeltu annos on 40–50 IU ADYNOVI-valmistetta painokiloa kohden kaksi kertaa viikossa, 3–4 päivän välein annettuna. Annosten ja antovälien säätämistä voidaan harkita saavutettujen tekijä VIII -pitoisuuksien ja potilaskohtaisen vuototaipumuksen perusteella (ks. kohdat 5.1, 5.2).

Pediatriset potilaat

Tarvittaessa toteutettavan hoidon annostus pediatrisille potilaille (12–18-vuotiaille) on sama kuin aikuispotilaiden annostus. 12–17-vuotiaiden potilaiden estohoito ei eroa aikuispotilaiden estohoidosta. Saatavissa oleva tieto ADYNOVI-valmisteen käytöstä alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2. Annosten ja antovälien säätämistä voidaan harkita saavutettujen tekijä VIII -pitoisuuksien ja potilaskohtaisen vuototaipumuksen perusteella (ks. kohdat 5.1, 5.2).

Antotapa

ADYNOVI-valmiste annetaan laskimoon.

Antonopeus on määritettävä potilaan sietotaso huomioiden, ja se voi olla enintään 10 ml/min.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, oktokogi alfa -isäntämolekyylille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tunnettu hiiri- tai hamsteriproteiinin aiheuttama allerginen reaktio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys

ADYNOVI-hoidon yhteydessä on raportoitu allergisia yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia. Lääkevalmiste sisältää jäämiä hiiri- ja hamsteriproteiineista. Jos potilaalla ilmenee yliherkkyysoireita, häntä on kehoitettava keskeyttämään lääkkeen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteyttä lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, kuten nokkosihottumasta, yleistyneestä urtikariasta, puristavasta tunteesta rinnassa, vinkuvasta hengityksestä, alentuneesta verenpaineesta ja anafylaksiasta.

Sokin saanutta potilasta on hoidettava yleisten sokinhoito-ohjeiden mukaisesti.

Estäjät

Tekijä VIII:aa neutraloivien vasta aineiden (inhibiittoreiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A -potilaiden hoidossa. Inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka estävät tekijä VIII -hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda-yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa. Määrityksessä käytetään modifioitua menetelmää. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 50 ensimmäisen altistumispäivän aikana, ja jatkuu koko loppuelämän ajan, mutta inhibiittorien muodostuminen on melko harvinaista.

Inhibiittorien muodostumisen kliininen merkitys riippuu inhibiittorititteristä. Riittämättömän kliinisen vasteen riski on pienempi, jos potilaan titteri on alhainen verrattuna tilanteeseen, jossa potilaalla on korkean titterin inhibiittoreita.

Hyytymistekijä VIII -valmisteilla hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriokokein. Jos odotettua tekijä VIII:n aktiivisuuden plasmapitoisuutta ei saavuteta tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on potilaalta testattava tekijä VIII:n inhibiittorin esiintyminen. Jos potilaalla on korkea inhibiittoripitoisuus, tekijä VIII -hoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeuttisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkärien valvonnassa, joilla on kokemusta hyytymistekijä VIII:lle inhibiittoreita kehittäneiden hemofiliapotilaiden hoitamisesta.

Immuunitoleranssin induktio (ITI)

ADYNOVI-valmisteen käytöstä immuunitoleranssin induktioon ei ole kliinistä tietoa.

Sydän- ja verisuonitapahtumat

Jos potilaalla on sydämeen ja verisuoniin liittyviä riskitekijöitä, korvaushoito tekijä VIII:lla voi lisätä sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä.

Katetriin liittyvät komplikaatiot hoidon aikana

Jos keskuslaskimokatetria (CVAD) tarvitaan, siihen liittyvien komplikaatioiden, kuten paikallisten infektioiden, bakteremian ja katetrointikohdan tromboosin riski on arvioitava.

Apuaineisiin liittyvät huomioon otettavat asiat

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 12,42 mg natriumia per injektiopullo, mikä on 0,62 % WHO:n suosittelemasta aikuisen päivittäisestä natriumin saantisuosituksesta, joka on 2 g. Ruumiinpainosta ja annostuksesta riippuen potilaalle voidaan antaa enemmän kuin yksi injektiopullo. Tämä täytyy ottaa huomioon, jos natriumin määrää potilaan ruokavaliossa säännöstellään.

Valmisteen nimen ja eränumeron kirjaaminen aina ADYNOVI-valmistetta potilaalle annettaessa on erittäin suositeltavaa, jotta potilas ja lääkevalmisteen erä pystytään yhdistämään toisiinsa.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet pätevät sekä aikuisiin että lapsiin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ihmisen hyytymistekijä VIII (rDNA) -valmisteilla ei ole raportoitu olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tekijä VIII:sta ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eläimillä. Kokemusta tekijä VIII:n käytöstä raskauden ja imetyksen aikana ei ole, koska hemofilia A -tapaukset ovat naisilla harvinaisia. Tämän vuoksi tekijä VIII:aa saa käyttää raskauden tai imetyksen aikana vain silloin, jos käyttö on selvästi aiheellista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ADYNOVI-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yliherkkyyso- tai allergiareaktioita (joita ovat esimerkiksi angioödeema, pistoskohdan poltto ja kirvely, vilunväreet, punoitus, levinnyt urtikaria, päänsärky, nokkosihottuma, alhainen verenpaine, uneliaisuus, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, puristava tunne rinnassa, pistely, oksentelu, vinkuva hengitys) on havaittu harvoin, ja ne voivat joissakin tapauksissa edetä vaikeaksi anafylaksiaksi (mukaan lukien sokki).

Neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) voi kehittyä hemofilia A -potilaille, jotka saavat tekijä VIII -hoitoa, kuten ADYNOVI-hoitoa. Mikäli tällaisia inhibiittoreita ilmaantuu, se näkyy riittämättömänä

kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen (ks. kohta 5.1).

Haittavaikutustaulukko

ADYNOVI-valmisteen turvallisuus arvioitiin 365 aiemmin hoidetun potilaan perusteella. Nämä potilaat sairastivat vaikeaa hemofilia A:ta (tekijä VIII alle 1 % normaalista) ja saivat vähintään yhden annoksen ADYNOVI-valmistetta 6 valmistuneessa prospektiivisessä avoimessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa ja 1 meneillään olevassa kliinisessä tutkimuksessa.

Alla esitetty taulukko noudattaa MedDRA-järjestelmän elinjärjestelmäluokitusta (elinjärjestelmiä ja suositettavia termejä).

Yleisyys on arvioitu seuraavan tavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: ADYNOVI-valmisteen raportoidut haittavaikutukset

MedDRAn elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutukset	Esiintyvyys potilasta kohti
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n esto	Melko harvinainen (PTP)*
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Melko harvinainen
	Anafylaktinen reaktio**	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Huimaus	Yleinen
Silmät	Silmän hyperemia	Melko harvinainen
Verisuonisto	Punoitus	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Yleinen
	Kutiava ihottuma	Melko harvinainen
	Urtikaria	Yleinen
Tutkimukset	Eosinofiilimäärän nousu	Melko harvinainen
Vamma, myrkytys ja toimenpiteestä johtuvat komplikaatiot	Infuusioon liittyvä reaktio	Melko harvinainen
* Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat. Esitetyt yleisyydet on laskettu käyttämällä kaikkia valmisteeseen liittyviä ja muita haittavaikutuksia. ** Haittavaikutus havaittu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä valvonnassa.		

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Yliherkkyys

Havaittu yliherkkyystapahtuma oli lievä, tilapäinen, ei-vakava ihottuma, joka ilmeni yhdellä 2-vuotiaalla potilaalla, jolle oli kehittynyt ihottuma ensimmäisellä ADYNOVI-valmisteen käyttökerralla kahdesta hoitokerrasta.

Pediatriset potilaat

Lasten haittavaikutusten esiintyvyys, tyyppi ja vaikeusaste ovat odotettavasti samoja kuin aikuisilla. ADYNOVI-valmisteen turvallisuus arvioitiin 38:lta <6-vuotiaalta tutkittavalta, joille oli kertynyt yhteensä 2 880 altistuspäivää (ED), ja 34:ltä 6–11-vuotiaalta tutkittavalta, joille oli kertynyt yhteensä 2 975 altistuspäivää. Keski-ikä (SD) oli ensimmäisessä tutkimuksessa 3,3 (1,55) ja toisessa tutkimuksessa 8,1 (1,92) vuotta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa lääkevalmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostusoireista ADYNOVI-valmisteen tai rekombinantin hyytymistekijä VIII:n yhteydessä ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit, veren hyytymistekijä VIII, ATC-koodi: B02BD02.

Tekijä VIII:n ja von Willebrand -tekijän muodostama kompleksi koostuu kahdesta molekyylistä (tekijä VIII:sta ja von Willebrand -tekijästä), joiden fysiologiset tehtävät ovat erilaiset. Kun tekijä VIII infusoidaan hemofiliaa sairastavaan potilaaseen, se sitoutuu von Willebrand -tekijään potilaan verenkierrossa. Aktivoitu tekijä VIII toimii aktiivisen tekijä IX:n kofaktorina, ja ne kiihdyttävät yhdessä tekijä X:n muuttumista aktiiviseksi tekijä X:ksi. Aktivoitu tekijä X muuntaa protrombiinin trombiiniksi. Trombiini muuntuu sitten fibrinogeeniksi, jonka ansiosta veri voi hyytyä. Hemofilia A on sukupuoleen yhteydessä oleva perinnöllinen verenhyytymishäiriö, joka johtuu tekijä VIII:n alentuneesta tasosta ja johtaa runsaaseen verenvuotoon niveliin, lihaksiin tai sisäelimiin, joko spontaanisti tai onnettomuudessa tai leikkauksessa saadun vamman seurauksena. Korvaushoidolla lisätään tekijä VIII:n pitoisuuksia plasmassa, jolloin tekijän puutos korjaantuu tilapäisesti ja vuototaipumus korjaantuu.

Rurioktokogi alfa pegoli on pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII, jolla on pidentynyt puoliintumisaika. Rurioktokogi alfa pegoli on oktokogi alfan kovalenttinen konjugaatti, joka koostuu 2 332 aminohaposta ja joka on valmistettu polyetyleeniglykolireagenssin (PEG) (molekyylipaino 20 kDa) avulla. Rurioktokogi alfa pegolin terapeuttinen aktiivisuus on johdettu oktokogi alfa, joka valmistetaan rekombinantilla DNA-tekniikalla kiinankääpiöhamsterin munasarjan solulinjasta. Oktokogi alfa konjugoidaan sitten kovalentisti PEG-reagenssilla. PEG-osa konjugoidaan oktokogi alfaan plasman puoliintumisajan pidentämiseksi.

Kliininen teho ja turvallisuus

ADYNOVI-valmisteen turvallisuus, tehokkuus ja farmakokinetiikka arvioitiin keskeisessä avoimessa, prospektiivisessä, kliinisessä monikeskustutkimuksessa, jossa kaksi kertaa viikossa annettavan estohoidon tehokkuutta verrattiin tarvittaessa toteutettavaan hoitoon ja jossa määritettiin hemostaattinen tehokkuus verenvuototapahtumien hoidossa. Yhteensä 137 miespuolista (12–65-vuotiasta) aiemmin hoidettua potilasta, joilla oli vaikea hemofilia A, sai vähintään yhden ADYNOVI-infusion. Kaksikymmentäviisi näistä 137 tutkittavasta oli nuoria (12–17-vuotiaita).

Immunogeenisuus

Yhdelläkään tutkimushenkilöistä, jotka osallistuivat yhteen sai useampaan kuudesta valmistuneesta, aiemmin hoitoa saaneilla potilailla tehdystä kliinisestä tutkimuksesta, ei kehittynyt hyytymistekijä VIII:n (FVIII) persistenttejä neutraloivia (estäviä) vasta-aineita tasolla $\geq 0,6$ BU/ml (Nijmegenin muunnetun Bethesda-määrityksen mukaan). Yhdellä potilaalla kehittyi ohimenevä FVIII:n estäjä, joka oli positiivisuuden alarajalla (0,6 BU) yksilöllisen estolääkityksen aikana, kun FVIII:n tavoitetasona oli 8–12 %.

Käynnissä olevasta tutkimuksesta aiemmin hoitamattomilla, vaikeaa hemofilia A:ta sairastavilla potilailla (< 6 vuotta) on saatu alustavat raportit 9 tapauksesta, joissa potilaalle on kehittynyt ADYNOVI-hoidosta johtuvia FVIII-estäjiä.

Estohoito

Tutkittavat saivat joko estohoitoa (n = 120) ADYNOVI-valmisteella annoksella 40–50 IU/kg kaksi kertaa viikossa tai tarvittaessa toteutettavaa hoitoa (n = 17) ADYNOVI-valmisteella annoksella 10–60 IU/kg 6 kuukauden ajan. Mediaaniannosväli oli 3,6 päivää ja keskimääräinen annos (SD) oli 48,7 (4,4) IU/kg. Satakahdeksantoista tutkittavaa (98 %) 120:stä estohoitoa saaneesta tutkittavasta jatkoi suositeltua aloitushoitoa ilman annosmuutosta, ja 2 tutkittavan annos nostettiin tasolle 60 IU/kg estohoidon aikana kohdeniveliin verenvuodon vuoksi.

Per-protocol-populaatiossa (eli populaatiossa, joka sai tutkimussuunnitelmassa määritettyjen annosvaatimusten mukaiset annokset) yhteensä 101 tutkittavaa sai estohoitoryhmässä hoitoa kaksi kertaa viikossa ja 17:ää tutkittavaa hoidettiin tarvittaessa toteutettavan hoidon ryhmässä tapahtumien mukaisesti. Mediaaninen vuosittainen verenvuotomäärä (annualised bleed rate, ABR) oli tarvittaessa annettavan hoidon ryhmässä 41,5 ja kaksi kertaa viikossa estohoitoa saaneiden ryhmässä 1,9. Mediaaninen nivelen ABR (Q1; Q3) oli tarvittaessa toteutettavan hoidon ryhmässä 38,1 (24,5; 44,6) verrattuna estohoitoryhmän määrään 0,0 (0,0; 2,0). Mediaaninen spontaani ABR oli 21,6 (11,2; 33,2) tarvittaessa annettavan hoidon ryhmässä verrattuna estohoitoryhmän määrään 0,0 (0,0; 2,2). Täysanalysoidun populaation tulokset olivat samanlaiset kuin per-protocol-populaatiossa. Huomattavaa on, että ABR ei ole vertailukelpoinen eri tekijäpitoisuuksien ja eri kliinisten tutkimusten välillä.

Neljälläkymmenellä tutkittavalla 101:stä (40 %) ei ilmennyt verenvuototapahtumia, 58 tutkittavalla 101:stä (57 %) ei ilmennyt nivelverenvuototapahtumia, ja 58 tutkittavalla 101:stä (57%) ei ilmennyt spontaaneja verenvuototapahtumia estohoitoryhmässä. Kaikilla tutkittavilla, jotka kuuluivat tarvittaessa toteutettavan hoidon ryhmään, ilmeni verenvuototapahtuma, mukaan lukien nivelverenvuototapahtuma tai spontaani verenvuototapahtuma.

Verenvuototapahtumien hoito

Per-protocol-populaatiossa ADYNOVI-valmisteella hoidettiin yhteensä 518 verenvuototapahtumaa. Näistä 361 verenvuototapahtumaa (n = 17 tutkittavaa) ilmeni tarvittaessa toteutettavan hoidon ryhmässä ja 157 tapahtumaa (n = 61 tutkittavaa) estohoitoryhmässä. Infuusiokohtainen mediaaniannos kaikkien verenvuototapahtumien hoidossa per-protocol-populaatiossa oli 32,0 IU/kg (kvartiiliväli [IQR]: 21,5). Yhteensä 95,9 % verenvuototapahtumista saatiin hallintaan 1–2 infuusiolla, ja 85,5 % saatiin hallintaan vain 1 infuusiolla. 518 verenvuototapahtumasta 96,1 %:ssa ADYNOVI-hoidon vaste arvioitiin erinomaiseksi (täydellinen kivun helpotus ja verenvuodon objektiivisten merkkien lakkaaminen yhden infuusion jälkeen) tai hyväksi (selvä kivun helpotus ja/tai verenvuodon merkkien paraneminen yhden infuusion jälkeen).

<12-vuotiaat pediatriiset potilaat

Pediatriisessa tutkimuksessa yhteensä 66 vaikeaa hemofilia A:ta sairastavaa, aiemmin hoidettua potilasta sai annoksen (32 alle 6-vuotiasta ja 34 6–11-vuotiasta tutkittavaa). Estohoito oli 40–60 IU/kg ADYNOVI-valmistetta kaksi kertaa viikossa. Mediaaniannos (SD) oli 54,3 (6,3) IU/kg, ja

infuusioiden mediaaniantotiheys viikossa oli 1,87. 65 per-protocol-populaatioon kuuluvan tutkittavan mediaaninen ABR oli 2,0 (IQR: 3,9), ja sekä spontaanien että nivelverenvuototapahtumien mediaaninen ABR oli 0 (IQR: 1,9). Kahdellakymmenelläneljällä tutkittavalla 65:stä (37 %) ei ilmennyt verenvuototapahtumia, 47 tutkittavalla 65:stä (72 %) ei ilmennyt nivelverenvuototapahtumia, ja 43 tutkittavalla 65:stä (66 %) ei ilmennyt spontaaneja verenvuototapahtumia estohoidossa.

Pediatriksen tutkimuksen aikana havaituista 70 verenvuototapahtumasta 82,9 % saatiin hallintaan 1 infuusiolla ja 91,4 % saatiin hallintaan 1 tai 2 infuusiolla. 63 verenvuototapahtumassa 70:stä (90,0 %) verenvuodon hallinta arvioitiin erinomaiseksi (täydellinen kivun helpotus ja verenvuodon objektiivisten merkkien lakkaaminen yhden infuusion jälkeen) tai hyväksi (selvä kivun helpotus ja/tai verenvuodon merkkien paraneminen yhden infuusion jälkeen).

Perioperatiivinen hoito (kirurginen estohoito)

Kirurgisessa tutkimuksessa 21 eri tutkittavalle tehtiin yhteensä 21 suurta leikkaustoimenpidettä ja 5 pientä lisäleikkausta, ja ne kaikki arvioitiin. Suurissa leikkauksissa preoperatiivinen latausannos oli 36–109 IU/kg (mediaani: 63 IU/kg) ja postoperatiivinen kokonaisannos oli 186–1 320 IU/kg (mediaani: 490 IU/kg). Suurissa leikkauksissa mediaaninen kokonaisannos oli 553 IU/kg (alue: 248–1 394 IU/kg), ja pienissä leikkauksissa mediaaninen kokonaisannos oli 106 IU/kg (alue: 76–132 IU/kg).

Kaikissa 26 (21 suuressa, 5 pienessä) toimenpiteessä perioperatiivinen hemostaattinen tehokkuus arvioitiin erinomaiseksi (verta menetettiin enintään saman verran kuin on odotettavissa ei-hemofiiliselle potilaalle tehdyssä samantyyppisessä toimenpiteessä, ja verensiirroissa tarvittiin veren komponentteja enintään saman verran kuin on odotettavissa ei-hemofiilisen populaation verensiirroissa). Havaittu mediaaninen (IQR) leikkauksen aikana menetetty verimäärä (n = 14) oli 10,0 (20,0) ml verrattuna suurten ortopedisten leikkausten ennustettuun keskimääräiseen menetettyyn verimäärään (n = 14) 150,0 (140,0) ml.

Euroopan lääkevirasto on luopunut vaatimuksesta toimittaa tulokset tutkimuksista koskien ADYNOVI-valmistetta yhdessä tai useammassa lapsipotilaiden osajoukossa synnynnäisen tekijä VIII:n puutoksen hoidossa. Ks. kohta 4.2 pediatria käyttööä koskevien tietojen osalta.

Pitkän aikavälin estohoito pediatriassa ja aikuisilla potilailla

ADYNOVI-valmisteen pitkän aikavälin turvallisuutta ja tehokkuutta verenvuotokohtausten estolääkityksenä ja hoitona arvioitiin 216 pediatriassa ja aikuisella aiemmin hoitoa saaneella, vaikeaa hemofilia A:ta sairastavalla potilaalla, jotka olivat aiemmin osallistuneet muihin ADYNOVI-tutkimuksiin tai jotka eivät olleet saaneet aiemmin ADYNOVI-hoitoa. Hoitoryhmän potilaat saivat kaksi kertaa viikossa kiinteän annoksen 40–50 IU/kg, jos potilaan ikä oli ≥ 12 vuotta, tai 40–60 IU/kg, jos potilaan ikä oli < 12 vuotta. Annosta säädettiin enimmillään 80 IU/kg:n annokseen kaksi kertaa viikossa, jos tämä oli tarpeen FVIII-minimipitoisuuden pitämiseksi tasolla > 1 %. Tutkimushenkilöt, jotka valitsivat yksilöllisen (farmakokineettisesti mukautetun) estohoidon, saivat enimmillään 80 IU/kg:n infuusioannoksen vähintään kaksi kertaa viikossa FVIII-minimipitoisuuden pitämiseksi tasolla ≥ 3 %. ABR-tapahtumat estohoito-ohjelman, verenvuotokohdan ja etiologian mukaan on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: Vuotuinen verenvuototapahtumien määrä (annualized bleeding rate, ABR) estohoidon mukaan (ITT-potilasjoukko)

Verenvuotokohtien etiologia	Kaksi kertaa viikossa (N=186)	5 päivän välein (N=56)	7 päivän välein (N=15)	Farmakokineettisesti mukautettu ^a (N=25)
	Keskiarvo [Piste-ennuste 95 %:n luottamusvälillä]			
Yleinen	2,2 [1,85–2,69]	2,1 [1,54–2,86]	2,7 [1,44–5,20]	2,6 [1,70–4,08]
Nivel	1,2 [0,96–1,58]	1,1 [0,81–1,55]	2,0 [0,90–4,62]	1,4 [0,91–2,17]
Spontaani	1,2 [0,92–1,56]	1,3 [0,87–2,01]	1,8 [0,78–4,06]	1,0 [0,54–1,71]

Verenvuotokohtien etiologia	Kaksi kertaa viikossa (N=186)	5 päivän välein (N=56)	7 päivän välein (N=15)	Farmakokineettisesti mukautettu ^a (N=25)
	Keskiarvo [Piste-ennuste 95 %:n luottamusvälillä]			
<p><i>Piste-ennusteet ja 95 %:n luottamusvälit saatu yleistetystä lineaarisesta mallista, jossa negatiivinen binomijakauma sovitettiin logaritmiseen linkkifunktioon.</i></p> <p><i>Potilaat, jotka saivat useiden hoito-ohjelmien mukaisia annoksia, on sisällytetty useiden hoito-ohjelmien yhteenvetoihin.</i></p> <p><i>Sisältää kaikki tutkimuksessa mukana olleet tutkittavat (Kaksi kertaa viikossa annettavassa annostuksessa ja farmakokineettisesti mukautetussa annostuksessa mukana aikuiset ja pediatriset potilaat (< 18 vuotta). 5 päivän ja 7 päivän välein annettavissa annostuksissa ei ollut mukana yhtään tutkittavaa iältään < 12 vuotta).</i></p> <p><i>ITT= hoitoaiepopulaatio; N = analyysiin sisällytettyjen tutkimushenkilöiden lukumäärä</i></p> <p><i>^a FVIII-tavoiteaktiivisuuden minimitaso $\geq 3\%$ normaalista</i></p>				

Huomattavaa on, että ABR ei ole vertailukelpoinen eri tekijäpitoisuuksien ja eri kliinisten tutkimusten välillä.

Pitkän aikavälin hemostaattinen tehokkuus arvioitiin 910:ssä ADYNOVI-valmisteella hoidetussa verenvuotokohtauksessa, ja tulos oli erinomainen tai hyvä 88,5 %:ssa verenvuotokohtauksista. Kaikissa ikäryhmissä ja sekä kiinteäannoksissa että farmakokineettisesti mukautetussa annosohjelmassa > 85 % verenvuotohoidoista arvioitiin erinomaisiksi tai hyväiksi. Suurin osa verenvuotokohtauksista hoidettiin yhdellä (74,0 %) tai kahdella (15,4 %) infuusiolla.

Yksilöllistä estohoitoa koskeva kliininen PROPEL-tutkimus nuorilla ja aikuisilla potilailla

ADYNOVI-valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta arvioitiin prospektiivisessä, satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa 121:llä (satunnaistettuja 115) nuorella (ikä 12–18 vuotta) ja aikuisella aiemmin hoitoa saaneella potilaalla, joilla oli vaikea hemofilia A ja jossa hoitjakson kesto oli 12 kuukautta. Tutkimuksessa verrattiin kahta farmakokineettisesti ohjattua ADYNOVI-estohoito-ohjelmaa, joissa hyytymistekijä VIII:n tavoite-minimitaso oli 1–3 %, kun potilaat saivat annoksen kaksi kertaa viikossa (N=57), tai 8–12 %, sai potilaat saivat annoksen joka toinen päivä (N=58). Vertailu tehtiin arvioimalla niiden potilaiden osuus, joilla ABR-kokonaismäärä oli 0 toisen 6 kuukauden tutkimusjakson aikana.

Keskimääräiset estolääkitysannokset 1–3 %:n ja 8–12 %:n minimitason ryhmissä olivat 3 866,1 IU/kg vuodessa [keskimääräinen (keskihajonta) infuusiomäärä/viikko = 2,3 (0,58)] ja 7 532,8 IU/kg vuodessa [keskimääräinen (keskihajonta) infuusiomäärä/viikko = 3,6 (1,18)]. Kun annosta oli säädetty ensimmäisen 6 kuukauden estohoitojakson aikana, mediaaniminimitasot toisella 6 kuukauden jaksolla (yksivaiheisen hyytymismäärityksen perusteella ja laskettuna suunnitellun infuusiövälän loppuun) olivat 1–3%:n minimitason ryhmässä 2,10 IU/dl – 3,00 IU/dl ja 8–12 %:n minimitason ryhmässä 10,70 IU/dl – 11,70 IU/dl. Tämä osoitti, että annostus kahdessa estohoito-ohjelmassa oli yleisesti ottaen riittävä haluttujen FVIII-minimitasojen saavuttamiseksi ja ylläpitämiseksi.

Tutkimuksen ensisijaista päätetapahtumaa, eli potilaiden osuutta, joilla ABR-kokonaismäärä oli 0 toisen 6 kuukauden tutkimusjakson aikana; ei saavutettu ITT-potilasjoukossa (p=0,0545), mutta saavutettiin protokollan mukaisessa potilasjoukossa (p=0,0154). Niiden satunnaistettujen tutkimushenkilöiden osuudet, joilla ABR-kokonaismäärä, spontaanien ABR-tapahtumien määrä ja spontaanien vuotuisten nivelvuototapahtumien (annualized joint bleeding rate, AJBR) määrä oli 0 toisella 6 kuukauden tutkimusjaksolla, on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: Vuotuinen verenvuototapahtumien määrä (annualized bleeding rate, ABR) = 0, toinen 6 kuukauden tutkimusjakso

	Niiden tutkimushenkilöiden osuus, joilla ei ollut verenvuotoja 6 kuukauteen [Piste-ennuste 95 %:n luottamusvälillä]	
	ITT-potilasjoukko	
	1–3 %:n minimitaso (N=57)	8–12 %:n minimitaso (N=58)
ABR-tapahtumien kokonaismäärä = 0	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]

	Niiden tutkimushenkilöiden osuus, joilla ei ollut verenvuotoja 6 kuukauteen [Piste-ennuste 95 %:n luottamusvälillä]	
	ITT-potilasjoukko	
	1–3 %:n minimitaso (N=57)	8–12 %:n minimitaso (N=58)
Spontaani ABR-tapahtumien määrä = 0	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
Spontaani AJBR-tapahtumien määrä = 0	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]
<i>ABR = vuotuinen verenvuototapahtumien määrä. AJBR = vuotuinen niveltuototapahtumien määrä. Vuotuinen verenvuototapahtumien määrä määritellään jakamalla verenvuototapahtumien määrä havainnointijakson pituudella vuosina.</i>		
	Niiden tutkimushenkilöiden osuus, joilla ei ollut verenvuototapahtumia 6 kuukauteen [Piste-ennuste – 95 %:n luottamusväli]	
	Protokollan mukainen potilasjoukko	
	1–3 %:n minimitaso (N=52)	8–12 %:n minimitaso (N=43)
ABR-tapahtumien kokonaismäärä = 0	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
Spontaani ABR-tapahtumien määrä = 0	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
Spontaani AJBR-tapahtumien määrä = 0	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]
<i>ABR = vuotuinen verenvuototapahtumien määrä. AJBR = vuotuinen niveltuototapahtumien määrä. Protokollan mukainen potilasjoukko = kaikki tutkimushenkilöt, jotka suorittivat toisen 6 kuukauden estohoitojakson ilman merkittäviä tutkimustuloksiin vaikuttavia poikkeamia protokollasta. Vuotuinen verenvuototapahtumien määrä määritellään jakamalla verenvuototapahtumien määrä havainnointijakson pituudella vuosina.</i>		

Huomattavaa on, että ABR ei ole vertailukelpoinen eri tekijäpitoisuuksien ja eri kliinisten tutkimusten välillä.

ABR-kokonaismäärä, spontaanien ABR-tapahtumien määrä ja spontaanien vuotuisten niveltuototapahtumien (AJBR) määrä toisella 6 kuukauden tutkimusjaksolla on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5: Vuotuinen verenvuototapahtumien määrä (annualized bleeding rate, ABR) toisella 6 kuukauden tutkimusjaksolla

	(ITT-potilasjoukko)			
	1–3 %:n minimitaso (N=57)		8–12 %:n minimitaso (N=53)	
	Mediaani	Keskiarvo (keskihajonta)	Mediaani	Keskiarvo (keskihajonta)
ABR-tapahtumien kokonaismäärä	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
Spontaani ABR-tapahtumien määrä	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
Spontaani AJBR-tapahtumien määrä	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
<i>ABR = vuotuinen verenvuototapahtumien määrä. AJBR = vuotuinen niveltuototapahtumien määrä. Vuotuinen verenvuototapahtumien määrä määritellään jakamalla verenvuototapahtumien määrä havainnointijakson pituudella vuosina.</i>				
	Protokollan mukainen potilasjoukko			
	1–3 %:n minimitaso (N=52)		8–12 %:n minimitaso (N=43)	
	Mediaani	Keskiarvo (keskihajonta)	Mediaani	Keskiarvo (keskihajonta)
ABR-tapahtumien kokonaismäärä	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
Spontaani ABR-tapahtumien määrä	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
Spontaani AJBR-tapahtumien määrä	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)

*ABR = vuotuinen verenvuototapahtumien määrä. ABR = vuotuinen nivelvuototapahtumien määrä.
Protokollan mukainen potilasjoukko = kaikki tutkimushenkilöt, jotka suorittivat toisen 6 kuukauden estohoitojakson ilman merkittäviä tutkimustuloksiin vaikuttavia poikkeamia protokollasta.
Vuotuinen verenvuototapahtumien määrä määritellään jakamalla verenvuototapahtumien määrä havainnointijakson pituudella vuosina.*

ADYNOVI-valmisteella hoidettiin yhteensä 242 verenvuotokohtausta 66 tutkimushenkilöllä; näistä 155 verenvuotoa ilmeni 40 tutkimushenkilöllä 1–3 %:n minimitason ryhmässä ja 87 verenvuotoa 26 tutkimushenkilöllä 8–12 %:n minimitason ryhmässä. Suurin osa verenvuodoista (86,0 %, 208/242) hoidettiin 1 tai 2 infuusiolla, ja verenvuodon hoito arvioitiin verenvuototapahtuman päätyttyä erinomaiseksi tai hyväksi 84,7 %:ssa (205/242) tapahtumista.

5.2 Farmakokinetiikka

ADYNOVI-valmisteen farmakokinetiikkaa (FK) arvioitiin vaihtovuorotutkimuksessa oktokogi alfan kanssa 26 tutkittavan (18 aikuisen ja 8 nuoren) osalta ja 22 tutkittavan (16 aikuisen ja 6 nuoren) osalta 6 kuukauden ADYNOVI-hoidon jälkeen. Plasman tekijä VIII:n aktiivisuus mitattiin yksivaiheisella hyytymistestillä ja kromogeenisellä testillä.

ADYNOVI-valmisteella on pidennetty, 1,4–1,5-kertainen puoliintumisaika rekombinanttiin ihmisen hyytymistekijä VIII:aan (oktokogi alfa) verrattuna nuorten ja aikuisten populaatioissa yksivaiheisen hyytymistestin ja kromogeenisen testin perusteella määritettynä. Myös AUC-arvon kasvua ja puhdistuman pienenemistä oktokogi alfa -isäntämolekyylisiin verrattuna havaittiin. Asteittainen palautuminen oli vastaavaa molemmilla valmisteilla. Farmakokineettisten parametrien muutos oli samanlainen aikuisten ja nuorten populaatioissa ja yksivaiheisen hyytymistestin ja kromogeenisen substraattitestin välillä.

Pediatristen potilaiden farmakokinetiikka

39:ltä alle 18-vuotiaalta tutkittavalta lasketut farmakokineettiset parametrit (intent-to-treat-analyysi) ovat saatavilla 14 lapselta (2–5-vuotiaalta), 17 vanhemmalta lapselta (6–11-vuotiaalta) ja 8 nuorelta tutkittavalta (12–17-vuotiaalta). Puoliintumisajan pidennys oli pediatrisessa populaatioissa 1,3–1,5-kertainen sekä yksivaiheista hyytymistestiä että kromogeenistä testiä käytettäessä. ADYNOVI-valmisteen keskimääräinen puhdistuma (kehonpainoon perustuva) oli suurempi ja keskimääräinen puoliintumisaika pienempi alle 12-vuotiailla lapsilla kuin aikuisilla.

Alle 12-vuotiaat lapset saattavat tarvita suuremman annoksen, ks. kohta 4.2.

Taulukko 6: Farmakokineettiset parametrit kromogeenistä hyytymisestä käytettäessä (Aritmeettinen keskiarvo ± SD)

Farmakokineettiset parametrit	ADYNOVI Aikuiset (vähintään 18- vuotiaat) N = 18 Annos: 45 ± 5 IU/kg	ADYNOVI Nuoret (12–17- vuotiaat) N = 8 Annos: 45 ± 5 IU/kg	ADYNOVI Pediatriiset potilaat (6–11-vuotiaat) N = 17 Annos: 50 ± 10 IU/kg	ADYNOVI Pediatriiset potilaat (<6-vuotiaat) N = 14 Annos: 50 ± 10 IU/kg
Malli	Yksilöllinen FK ja täydellinen näytteenotto ^a		Populaation FK ja harva näytteenotto ^b	
Terminaalinen puoliintumisaika [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
Asteittainen palautuminen [(IU/dl)/(IU/kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	na ^c (2,19 ± 0,40)	na ^c (1,90 ± 0,27)
AUC _{0-inf} [IU·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} [IU/dl]	145 ± 29	117 ± 28	na ^c (130 ± 24)	na ^c (117 ± 16)

Lyhenteet: C_{max}: suurin havaittu aktiivisuus, AUC = käyrän alle jäävä pinta-ala, MRT = keskimääräinen viipymäaika, CL = puhdistuma, V_{ss} = kehonpainon mukaan mukautettu jakautumistilavuus vakaassa tilassa.

^a Yksilöllinen FK ja 12 infuusionjälkeistä näytettä.

^b Populaatiofarmakokineettinen malli ja 3 infuusionjälkeistä näytettä satunnaistetun näytteenottoaikataulun perusteella

^c NA, ei sovellu, sillä asteittainen palautuminen ja lasten C_{max} määritettiin yksilöllisen FK:n perusteella. Asteittaisen palautumisen ja C_{max}:n tulokset, jotka määritettiin yksilöllisen FK:n mukaan, ovat suluissa.

^d Tutkittavan 122001 puhdistuma-arvoa 12,18 ml/(kg·h) ikäryhmässä 12–17-vuotiaat ei laskettu mukaan puhdistuma-analyysiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevassa, jaavanmakakeille (cynomolgus-apinoille) tehdyssä tutkimuksessa kahdella keskikokoisen annoksen (350 IU/kg) ryhmään kuuluvalla eläimellä ilmeni vakuolisaatiota munuaisissa. Vakuolisaatio ei parantunut kahden viikon jälkeen. Prekliinisessä tutkimuksessa havaitun munuaisten vakuolisaation merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Ei-kliiniset tiedot rajoittuvat 1 kuukauden altistukseen, eikä ADYNOVI-valmistetta ole tutkittu nuorille eläimille tehdyissä tutkimuksissa. Siksi ei ollut mahdollista määrittää PDG:n kudoksiin/eliimiin kertymisen mahdollisia riskejä, jotka koskevat ADYNOVI-valmisteen pitkäaikaista käyttöä pediatrien potilaiden hoitoon.

ADYNOVI-valmistetta ei ole tutkittu geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta tai lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Mannitoli (E421)
Trehaloosidihydraatti
Histidiini
Glutationi
Natriumkloridi
Kalsiumklorididihydraatti (E509)
Tris(hydroksimetyyli)aminometaani
Polysorbaatti 80 (E433)

Liutin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

2 vuotta.

Ennen avaamista lääkevalmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) enintään 3 kuukauden ajan. 3 kuukauden huoneenlämmössä säilyttämisen päättymisaika on kirjattava valmisteen pakkaukseen. Tämä päivämäärä ei saa milloinkaan olla myöhäisempi kuin alun perin ulkopakkauksessa mainittu päivämäärä. Tämän ajanjakson lopussa valmistetta ei saa laittaa takaisin jääkaappiin, vaan se on käytettävä tai hävitettävä.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 3 tuntia enintään 30 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä valmiste olisi käytettävä heti, ellei sekoitusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Älä säilytä kylmässä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).
Ei saa jäätyä.

ADYNOVI ja BAXJECT II Hi-Flow -laite: Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

ADYNOVI BAXJECT III -järjestelmässä: Pidä suljettu läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasinen injektiopullo, joka on suljettu klorobutyylikumitulpalla ja joka sisältää 250 IU, 500 IU, 1 000 IU, 2 000 tai 3 000 IU kuiva-ainetta.

Tyyppin I lasinen injektiopullo, joka on suljettu klorobutyyli- tai bromobutyylikumitulpalla ja joka sisältää 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Tämä lääkevalmiste toimitetaan jommassakummassa seuraavista pakkaustyypeistä:

- ADYNOVI ja BAXJECT II Hi-Flow -laite: Yksi pakkaus sisältää kuiva-aineinjektiopullon ja liuotininjektiopullon sekä laitteen käyttökuntoon saattamista varten (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI BAXJECT III -järjestelmässä: Yksi pakkaus sisältää käyttövalmiin BAXJECT III -järjestelmän suljetussa läpipainopakauksessa, jossa on kuiva-aineinjektiopullo ja liuotininjektiopullo, jotka on jo koottu yhteen käyttökuntoon saattamista varten.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

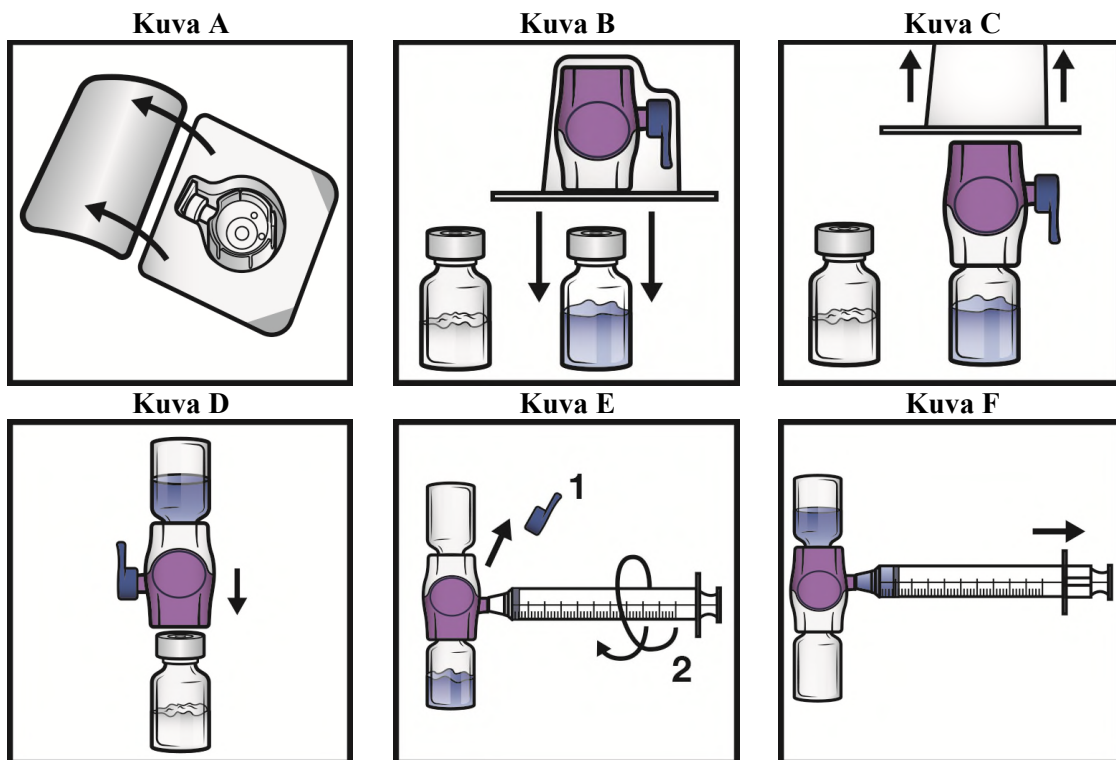
Käyttövalmiiksi saatettu lääkevalmiste on tarkistettava silmämääräisesti. Siinä ei saa näkyä ennen antamista hiukkasia tai väriä. Liuoksen tulee olla kirkasta tai lievästi opalisoivaa. Älä käytä sameita liuoksia tai liuoksia, joissa on saostumia.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen pH on 6,7–7,3. Osmolaliteetti on ≥ 380 mOsm/kg.

Valmistelu ja käyttökuntoon saattaminen BAXJECT II Hi-Flow -laitteen avulla:

Käytä käyttövalmiiksi saattamisessa vain pakkauksen mukana toimitettua liuotininjektiopulloa ja sekoituslaitetta.

1. Käytä käyttökuntoon saattamisen aikana antiseptista (puhdasta ja vähäbakteerista) tekniikkaa ja tasaista työskentelypintaa.
2. Anna kuiva-aine- ja liuotininjektiopullojen lämmitä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C) ennen käyttöä.
3. Poista muovikorkit kuiva-aine- ja liuotininjektiopulloista.
4. Puhdista kumitulpat desinfiointipyyhkeellä ja anna kuivua ennen käyttöä.
5. Avaa BAXJECT II Hi-Flow -laitteen pakkaus vetämällä kansi pois ilman, että kosketat sisäpuolta (kuva A). Älä poista laitetta pakkauksesta.
6. Käännä pakkaus ylösalaisin. Työnnä läpinäkyvä muovipiikki kokonaan suoraan alas liuotininjektiopullon tulpan läpi (kuva B).
7. Tartu BAXJECT II Hi-Flow -pakkaukseen sen reunasta ja vedä pakkaus irti laitteesta (kuva C). Älä poista sinistä korkkia BAXJECT II Hi-Flow -laitteesta. Älä kosketa esillä olevaa purppuranpunaista muovipiikkiä.
8. Käännä järjestelmä ylösalaisin siten, että liuotininjektiopullo on yläpuolella. Työnnä purppuranpunainen muovipiikki nopeasti kokonaan suoraan alas kuiva-aineinjektiopullon tulpan läpi (kuva D). Tyhjiö vetää liuottimen kuiva-aineinjektiopulloon.
9. Pyöritä varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan. Älä säilytä valmistetta jääkaapissa käyttökuntoon saattamisen jälkeen.



Antaminen

- Tarkista ennen antamista silmämääräisesti, ettei käyttökuntoon saatetussa liuoksessa näy hiukkasia tai värinmuutoksia.
 - Käyttökuntoon saatettu liuos näyttää kirkkaalta ja värittömältä.
 - Älä käytä sitä, jos siinä näkyy hiukkasia tai värinmuutoksia.
- Anna liuos mahdollisimman pian, mutta ei yli 3 tuntia käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Antamisen vaiheet

1. Poista sininen korkki BAXJECT II Hi-Flow -laitteesta (kuva E). **Älä vedä ilmaa ruiskuun.** Liitä ruisku BAXJECT II Hi-Flow -laitteeseen. Luer-lock-ruiskun käyttöä suositellaan.
2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (kuiva-aineinjektiopullo on nyt yläpuolella). Vedä käyttökuntoon saatettu liuos ruiskuun vetämällä mäntää taakse hitaasti (kuva F).
3. Irrota ruisku. Liitä sopiva neula ja injektio laskimoon. Jos potilaan on tarkoitus saada enemmän kuin yksi injektiopullo ADYNOVI-valmistetta, samaan ruiskuun voi vetää usean injektiopullon sisällön.
Kunkin ADYNOVI-injektiopullon sekoittamiseen liuottimen kanssa tarvitaan erillinen BAXJECT II Hi-Flow -laite.
4. Anna valmiste enintään 5 minuutin kuluessa (enimmäisinfuusionopeus on 10 ml/min).

Valmisteen nimen ja eränumeron kirjaaminen aina ADYNOVI-valmistetta annettaessa on erittäin suositeltavaa. Kuiva-aineinjektiopullossa on repäisyetiketit.

Käyttökuntoon saattaminen BAXJECT III -järjestelmän avulla

Ei saa käyttää, jos läpipainopakkauksen kansi ei ole tiiviisti kiinni.

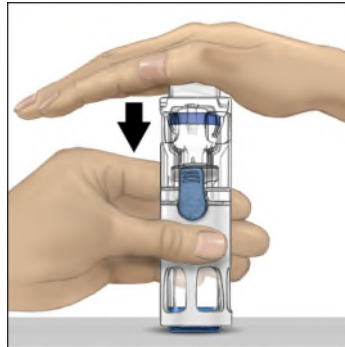
1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu läpipainopakkaus (sisältää kuiva-aine- ja liuotininjektiopullot esikoottuina käyttökuntoon saattamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C).
2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.

3. Avaa ADYNOVI-läpipainopakkaus poistamalla kansi. Poista BAXJECT III -järjestelmä läpipainopakkauksesta.
4. Aseta kuiva-aineinjektiopullo tasaiselle pinnalle niin, että liuotininjektiopullo on ylimpänä (kuva 1). Liuotininjektiopullossa on sininen raita. Älä poista sinistä korkkia, ennen kuin myöhemmässä vaiheessa niin neuvotaan.
5. Pitele kuiva-aineinjektiopulloa toisella kädellä BAXJECT III -järjestelmässä ja paina liuotininjektiopulloa tasaisesti alaspäin toisella kädellä, kunnes järjestelmä on painunut kokonaan kasaan ja liuotin virtaa kuiva-aineinjektiopulloon (kuva 2). Älä kallista järjestelmää, ennen kuin siirto on valmis.
6. Tarkista, että liuottimen siirto on valmis. Pyöritä varovasti, kunnes kaikki materiaali on liuennut (kuva 3). Varmista, että kuiva-aine on liuennut kokonaan. Muuten kaikki käyttökuntoon saatettu liuos ei kulkeudu laitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (tavallisesti alle minuutissa). Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuoksen pitäisi olla kirkasta ja väritöntä eikä siinä saa näkyä hiukkasia.

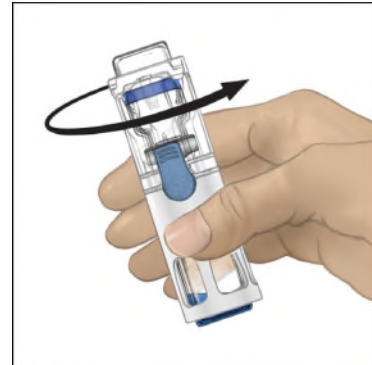
Kuva 1:



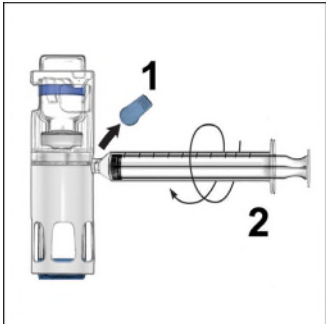
Kuva 2:



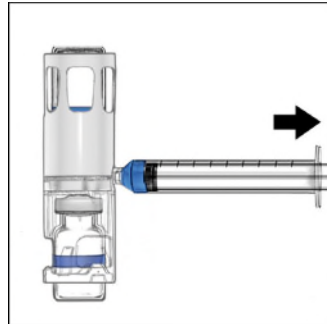
Kuva 3:



Kuva 4:



Kuva 5:



Antaminen

- Tarkista ennen antamista silmämääräisesti, ettei käyttökuntoon saatetussa liuoksessa näy hiukkasia tai värinmuutoksia.
 - Käyttökuntoon saatettu liuos näyttää kirkkaalta ja värittömältä.
 - Älä käytä sitä, jos siinä näkyy hiukkasia tai värinmuutoksia.
- Anna liuos mahdollisimman pian, mutta ei yli 3 tuntia käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Antamisen vaiheet

1. Poista sininen korkki BAXJECT III -laitteesta (kuva 4). **Älä vedä ilmaa ruiskuun.** Liitä ruisku BAXJECT III -laitteeseen. Luer-lock-ruiskun käyttöä suositellaan.
2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (kuiva-aineinjektiopullo on nyt yläpuolella). Vedä käyttökuntoon saatettu liuos ruiskuun vetämällä mäntää taakse hitaasti (kuva 5).
3. Irrota ruisku. Liitä sopiva neula ja injektio laskimoon. Jos potilaan on tarkoitus saada enemmän kuin yksi injektiopullo ADYNOVI-valmistetta, samaan ruiskuun voi vetää usean injektiopullon sisällön.

4. Anna valmiste enintään 5 minuutin kuluessa (enimmäisinfuusionopeus on 10 ml/min).

Valmisteen nimen ja eränumeron kirjaaminen aina ADYNOVI-valmistetta annettaessa on erittäin suositeltavaa. Läpipainopakkauksessa on repäisytiketit.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08. tammikuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09. marraskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla
<http://www.ema.europa.eu/>

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 250 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADYNOVI 500 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADYNOVI 1 000 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

ADYNOVI 250 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 250 IU:ta ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (rDNA), rurioktokogi alfa pegolia, joka vastaa pitoisuutta 125 IU/ml sen jälkeen, kun se on sekoitettu 2 ml:aan liuotinta.

ADYNOVI 500 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 500 IU:ta ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (rDNA), rurioktokogi alfa pegolia, joka vastaa pitoisuutta 250 IU/ml sen jälkeen, kun se on sekoitettu 2 ml:aan liuotinta.

ADYNOVI 1 000 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 1 000 IU:ta ihmisen hyytymistekijä VIII:aa (rDNA), rurioktokogi alfa pegolia, joka vastaa pitoisuutta 500 IU/ml sen jälkeen, kun se on sekoitettu 2 ml:aan liuotinta.

Vahvuus (kansainvälisinä yksikköinä, IU) määritetään käyttämällä kromogeenistä hyytymistestiä. ADYNOVI-valmisteen spesifinen aktiivisuus on noin 3 800-6 000 IU/mg proteiinia.

Rurioktokogi alfa pegoli (PEGyloitu ihmisen hyytymistekijä VIII (rDNA)) on proteiini, jossa on 2 332 aminohappoa, jonka molekyylipaino on noin 280 kDa:ta, ja joka on konjugoitu molekyylipainoltaan 20 kDa polyetyleeniglykolin (PEG) avulla. Se on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinankääpiöhamsterin munasarjan (CHO) solulinjassa.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kuiva-aineinjektiopullo sisältää 0,45 mmol (10 mg) natriumia, ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten (injektiokuiva-aine, liuosta varten).

Kuiva-aine: Valkoinen tai vaalea irtonainen jauhe.

Liuotin: Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vähintään 12-vuotiaiden hemofilia A (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puutos) -potilaiden verenvuodon hoito ja estohoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito pitää toteuttaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Aiemmin hoitamattomat potilaat

ADYNOVI-valmisteen turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattomien potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Hoidon seuranta:

Suositellaan, että potilaalle annettava annos ja toistuvien infuusioiden antotiheys hoidon aikana selvitetään määrittämällä ensin tekijä VIII:n pitoisuus asianmukaisesti. Yksittäisten potilaiden vaste tekijä VIII:lle voi vaihdella, ja eri potilaiden puoliintumisajat ja saanto voivat olla erilaiset. Ali- tai ylipainoisten potilaiden kehonpainoon perustuvaa annosta voi olla tarpeen muuttaa. Erityisesti suurten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä korvaushoidon tarkka seuranta koagulaatioanalyysin (plasman tekijä VIII:n aktiivisuuden) avulla on välttämätöntä.

Kenttätutkimus osoitti, että plasman tekijä VIII -pitoisuutta voi seurata joko kromogeenisen substraattitestin tai yksivaiheisen hyytymistestin avulla, joita käytetään tavanomaisesti kliinisissä laboratorioissa.

Annostus

Korvaushoidon annos ja kesto riippuvat tekijä VIII:n puutoksen vaikeudesta, verenvuodon sijainnista ja laajuudesta ja potilaan kliinisestä tilasta.

Annetun hyytymistekijä VIII:n yksikkömäärä ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU), jotka liittyvät hyytymistekijä VIII -valmisteiden nykyiseen WHO-konsentraattistandardiin (World Health Organization, Maailman terveysjärjestö). Tekijä VIII:n aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosenttilukuna (suhteessa normaaliin ihmisen plasmaan) tai mieluummin kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa kansainväliseen standardiin, joka koskee tekijä VIII:aa plasmassa).

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) hyytymistekijä VIII:aa vastaa hyytymistekijä VIII:n määrää yhdessä millilitrassa normaalia ihmisen plasmaa.

Tarvittaessa toteutettava hoito

Tarvittavan tekijä VIII -annoksen laskeminen perustuu empiiriseen havaintoon, jonka mukaan 1 IU tekijä VIII:aa painokiloa kohden lisää plasman tekijä VIII:n aktiivisuutta 2 IU:lla/dl. Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

Tarvittava kansainvälinen yksikkömäärä (IU) = kehonpaino (kg) x tekijä VIII:n pitoisuuden haluttu lisäys (%) x 0,5

Annettavalla annoksella ja antotiheydellä on aina pyrittävä yksilölliseen kliiniseen tehokkuuteen.

Jos potilaalla on jokin seuraavista verenvuototapahtumista, FVIII-aktiivisuus ei saa laskea taulukossa mainitun pitoisuuden alapuolelle (% normaalista tai IU/dl) vastaavan hoitojakson aikana.

Taulukkoa 1 voidaan käyttää annostusohjeena verenvuotojen ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä:

Taulukko 1: Annostusohje verenvuototapahtumia ja leikkauksia varten

Verenvuodon laajuus / kirurgisen toimenpiteen tyyppi	Tekijä VIII:n tarvittava pitoisuus (% tai IU/dl)	Annosten antotiheys (tunteina) / hoidon kesto (päivinä)
Verenvuoto Alkava hemartroosi, lihasverenvuoto tai suun verenvuoto	20 – 40	Injektio toistetaan 12–24 tunnin välein vähintään 1 päivän ajan, kunnes kipuna ilmenevä vuotoepisodi on mennyt ohi tai paraneminen on tapahtunut.
Laajempi hemartroosi, lihasverenvuoto tai hematooma	30 – 60	Injektio toistetaan 12–24 tunnin välein 3–4 tai useamman päivän ajan, kunnes kipu lakkaa ja akuutti toimintakyvyn vajaus korjautuu.
Hengenvaaralliset verenvuodot	60 – 100	Injektio toistetaan 8–24 tunnin välein, kunnes vaara on ohi.
Leikkaus <i>Pieni</i> Hampaanpoisto mukaan lukien.	30 – 60	Injektio toistetaan 24 tunnin välein vähintään 1 päivän ajan, kunnes paraneminen on tapahtunut.
<i>Suuri</i>	80 – 100 (leikkausta ennen ja sen jälkeen)	Injektio toistetaan 8–24 tunnin välein, kunnes haava on parantunut riittävästi. Hoitoa jatketaan sen jälkeen vielä vähintään 7 vuorokauden ajan, jotta tekijä VIII -aktiivisuus pysyy 30–60 %:n (IU/dl) tasolla.

Estohoito

Pitkäaikaisessa estohoidossa suositeltu annos on 40–50 IU ADYNOVI-valmistetta painokiloa kohden kaksi kertaa viikossa, 3–4 päivän välein annettuna. Annosten ja antovälien säätämistä voidaan harkita saavutettujen tekijä VIII -pitoisuuksien ja potilaskohtaisen vuototaipumuksen perusteella (ks. kohdat 5.1, 5.2).

Pediatriset potilaat

Tarvittaessa toteutettavan hoidon annostus pediatrisille potilaille (12–18-vuotiaille) on sama kuin aikuispotilaiden annostus. 12–17-vuotiaiden potilaiden estohoito ei eroa aikuispotilaiden estohoidosta. Saatavissa oleva tieto ADYNOVI-valmisteen käytöstä alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2. Annosten ja antovälien säätämistä voidaan harkita saavutettujen tekijä VIII -pitoisuuksien ja potilaskohtaisen vuototaipumuksen perusteella (ks. kohdat 5,1 5.2).

Antotapa

ADYNOVI-valmiste annetaan laskimoon.

Antonopeus on määritettävä potilaan sietotaso huomioiden, ja se voi olla enintään 10 ml/min.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, oktokogi alfa -isäntämolekyylille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tunnettu hiiri- tai hamsteriproteiinin aiheuttama allerginen reaktio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys

ADYNOVI-hoidon yhteydessä on raportoitu allergisia yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksia. Lääkevalmiste sisältää jäämiä hiiri- ja hamsteriproteiineista. Jos potilaalla ilmenee yliherkkyysoireita, häntä on kehoitettava keskeyttämään lääkkeen käyttö välittömästi ja ottamaan yhteyttä lääkäriin. Potilaille on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista merkeistä, kuten nokkosihottumasta, yleistyneestä urtikariasta, puristavasta tunteesta rinnassa, vinkuvasta hengityksestä, alentuneesta verenpaineesta ja anafylaksiasta.

Sokin saanutta potilasta on hoidettava yleisten sokinhoito-ohjeiden mukaisesti.

Estäjät

Tekijä VIII:aa neutraloivien vasta aineiden (inhibiittoreiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A -potilaiden hoidossa. Inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka estävät tekijä VIII -hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda-yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa. Määrityksessä käytetään modifioitua menetelmää. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 50 ensimmäisen altistuspäivän aikana, ja jatkuu koko loppuelämän ajan, mutta inhibiittorien muodostuminen on melko harvinaista.

Inhibiittorien muodostumisen kliininen merkitys riippuu inhibiittorititteristä. Riittämättömän kliinisen vasteen riski on pienempi, jos potilaan titteri on alhainen verrattuna tilanteeseen, jossa potilaalla on korkean titterin inhibiittoreita.

Hyytymistekijä VIII -valmisteilla hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriotestein. Jos odotettua tekijä VIII:n aktiivisuuden plasmapitoisuutta ei saavuteta tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on potilaalta testattava tekijä VIII:n inhibiittorin esiintyminen. Jos potilaalla on korkea inhibiittoripitoisuus, tekijä VIII -hoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeutisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta hyytymistekijä VIII:lle inhibiittoreita kehittäneiden hemofiliapotilaiden hoitamisesta.

Immuunitoleranssin induktio (ITI)

ADYNOVI-valmisteiden käytöstä immuunitoleranssin induktioon ei ole kliinistä tietoa.

Sydän- ja verisuonitapahtumat

Jos potilaalla on sydämeen ja verisuoniin liittyviä riskitekijöitä, korvaushoito tekijä VIII:lla voi lisätä sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä.

Katetriin liittyvät komplikaatiot hoidon aikana

Jos keskuslaskimokatetria (CVAD) tarvitaan, siihen liittyvien komplikaatioiden, kuten paikallisten infektioiden, bakteremian ja katetrointikohdan tromboosin riski on arvioitava.

Apuaineisiin liittyvät huomioon otettavat asiat

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 12,42 mg natriumia per injektio-pullo, mikä on 0,62 % WHO:n suosittelemasta aikuisen päivittäisestä natriumin saantisuosituksesta, joka on 2 g. Ruumiinpainosta ja annostuksesta riippuen potilaalle voidaan antaa enemmän kuin yksi injektio-pullo. Tämä täytyy ottaa huomioon, jos natriumin määrää potilaan ruokavaliossa säännöstellään.

Valmisteen nimen ja eränumeron kirjaaminen aina ADYNOVI-valmistetta potilaalle annettaessa on erittäin suositeltavaa, jotta potilas ja lääkevalmisteen erä pystytään yhdistämään toisiinsa.

Pediatriset potilaat

Luetellut varoitukset ja varotoimet pätevät sekä aikuisiin että lapsiin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ihmisen hyytymistekijä VIII (rDNA) -valmisteilla ei ole raportoitu olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tekijä VIII:sta ei ole tehty lisääntymistutkimuksia eläimillä. Kokemusta tekijä VIII:n käytöstä raskauden ja imetyksen aikana ei ole, koska hemofilia A -tapaukset ovat naisilla harvinaisia. Tämän vuoksi tekijä VIII:aa saa käyttää raskauden tai imetyksen aikana vain silloin, jos käyttö on selvästi aiheellista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ADYNOVI-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yliherkkyys- tai allergiareaktioita (joita ovat esimerkiksi angioödeema, pistoskohdan poltto ja kirvely, vilunväreet, punoitus, levinnyt urtikaria, päänsärky, nokkosihottuma, alhainen verenpaine, uneliaisuus, pahoinvointi, levottomuus, takykardia, puristava tunne rinnassa, pistely, oksentelu, vinkuva hengitys) on havaittu harvoin, ja ne voivat joissakin tapauksissa edetä vaikeaksi anafylaksiaksi (mukaan lukien sokki).

Neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) voi kehittyä hemofilia A -potilaille, jotka saavat tekijä VIII -hoitoa, kuten ADYNOVI-hoitoa. Mikäli tällaisia inhibiittoreita ilmaantuu, se näkyy riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen (ks. kohta 5.1).

Haittavaikutustaulukko

ADYNOVI-valmisteen turvallisuus arvioitiin 365 aiemmin hoidetun potilaan perusteella. Nämä potilaat sairastivat vaikeaa hemofilia A:ta (tekijä VIII alle 1 % normaalista) ja saivat vähintään yhden annoksen ADYNOVI-valmistetta 6 valmistuneessa prospektiivisessä avoimessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa ja 1 meneillään olevassa kliinisessä tutkimuksessa.

Alla esitetty taulukko noudattaa MedDRA-järjestelmän elinjärjestelmäluokitusta (elinjärjestelmiä ja suositettavia termejä).

Yleisyys on arvioitu seuraavan tavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: ADYNOVI-valmisteen raportoidut haittavaikutukset

MedDRAn elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutukset	Esiintyvyys
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n esto	Melko harvinainen (PTP)*
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Melko harvinainen
	Anafylaktinen reaktio**	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Huimaus	Yleinen
Silmät	Silmän hyperemia	Melko harvinainen
Verisuonisto	Punoitus	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Yleinen
	Kutiava ihottuma	Melko harvinainen
	Urtikaria	Yleinen
Tutkimukset	Eosinofiilimäärän nousu	Melko harvinainen
Vamma, myrkytys ja toimenpiteestä johtuvat komplikaatiot	Infuusioon liittyvä reaktio	Melko harvinainen
<p>* Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat. Esitetyt yleisyydet on laskettu käyttämällä kaikkia valmisteeseen liittyviä ja muita haittavaikutuksia. ** Haittavaikutus havaittu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä valvonnassa.</p>		

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Yliherkkyys

Havaittu yliherkkyystapahtuma oli lievä, tilapäinen, ei-vakava ihottuma, joka ilmeni yhdellä 2-vuotiaalla potilaalla, jolle oli kehittynyt ihottuma ensimmäisellä ADYNOVI-valmisteen käyttökerralla kahdesta hoitokerrasta.

Pediatriset potilaat

Lasten haittavaikutusten esiintyvyys, tyyppi ja vaikeusaste ovat odotettavasti samoja kuin aikuisilla. ADYNOVI-valmisteen turvallisuus arvioitiin 38:lta <6-vuotiaalta tutkittavalta, joille oli kertynyt yhteensä 2 880 altistuspäivää (ED), ja 34:ltä 6–11-vuotiaalta tutkittavalta, joille oli kertynyt yhteensä 2 975 altistuspäivää. Keski-ikä (SD) oli ensimmäisessä tutkimuksessa 3,3 (1,55) ja toisessa tutkimuksessa 8,1 (1,92) vuotta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa lääkevalmisteiden myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostusoireista ADYNOVI-valmisteen tai rekombinantin hyytymistekijä VIII:n yhteydessä ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit, veren hyytymistekijä VIII, ATC-koodi: B02BD02.

Tekijä VIII:n ja von Willebrand -tekijän muodostama kompleksi koostuu kahdesta molekyylisestä (tekijä VIII:sta ja von Willebrand -tekijästä), joiden fysiologiset tehtävät ovat erilaiset. Kun tekijä VIII infusoidaan hemofiliaa sairastavaan potilaaseen, se sitoutuu von Willebrand -tekijään potilaan verenkierrossa. Aktivoitu tekijä VIII toimii aktiivisen tekijä IX:n kofaktorina, ja ne kiihdyttävät yhdessä tekijä X:n muuttumista aktiiviseksi tekijä X:ksi. Aktivoitu tekijä X muuntaa protrombiinin trombiiniksi. Trombiini muuntuu sitten fibrinogeeniksi, jonka ansiosta veri voi hyytyä. Hemofilia A on sukupuoleen yhteydessä oleva perinnöllinen verenhyytymishäiriö, joka johtuu tekijä VIII:n alentuneesta tasosta ja johtaa runsaaseen verenvuotoon niveliin, lihaksiin tai sisäelimiin, joko spontaanisti tai onnettomuudessa tai leikkauksessa saadun vamman seurauksena. Korvaushoidolla lisätään tekijä VIII:n pitoisuuksia plasmassa, jolloin tekijän puutos korjaantuu tilapäisesti ja vuototaipumus korjaantuu.

Rurioktokogi alfa pegoli on pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII, jolla on pidentynyt puoliintumisaika. Rurioktokogi alfa pegoli on oktokogi alfan kovalenttinen konjugaatti, joka koostuu 2 332 aminohaposta ja joka on valmistettu polyetyleeniglykolireagenssin (PEG) (molekyylipaino 20 kDa) avulla. Rurioktokogi alfa pegolin terapeuttinen aktiivisuus on johdettu oktokogi alfasta, joka valmistetaan rekombinantilla DNA-tekniikalla kiinankääpiöhamsterin munasarjan solulinjasta. Oktokogi alfa konjugoidaan sitten kovalenttisesti PEG-reagenssilla. PEG-osa konjugoidaan oktokogi alfaan plasman puoliintumisaikan pidentämiseksi.

Kliininen teho ja turvallisuus

ADYNOVI-valmisteen turvallisuus, tehokkuus ja farmakokinetiikka arvioitiin keskeisessä avoimessa, prospektiivisessä, kliinisessä monikeskustutkimuksessa, jossa kaksi kertaa viikossa annettavan estohoidon tehokkuutta verrattiin tarvittaessa toteutettavaan hoitoon ja jossa määritettiin hemostaattinen tehokkuus verenvuototapahtumien hoidossa. Yhteensä 137 miespuolista (12–65-vuotiaista) aiemmin hoidettua potilasta, joilla oli vaikea hemofilia A, sai vähintään yhden ADYNOVI-infusion. Kaksikymmentäviisi näistä 137 tutkittavasta oli nuoria (12–17-vuotiaita).

Immunogeenisuus

Yhdelläkään tutkimushenkilöstä, jotka osallistuivat yhteen saaneeseen kuudesta valmistuneesta, aiemmin hoitoa saaneilla potilailla tehdystä kliinisestä tutkimuksesta, ei kehittynyt hyytymistekijä VIII:n (FVIII) persistenttejä neutraloivia (estäviä) vasta-aineita tasolla $\geq 0,6$ BU/ml (Nijmegenin muunnetun Bethesda-määrityksen mukaan). Yhdellä potilaalla kehittyi ohimenevä FVIII:n estäjä, joka oli positiivisuuden alarajalla (0,6 BU) yksilöllisen estolääkityksen aikana, kun FVIII:n tavoitetasona oli 8–12 %.

Käynnissä olevasta tutkimuksesta aiemmin hoitamattomilla, vaikeaa hemofilia A:ta sairastavilla potilailla (< 6 vuotta) on saatu alustavat raportit 9 tapauksesta, joissa potilaalle on kehittynyt ADYNOVI-hoidosta johtuvia FVIII-estäjiä.

Estohoito

Tutkittavat saivat joko estohoitoa (n = 120) ADYNOVI-valmisteella annoksella 40–50 IU/kg kaksi kertaa viikossa tai tarvittaessa toteutettavaa hoitoa (n = 17) ADYNOVI-valmisteella annoksella 10–60 IU/kg 6 kuukauden ajan. Mediaaniannosväli oli 3,6 päivää ja keskimääräinen annos (SD) oli 48,7 (4,4) IU/kg. Satakahdeksantoista tutkittavaa (98 %) 120:stä estohoitoa saaneesta tutkittavasta jatkoi suositeltua aloitushoitoa ilman annosmuutosta, ja 2 tutkittavan annos nostettiin tasolle 60 IU/kg estohoidon aikana kohdeniveliin verenvuodon vuoksi.

Per-protocol-populaatiossa (eli populaatiossa, joka sai tutkimussuunnitelmassa määritettyjen annosvaatimusten mukaiset annokset) yhteensä 101 tutkittavaa sai estohoitoryhmässä hoitoa kaksi kertaa viikossa ja 17:ää tutkittavaa hoidettiin tarvittaessa toteutettavan hoidon ryhmässä tapahtumien mukaisesti. Mediaaninen vuosittainen verenvuotomäärä (annualised bleed rate, ABR) oli tarvittaessa annettavan hoidon ryhmässä 41,5 ja kaksi kertaa viikossa estohoitoa saaneiden ryhmässä 1,9. Mediaaninen nivelten ABR (Q1; Q3) oli tarvittaessa toteutettavan hoidon ryhmässä 38,1 (24,5; 44,6) verrattuna estohoitoryhmän määrään 0,0 (0,0; 2,0). Mediaaninen spontaani ABR oli 21,6 (11,2; 33,2) tarvittaessa annettavan hoidon ryhmässä verrattuna estohoitoryhmän määrään 0,0 (0,0; 2,2). Täysanalysoidun populaation tulokset olivat samanlaiset kuin per-protocol-populaatiossa. Huomattavaa on, että ABR ei ole vertailukelpoinen eri tekijäpitoisuuksien ja eri kliinisten tutkimusten välillä.

Neljälläkymmenellä tutkittavalla 101:stä (40 %) ei ilmennyt verenvuototapahtumia, 58 tutkittavalla 101:stä (57 %) ei ilmennyt nivelverenvuototapahtumia, ja 58 tutkittavalla 101:stä (57%) ei ilmennyt spontaaneja verenvuototapahtumia estohoitoryhmässä. Kaikilla tutkittavilla, jotka kuuluivat tarvittaessa toteutettavan hoidon ryhmään, ilmeni verenvuototapahtuma, mukaan lukien nivelverenvuototapahtuma tai spontaani verenvuototapahtuma.

Verenvuototapahtumien hoito

Per-protocol-populaatiossa ADYNOVI-valmisteella hoidettiin yhteensä 518 verenvuototapahtumaa. Näistä 361 verenvuototapahtumaa (n = 17 tutkittavaa) ilmeni tarvittaessa toteutettavan hoidon ryhmässä ja 157 tapahtumaa (n = 61 tutkittavaa) estohoitoryhmässä. Infuusiokohtainen mediaaniannos kaikkien verenvuototapahtumien hoidossa per-protocol-populaatiossa oli 32,0 IU/kg (kvartiiliväli [IQR]: 21,5). Yhteensä 95,9 % verenvuototapahtumista saatiin hallintaan 1–2 infuusiolla, ja 85,5 % saatiin hallintaan vain 1 infuusiolla. 518 verenvuototapahtumasta 96,1 %:ssa ADYNOVI-hoidon vaste arvioitiin erinomaiseksi (täydellinen kivun helpotus ja verenvuodon objektiivisten merkkien lakkaaminen yhden infuusion jälkeen) tai hyväksi (selvä kivun helpotus ja/tai verenvuodon merkkien paraneminen yhden infuusion jälkeen).

<12-vuotiaat pediatriiset potilaat

Pediatriisessa tutkimuksessa yhteensä 66 vaikeaa hemofilia A:ta sairastavaa, aiemmin hoidettua potilasta sai annoksen (32 alle 6-vuotiasta ja 34 6–11-vuotiasta tutkittavaa). Estohoito oli 40–60 IU/kg ADYNOVI-valmistetta kaksi kertaa viikossa. Mediaaniannos (SD) oli 54,3 (6,3) IU/kg, ja infuusioiden mediaaniantotiheys viikossa oli 1,87. 65 per-protocol-populaatioon kuuluvan tutkittavan mediaaninen ABR oli 2,0 (IQR: 3,9), ja sekä spontaanien että nivelverenvuototapahtumien mediaaninen ABR oli 0 (IQR: 1,9). Kahdellakymmenelläneljällä tutkittavalla 65:stä (37 %) ei ilmennyt verenvuototapahtumia, 47 tutkittavalla 65:stä (72 %) ei ilmennyt nivelverenvuototapahtumia, ja 43 tutkittavalla 65:stä (66 %) ei ilmennyt spontaaneja verenvuototapahtumia estohoidossa.

Pediatriisen tutkimuksen aikana havaituista 70 verenvuototapahtumasta 82,9 % saatiin hallintaan 1 infuusiolla ja 91,4 % saatiin hallintaan 1 tai 2 infuusiolla. 63 verenvuototapauksessa 70:stä (90,0 %) verenvuodon hallinta arvioitiin erinomaiseksi (täydellinen kivun helpotus ja verenvuodon

objektiivisten merkkien lakkaaminen yhden infuusion jälkeen) tai hyväksi (selvä kivun helpotus ja/tai verenvuodon merkkien paraneminen yhden infuusion jälkeen).

Perioperatiivinen hoito (kirurginen estohoito)

Kirurgisessa tutkimuksessa 21 eri tutkittavalle tehtiin yhteensä 21 suurta leikkaustoimenpidettä ja 5 pientä lisäleikkausta, ja ne kaikki arvioitiin. Suurissa leikkauksissa preoperatiivinen latausannos oli 36–109 IU/kg (mediaani: 63 IU/kg) ja postoperatiivinen kokonaisannos oli 186–1320 IU/kg (mediaani: 490 IU/kg). Suurissa leikkauksissa mediaaninen kokonaisannos oli 553 IU/kg (alue: 248–1 394 IU/kg), ja pienissä leikkauksissa mediaaninen kokonaisannos oli 106 IU/kg (alue: 76–1 32 IU/kg).

Kaikissa 26 (21 suuressa, 5 pienessä) toimenpiteessä perioperatiivinen hemostaattinen tehokkuus arvioitiin erinomaiseksi (verta menetettiin enintään saman verran kuin on odotettavissa ei-hemofiilille potilaalle tehdyssä samantyyppisessä toimenpiteessä, ja verensiirroissa tarvittiin veren komponentteja enintään saman verran kuin on odotettavissa ei-hemofiilisen populaation verensiirroissa). Havaittu mediaaninen (IQR) leikkauksen aikana menetetty verimäärä (n = 14) oli 10,0 (20,0) ml verrattuna suurten ortopedisten leikkausten ennustettuun keskimääräiseen menetettyyn verimäärään (n = 14) 150,0 (140,0) ml.

Euroopan lääkevirasto on luopunut vaatimuksesta toimittaa tulokset tutkimuksista koskien ADYNOVI-valmistetta yhdessä tai useammassa lapsipotilaiden osajoukossa synnynnäisen tekijä VIII:n puutoksen hoidossa. Ks. kohta 4.2 pediatria käyttöö koskevien tietojen osalta.

Pitkäkestoinen estohoito pediatriisilla ja aikuisilla potilailla

ADYNOVI-valmisteen pitkän aikavälin turvallisuutta ja tehokkuutta verenvuotokohtausten estolääkityksenä ja hoitona arvioitiin 216 pediatriisella ja aikuisella aiemmin hoitoa saaneella, vaikeaa hemofilia A:ta sairastavalla potilaalla, jotka olivat aiemmin osallistuneet muihin ADYNOVI-tutkimuksiin tai jotka eivät olleet saaneet aiemmin ADYNOVI-hoitoa. Hoitoryhmän potilaat saivat kaksi kertaa viikossa kiinteän annoksen 40–50 IU/kg, jos potilaan ikä oli ≥ 12 vuotta, tai 40–60 IU/kg, jos potilaan ikä oli < 12 vuotta. Annosta säädettiin enimmillään 80 IU/kg:n annokseen kaksi kertaa viikossa, jos tämä oli tarpeen FVIII-minimipitoisuuden pitämiseksi tasolla > 1 %. Tutkimushenkilöt, jotka valitsivat yksilöllisen (farmakokineettisesti mukautetun) estohoidon, saivat enimmillään 80 IU/kg:n infuusion annoksen vähintään kaksi kertaa viikossa FVIII-minimipitoisuuden pitämiseksi tasolla ≥ 3 %. ABR-tapahtumat estohoito-ohjelman, verenvuotokohdan ja etiologian mukaan on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3: Vuotuinen verenvuototapahtumien määrä (annualized bleeding rate, ABR) estohoidon mukaan (ITT-potilasjoukko)

Verenvuotokohtien etiologia	Kaksi kertaa viikossa (N=186)	5 päivän välein (N=56)	7 päivän välein (N=15)	Farmakokineettisesti mukautettu ^a (N=25)
	Keskiarvo [Piste-ennuste 95 %:n luottamusvälillä]			
Yleinen	2,2 [1,85–2,69]	2,1 [1,54–2,86]	2,7 [1,44–5,20]	2,6 [1,70–4,08]
Nivel	1,2 [0,96–1,58]	1,1 [0,81–1,55]	2,0 [0,90–4,62]	1,4 [0,91–2,17]
Spontaani	1,2 [0,92–1,56]	1,3 [0,87–2,01]	1,8 [0,78–4,06]	1,0 [0,54–1,71]

Piste-ennusteet ja 95 %:n luottamusvälit saatu yleistetystä lineaarisesta mallista, jossa negatiivinen binomijakauma sovitettiin logaritmiseen linkkifunktioon.
Potilaat, jotka saivat useiden hoito-ohjelmien mukaisia annoksia, on sisällytetty useiden hoito-ohjelmien yhteenvetoihin.
Sisältää kaikki tutkimuksessa mukana olleet tutkittavat (Kaksi kertaa viikossa annettavassa annostuksessa ja farmakokineettisesti mukautetussa annostuksessa mukana aikuiset ja pediatriiset potilaat (< 18 vuotta). 5 päivän ja 7 päivän välein annettavissa annostuksissa ei ollut mukana yhtään tutkittavaa iältään < 12 vuotta).
ITT= hoitoaitepopulaatio; N = analyysiin sisällytettyjen tutkimushenkilöiden lukumäärä
^a FVIII-tavoiteaktiivisuuden minimitaso ≥ 3 % normaalista

Huomattavaa on, että ABR ei ole vertailukelpoinen eri tekijäpitoisuuksien ja eri kliinisten tutkimusten välillä.

Pitkän aikavälin hemostaattinen tehokkuus arvioitiin 910:ssä ADYNOVI-valmisteella hoidetussa verenvuotokohtauksessa, ja tulos oli erinomainen tai hyvä 88,5 %:ssa verenvuotokohtauksista. Kaikissa ikäryhmissä ja sekä kiinteäannoksissa että farmakokineettisesti mukautetussa annosohjelmassa > 85 % verenvuotohoidoista arvioitiin erinomaisiksi tai hyväiksi. Suurin osa verenvuotokohtauksista hoidettiin yhdellä (74,0 %) tai kahdella (15,4 %) infuusiolla.

Yksilöllistä estohoitoa koskeva kliininen PROPEL-tutkimus nuorilla ja aikuisilla potilailla

ADYNOVI-valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta arvioitiin prospektiivisessa, satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa 121:llä (satunnaistettuja 115) nuorella (ikä 12–18 vuotta) ja aikuisella aiemmin hoitoa saaneella potilaalla, joilla oli vaikea hemofilia A ja jossa hoitojakson kesto oli 12 kuukautta. Tutkimuksessa verrattiin kahta farmakokineettisesti ohjattua ADYNOVI-estohoito-ohjelmaa, joissa hyytymistekijä VIII:n tavoiteminimitaso oli 1–3 %, kun potilaat saivat annoksen kaksi kertaa viikossa (N=57), tai 8–12 %, kun potilaat saivat annoksen joka toinen päivä (N=58). Vertailu tehtiin arvioimalla niiden potilaiden osuus, joilla ABR-kokonaismäärä oli 0 toisen 6 kuukauden tutkimusjakson aikana.

Keskimääräiset estolääkitysannokset 1–3 %:n ja 8–12 %:n minimitason ryhmissä olivat 3 866,1 IU/kg vuodessa [keskimääräinen (keskihajonta) infuusiomäärä/viikko = 2,3 (0,58)] ja 7 532,8 IU/kg vuodessa [keskimääräinen (keskihajonta) infuusiomäärä/viikko = 3,6 (1,18)]. Kun annosta oli säädetty ensimmäisen 6 kuukauden estohoitojakson aikana, mediaaniminimitasot toisella 6 kuukauden jaksolla (yksivaiheisen hyytymismäärityksen perusteella ja laskettuna suunnitellun infuusiovälin loppuun) olivat 1–3%:n minimitason ryhmässä 2,10 IU/dl – 3,00 IU/dl ja 8–12 %:n minimitason ryhmässä 10,70 IU/dl – 11,70 IU/dl. Tämä osoitti, että annostus kahdessa estohoito-ohjelmassa oli yleisesti ottaen riittävä haluttujen FVIII-minimitasojen saavuttamiseksi ja ylläpitämiseksi.

Tutkimuksen ensisijaista päätetapahtumaa, eli potilaiden osuutta, joilla ABR kokonaismäärä oli 0 toisen 6 kuukauden tutkimusjakson aikana; ei saavutettu ITT-potilasjoukossa (p=0,0545), mutta saavutettiin protokollan mukaisessa potilasjoukossa (p=0,0154). Niiden satunnaistettujen tutkimushenkilöiden osuudet, joilla ABR-kokonaismäärä, spontaanien ABR-tapahtumien määrä ja spontaanien vuotuisten nivelvuototapahtumien (annualized joint bleeding rate, AJBR) määrä oli 0 toisella 6 kuukauden tutkimusjaksolla, on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: Vuotuinen verenvuototapahtumien määrä (annualized bleeding rate, ABR) = 0, toinen 6 kuukauden tutkimusjakso

	Niiden tutkimushenkilöiden osuus, joilla ei ollut verenvuotoja 6 kuukauteen [Piste-ennuste 95 %:n luottamusvälillä]	
	ITT-potilasjoukko	
	1–3 %:n minimitaso (N=57)	8–12 %:n minimitaso (N=58)
ABR-tapahtumien kokonaismäärä = 0	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
Spontaanien ABR-tapahtumien määrä = 0	0,596 [0,469–0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
Spontaanien AJBR-tapahtumien määrä = 0	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]
<i>ABR = vuotuinen verenvuototapahtumien määrä. AJBR = vuotuinen nivelvuototapahtumien määrä. Vuotuinen verenvuototapahtumien määrä määritellään jakamalla verenvuototapahtumien määrä havainnointijakson pituudella vuosina.</i>		
	Niiden tutkimushenkilöiden osuus, joilla ei ollut verenvuototapahtumia 6 kuukauteen [Piste-ennuste – 95 %:n luottamusväli]	
	Protokollan mukainen potilasjoukko	
	1–3 %:n minimitaso (N=52)	8–12 %:n minimitaso (N=43)
ABR-tapahtumien kokonaismäärä = 0	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]

	Niiden tutkimushenkilöiden osuus, joilla ei ollut verenvuotoja 6 kuukauteen [Piste-ennuste 95 %:n luottamusvälillä]	
	ITT-potilasjoukko	
	1–3 %:n minimitaso (N=57)	8–12 %:n minimitaso (N=58)
Spontaani ABR-tapahtumien määrä = 0	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
Spontaani AJBR-tapahtumien määrä = 0	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]
<i>ABR = vuotuinen verenvuototapahtumien määrä. AJBR = vuotuinen niveltuototapahtumien määrä. Protokollan mukainen potilasjoukko = kaikki tutkimushenkilöt, jotka suorittivat toisen 6 kuukauden estohoitojakson ilman merkittäviä tutkimustuloksiin vaikuttavia poikkeamia protokollasta. Vuotuinen verenvuototapahtumien määrä määritellään jakamalla verenvuototapahtumien määrä havainnointijakson pituudella vuosina.</i>		

Huomattavaa on, että ABR ei ole vertailukelpoinen eri tekijäpitoisuuksien ja eri kliinisten tutkimusten välillä.

ABR-kokonaismäärä, spontaanien ABR-tapahtumien määrä ja spontaanien vuotuisten niveltuototapahtumien (AJBR) määrä toisella 6 kuukauden tutkimusjaksolla on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5: Vuotuinen verenvuototapahtumien määrä (annualized bleeding rate, ABR) toisella 6 kuukauden tutkimusjaksolla

	(ITT-potilasjoukko)			
	1–3 %:n minimitaso (N=57)		8–12 %:n minimitaso (N=53)	
	Mediaani	Keskiarvo (keskihajonta)	Mediaani	Keskiarvo (keskihajonta)
ABR-tapahtumien kokonaismäärä	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
Spontaani ABR-tapahtumien määrä	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
Spontaani AJBR-tapahtumien määrä	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
<i>ABR = vuotuinen verenvuototapahtumien määrä. AJBR = vuotuinen niveltuototapahtumien määrä. Vuotuinen verenvuototapahtumien määrä määritellään jakamalla verenvuototapahtumien määrä havainnointijakson pituudella vuosina.</i>				
	Protokollan mukainen potilasjoukko			
	1–3 %:n minimitaso (N=52)		8–12 %:n minimitaso (N=43)	
	Mediaani	Keskiarvo (keskihajonta)	Mediaani	Keskiarvo (keskihajonta)
ABR-tapahtumien kokonaismäärä	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
Spontaani ABR-tapahtumien määrä	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
Spontaani AJBR-tapahtumien määrä	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
<i>ABR = vuotuinen verenvuototapahtumien määrä. AJBR = vuotuinen niveltuototapahtumien määrä. Protokollan mukainen potilasjoukko = kaikki tutkimushenkilöt, jotka suorittivat toisen 6 kuukauden estohoitojakson ilman merkittäviä tutkimustuloksiin vaikuttavia poikkeamia protokollasta. Vuotuinen verenvuototapahtumien määrä määritellään jakamalla verenvuototapahtumien määrä havainnointijakson pituudella vuosina.</i>				

ADYNOVI-valmisteella hoidettiin yhteensä 242 verenvuotokohtausta 66 tutkimushenkilöllä; näistä 155 verenvuotoa ilmeni 40 tutkimushenkilöllä 1–3 %:n minimitason ryhmässä ja 87 verenvuotoa 26 tutkimushenkilöllä 8–12 %:n minimitason ryhmässä. Suurin osa verenvuodoista (86,0 %, 208/242) hoidettiin 1 tai 2 infuusiolla, ja verenvuodon hoito arvioitiin verenvuototapahtuman päätyttyä erinomaiseksi tai hyväksi 84,7 %:ssa (205/242) tapahtumista.

5.2 Farmakokinetiikka

ADYNOVI-valmisteen farmakokinetiikkaa (FK) arvioitiin vaihtovuorotutkimuksessa oktokogi alfan valmisteen kanssa 26 tutkittavan (18 aikuisen ja 8 nuoren) osalta ja 22 tutkittavan (16 aikuisen ja 6 nuoren) osalta 6 kuukauden ADYNOVI-hoidon jälkeen. Plasman tekijä VIII:n aktiivisuus mitattiin yksivaiheisella hyytymistestillä ja kromogeenisellä testillä.

ADYNOVI-valmisteella on pidennetty, 1,4–1,5-kertainen puoliintumisaika rekombinanttiin ihmisen hyytymistekijä VIII:aan (oktokogi alfa) verrattuna nuorten ja aikuisten populaatioissa yksivaiheisen hyytymistestin ja kromogeenisen testin perusteella määritettynä. Myös AUC-arvon kasvua ja puhdistuman pienenemistä oktokogi alfa -isäntämolekyyliin verrattuna havaittiin. Asteittainen palautuminen oli vastaavaa molemmilla valmisteilla. Farmakokineettisten parametrien muutos oli samanlainen aikuisten ja nuorten populaatioissa ja yksivaiheisen hyytymistestin ja kromogeenisen substraattitestin välillä.

Pediatristen potilaiden farmakokinetiikka

39:ltä alle 18-vuotiaalta tutkittavalta lasketut farmakokineettiset parametrit (intent-to-treat-analyysi) ovat saatavilla 14 lapselta (2–5-vuotiaalta), 17 vanhemmalta lapselta (6–11-vuotiaalta) ja 8 nuorelta tutkittavalta (12–17-vuotiaalta). Puoliintumisaajan pidennys oli pediatrisessa populaatioissa 1,3–1,5-kertainen sekä yksivaiheista hyytymistestiä että kromogeenistä testiä käytettäessä. ADYNOVI-valmisteen keskimääräinen puhdistuma (kehonpainoon perustuva) oli suurempi ja keskimääräinen puoliintumisaika pienempi alle 12-vuotiailla lapsilla kuin aikuisilla.

Alle 12-vuotiaat lapset saattavat tarvita suuremman annoksen, ks. kohta 4.2.

Taulukko 6: Farmakokineettiset parametrit kromogeenistä hyytymistestiä käytettäessä (Aritmeettinen keskiarvo ± SD)

Farmakokineettiset parametrit	ADYNOVI Aikuiset (vähintään 18-vuotiaat) N = 18 Annos: 45 ± 5 IU/kg	ADYNOVI Nuoret (12–17-vuotiaat) N = 8 Annos: 45 ± 5 IU/kg	ADYNOVI Pediatriset potilaat (6–11-vuotiaat) N = 17 Annos: 50 ± 10 IU/kg	ADYNOVI Pediatriset potilaat (<6-vuotiaat) N = 14 Annos: 50 ± 10 IU/kg
Malli	Yksilöllinen FK ja täydellinen näytteenotto ^a		Populaation FK ja harva näytteenotto ^b	
Terminaalinen puoliintumisaika [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
Asteittainen palautuminen [(IU/dl)/(IU/kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	na ^c (2,19 ± 0,40)	na ^c (1,90 ± 0,27)
AUC _{0-Inf} [IU·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} [IU/dl]	145 ± 29	117 ± 28	na ^c (130 ± 24)	na ^c (117 ± 16)

Lyhenteet: C_{max}: suurin havaittu aktiivisuus, AUC = käyrän alle jäävä pinta-ala, MRT = keskimääräinen viipymäaika, CL = puhdistuma, V_{ss} = kehonpainon mukaan mukautettu jakautumistilavuus vakaassa tilassa.

^a Yksilöllinen FK ja 12 infuusionjälkeistä näytettä.

^b Populaatiofarmakokineettinen malli ja 3 infuusionjälkeistä näytettä satunnaistetun näytteenottoaikataulun perusteella

^c NA, ei sovellu, sillä asteittainen palautuminen ja lasten C_{max} määritettiin yksilöllisen FK:n perusteella. Asteittaisen palautumisen ja C_{max} :n tulokset, jotka määritettiin yksilöllisen FK:n mukaan, ovat suluissa.

^d Tutkittavan 122001 puhdistuma-arvoa 12,18 ml/(kg·h) ikäryhmässä 12–17-vuotiaat ei laskettu mukaan puhdistuma-analyysiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevassa, jaavanmakakeille (cynomolgus-apinoille) tehdyssä tutkimuksessa kahdella keskikokoisen annoksen (350 IU/kg) ryhmään kuuluvalla eläimellä ilmeni vakuolisaatiota munuaisissa. Vakuolisaatio ei parantunut kahden viikon jälkeen. Prekliinisessä tutkimuksessa havaitun munuaisten vakuolisaation merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Ei-kliiniset tiedot rajoittuvat 1 kuukauden altistukseen, eikä ADYNOVI-valmistetta ole tutkittu nuorille eläimille tehdyissä tutkimuksissa. Siksi ei ollut mahdollista määrittää PDG:n kudoksiin/eliimiin kertymisen mahdollisia riskejä, jotka koskevat ADYNOVI-valmisteen pitkäaikaista käyttöä pediatrien potilaiden hoitoon. ADYNOVI-valmistetta ei ole tutkittu geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta tai lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

Mannitoli (E421)
Trehaloosidihydraatti
Histidiini
Glutationi
Natriumkloridi
Kalsiumklorididihydraatti (E509)
Tris(hydroksimetyyli)aminometaani
Polysorbaatti 80 (E433)

Liuetin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

2 vuotta.

Ennen avaamista lääkevalmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C:ssa) enintään 3 kuukauden ajan. 3 kuukauden huoneenlämmössä säilyttämisen päättymisaika on kirjattava valmisteen pakkaukseen. Tämä päivämäärä ei saa milloinkaan olla myöhäisempi kuin alun perin ulkopakkauksessa mainittu päivämäärä. Tämän ajanjakson lopussa valmistetta ei saa laittaa takaisin jääkaappiin, vaan se on käytettävä tai hävitettävä.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 3 tuntia enintään 30 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä valmiste olisi käytettävä heti, ellei sekoitusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Älä säilytä kylmässä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).
Ei saa jäätyä.

ADYNOVI ja BAXJECT II Hi-Flow -laite: Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

ADYNOVI BAXJECT III -järjestelmässä: Pidä suljettu läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasinen injektiopullo, joka on suljettu klorobutyylimittapallalla ja joka sisältää 250 IU, 500 IU tai 1 000 IU kuiva-ainetta.

Tyyppin I lasinen injektiopullo, joka on suljettu klorobutyyl- tai bromobutyylimittapallalla ja joka sisältää 2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.

Tämä lääkevalmiste toimitetaan jommassakummassa seuraavista pakkaustyypeistä:

- ADYNOVI ja BAXJECT II Hi-Flow -laite: Yksi pakkaus sisältää kuiva-ainejektiopullon ja liuotinjektiopullon sekä laitteen käyttökuntoon saattamista varten (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI BAXJECT III -järjestelmässä: Yksi pakkaus sisältää käyttövalmiin BAXJECT III -järjestelmän suljetussa läpipainopakkauksessa, jossa on kuiva-ainejektiopullo ja liuotinjektiopullo, jotka on jo koottu yhteen käyttökuntoon saattamista varten.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

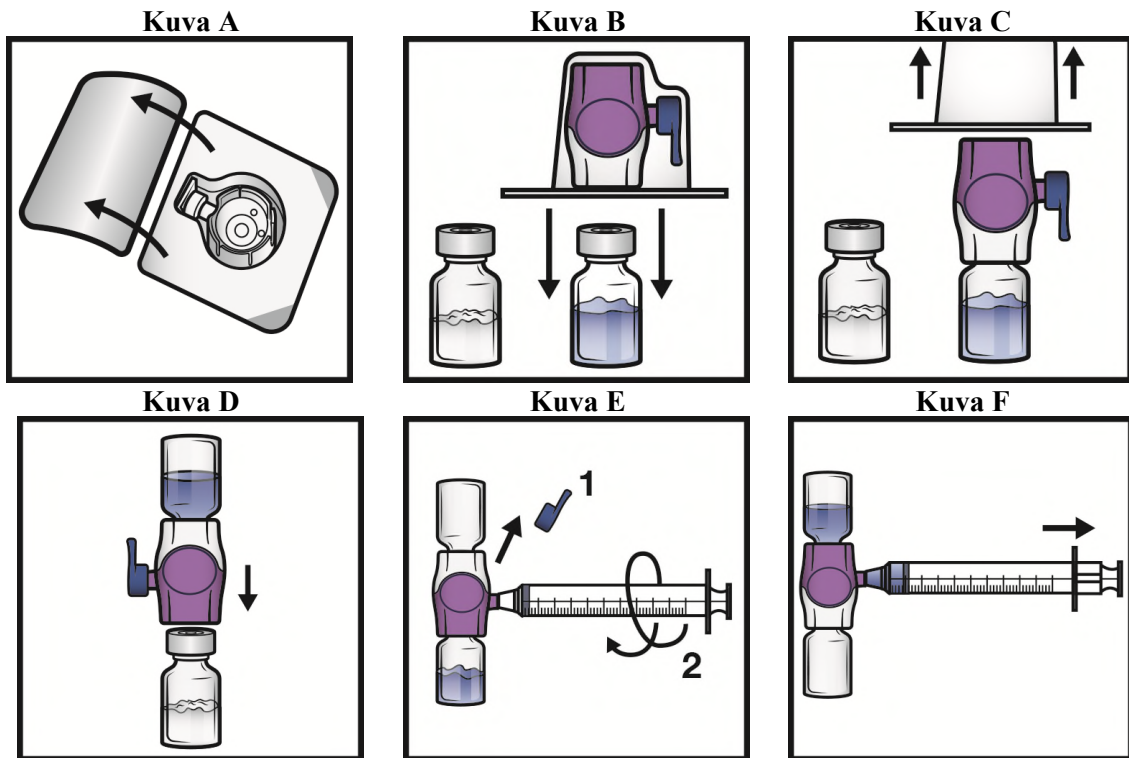
Käyttövalmiiksi saatettu lääkevalmiste on tarkistettava silmämääräisesti. Siinä ei saa näkyä ennen antamista hiukkasia tai väriä. Liuoksen tulee olla kirkasta tai lievästi opalisoivaa. Älä käytä sameita liuoksia tai liuoksia, joissa on saostumia.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen pH on 6,7–7,3. Osmolaliteetti on ≥ 380 mOsm/kg.

Valmistelu ja käyttökuntoon saattaminen BAXJECT II Hi-Flow -laitteen avulla:

Käytä käyttövalmiiksi saattamisessa vain pakkauksen mukana toimitettua liuotininjektiopulloa ja sekoituslaitetta.

1. Käytä käyttökuntoon saattamisen aikana antiseptistä (puhdasta ja vähäbakteerista) tekniikkaa ja tasaista työskentelypintaa.
2. Anna kuiva-aine- ja liuotininjektiopullojen lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C) ennen käyttöä.
3. Poista muovikorkit kuiva-aine- ja liuotininjektiopulloista.
4. Puhdista kumitulpat desinfiointipyyhkeellä ja anna kuivua ennen käyttöä.
5. Avaa BAXJECT II Hi-Flow -laitteen pakkaus vetämällä kansi pois ilman, että kosketat sisäpuolta (kuva A). Älä poista laitetta pakkauksesta.
6. Käännä pakkaus ylösalaisin. Työnnä läpinäkyvä muovipiikki kokonaan suoraan alas liuotininjektiopullon tulpan läpi (kuva B).
7. Tartu BAXJECT II Hi-Flow -pakkaukseen sen reunasta ja vedä pakkaus irti laitteesta (kuva C). Älä poista sinistä korkkia BAXJECT II Hi-Flow -laitteesta. Älä kosketa esillä olevaa purppuranpunaista muovipiikkiä.
8. Käännä järjestelmä ylösalaisin siten, että liuotininjektiopullo on yläpuolella. Työnnä purppuranpunainen muovipiikki nopeasti kokonaan suoraan alas kuiva-aineinjektiopullon tulpan läpi (kuva D). Tyhjiö vetää liuotimen kuiva-aineinjektiopulloon.
9. Pyöritä varovasti, kunnes kuiva-aine on liuennut kokonaan. Älä säilytä valmistetta jääkaapissa käyttökuntoon saattamisen jälkeen.



Antaminen

- Tarkista ennen antamista silmämääräisesti, ettei käyttökuntoon saatetussa liuoksessa näy hiukkasia tai värinmuutoksia.
 - Käyttökuntoon saatettu liuos näyttää kirkkaalta ja värittömältä.
 - Älä käytä sitä, jos siinä näkyy hiukkasia tai värinmuutoksia.
- Anna liuos mahdollisimman pian, mutta ei yli 3 tuntia käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Antamisen vaiheet

1. Poista sininen korkki BAXJECT II Hi-Flow -laitteesta (kuva E). **Älä vedä ilmaa ruiskuun.** Liitä ruisku BAXJECT II Hi-Flow -laitteeseen. Luer-lock-ruiskun käyttöä suositellaan.

2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (kuiva-aineinjektiopullo on nyt yläpuolella). Vedä käyttökuntoon saatettu liuos ruiskuun vetämällä mäntää taakse hitaasti (kuva F).
3. Irrota ruisku. Liitä sopiva neula ja injektio laskimoon. Jos potilaan on tarkoitus saada enemmän kuin yksi injektiopullo ADYNOVI-valmistetta, samaan ruiskuun voi vetää usean injektiopullon sisällön.
Kunkin ADYNOVI-injektiopullon sekoittamiseen liuottimen kanssa tarvitaan erillinen BAXJECT II Hi-Flow -laite.
4. Anna valmiste enintään 5 minuutin kuluessa (enimmäisinfuusionopeus on 10 ml/min).

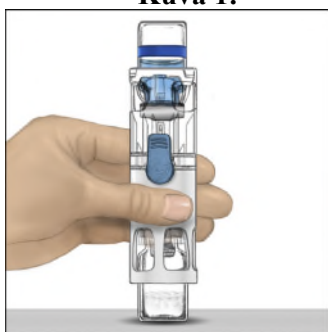
Valmisteen nimen ja eränumeron kirjaaminen aina ADYNOVI-valmistetta annettaessa on erittäin suositeltavaa. Kuiva-aineinjektiopullossa on repäisyetiketit.

Käyttökuntoon saattaminen BAXJECT III -järjestelmän avulla

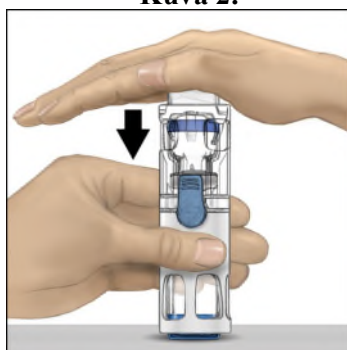
Ei saa käyttää, jos läpipainopakkauksen kansi ei ole tiiviisti kiinni.

1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu läpipainopakkaus (sisältää kuiva-aine- ja liuotininjektiopullot esikoottuina käyttökuntoon saattamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C).
2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
3. Avaa ADYNOVI-läpipainopakkaus poistamalla kansi. Poista BAXJECT III -järjestelmä läpipainopakkauksesta.
4. Aseta kuiva-aineinjektiopullo tasaiselle pinnalle niin, että liuotininjektiopullo on ylimpänä (kuva 1). Liuotininjektiopullossa on sininen raita. Älä poista sinistä korkkia, ennen kuin myöhemmässä vaiheessa niin neuvotaan.
5. Pitele kuiva-aineinjektiopulloa toisella kädellä BAXJECT III -järjestelmässä ja paina liuotininjektiopulloa tasaisesti alaspäin toisella kädellä, kunnes järjestelmä on painunut kokonaan kasaan ja liuotin virtaa kuiva-aineinjektiopulloon (kuva 2). Älä kallista järjestelmää, ennen kuin siirto on valmis.
6. Tarkista, että liuottimen siirto on valmis. Pyöritä varovasti, kunnes kaikki materiaali on liuennut (kuva 3). Varmista, että kuiva-aine on liuennut kokonaan. Muuten kaikki käyttökuntoon saatettu liuos ei kulkeudu laitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (tavallisesti alle minuutissa). Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuoksen pitäisi olla kirkasta ja väritöntä eikä siinä saa näkyä hiukkasia.

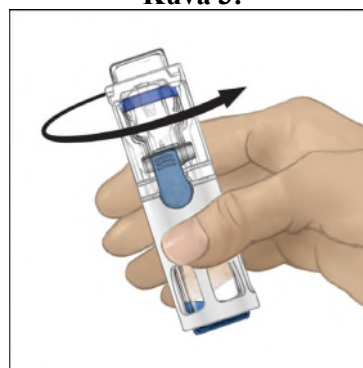
Kuva 1:

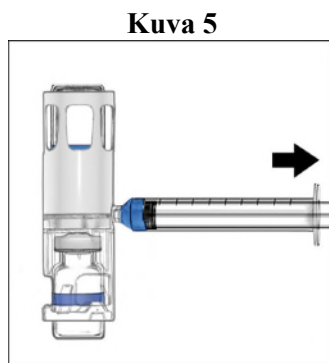
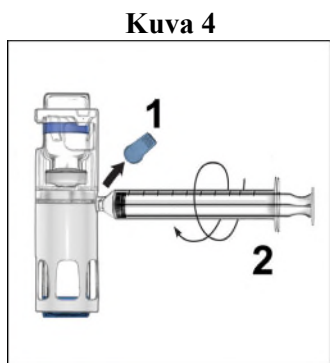


Kuva 2:



Kuva 3:





Antaminen

- Tarkista ennen antamista silmämääräisesti, ettei käyttökuntoon saatetussa liuoksessa näy hiukkasia tai värinmuutoksia.
 - Käyttökuntoon saatettu liuos näyttää kirkkaalta ja värittömältä.
 - Älä käytä sitä, jos siinä näkyy hiukkasia tai värinmuutoksia.
- Anna liuos mahdollisimman pian, mutta ei yli 3 tuntia käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Antamisen vaiheet

1. Poista sininen korkki BAXJECT III -laitteesta (kuva 4). **Älä vedä ilmaa ruiskuun.** Liitä ruisku BAXJECT III -laitteeseen. Luer-lock-ruiskun käyttöä suositellaan.
2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (kuiva-aineinjektiopullo on nyt yläpuolella). Vedä käyttökuntoon saatettu liuos ruiskuun vetämällä mäntää taakse hitaasti (kuva 5).
3. Irrota ruisku. Liitä sopiva neula ja injektoi laskimoon. Jos potilaan on tarkoitus saada enemmän kuin yksi injektiopullo ADYNOVI-valmistetta, samaan ruiskuun voi vetää usean injektiopullon sisällön.
4. Anna valmiste enintään 5 minuutin kuluessa (enimmäisinfuusionopeus on 10 ml/min).

Valmisteen nimen ja eränumeron kirjaaminen aina ADYNOVI-valmistetta annettaessa on erittäin suositeltavaa. Läpipainopakkauksessa on repäisyetiketit.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08. tammikuuta 2018

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09. marraskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla

<http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. BIOLOGIS(T)EN VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINE(ID)EN VALMISTAJA(T) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGIS(T)EN VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINE(ID)EN VALMISTAJA(T) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus (PASS): jotta voitaisiin tutkia mahdollisia vaikutuksia, joita PEG:n kertyminen aivokammion suonipunokseen ja muihin kudoksiin/eliiniin aiheuttaa, myyntiluvan haltijan tulisi toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus ja välittää sen tulokset sovitun tutkimussuunnitelman mukaisesti.	Q3/Q4 2030

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT II HI-FLOW -LAITE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 250 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 250 IU rurioktokogi alfa pegolia, 50 IU/ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, trehalosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani, polysorbaatti 80

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 injektiopullo, jossa 5 ml liuotinta, 1 BAXJECT II Hi-Flow -laite.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

3 kuukauden huoneenlämmössä säilytyksen päättymisaika:

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1247/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ADYNOVI 250

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT II HI-FLOW -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADYNOVI 250 IU / 5 ml injektiokuiva-aine, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

250 IU

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT II HI-FLOW -LAITE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 500 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 500 IU rurioktokogi alfa pegolia, 100 IU/ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, trehalosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani, polysorbaatti 80

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 injektiopullo, jossa 5 ml liuotinta, 1 BAXJECT II Hi-Flow -laite.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

3 kuukauden huoneenlämmössä säilytyksen päättymisaika:

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1247/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADYNOVI 500

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT II HI-FLOW -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADYNOVI 500 IU / 5 ml injektiokuiva-aine, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 IU

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT II HI-FLOW -LAITE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 1 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 1 000 IU rurioktokogi alfa pegolia, 200 IU/ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, trehaloosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani, polysorbaatti 80

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 injektiopullo, jossa 5 ml liuotinta, 1 BAXJECT II Hi-Flow -laite.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

3 kuukauden huoneenlämmössä säilytyksen päättymisaika:

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1247/011

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADYNOVI 1000

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT II HI-FLOW -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADYNOVI 1 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 000 IU

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT II HI-FLOW -LAITE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 2 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 2 000 IU rurioktokogi alfa pegolia, 400 IU/ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, trehalosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumkloridihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani, polysorbaatti 80

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 injektiopullo, jossa 5 ml liuotinta, 1 BAXJECT II Hi-Flow -laite.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

3 kuukauden huoneenlämmössä säilytyksen päättymisaika:

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1247/013

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADYNOVI 2000

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT II HI-FLOW -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADYNOVI 2 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 000 IU

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT II HI-FLOW -LAITE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 3 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 3 000 IU rurioktokogi alfa pegolia, 600 IU/ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, trehalosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani, polysorbaatti 80

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 injektiopullo, jossa 5 ml liuotinta, 1 BAXJECT II Hi-Flow -laite.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

3 kuukauden huoneenlämmössä säilytyksen päättymisaika:

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1247/015

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADYNOVI 3000

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT II HI-FLOW -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADYNOVI 3 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 000 IU

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTTIMEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT II HI-FLOW -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin ADYNOVI-valmistetta varten
Injektionesteisiin käytettävä vesi
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 250 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 250 IU rurioktokogi alfa pegolia, 50 IU/ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, trehaloosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani, polysorbaatti 80

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo ja 1 injektiopullo, jossa 5 ml liuotinta, esikoottuina BAXJECT III -järjestelmään.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

3 kuukauden huoneenlämmössä säilytyksen päättymisaika:

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1247/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADYNOVI 250

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 250 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
rurioktokogi alfa pegoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxalta Innovations GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Laskimoon käyttöön saattamisen jälkeen.
Käytä 3 tunnin sisällä käyttöön saattamisesta.
Älä käytä, jos pakkaus on avattu tai vahingoittunut.
Kuiva-aine- ja liuotininjektiopullot esikoottuina BAXJECT III -järjestelmään.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KOKOONPANON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 250

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxalta Innovations GmbH

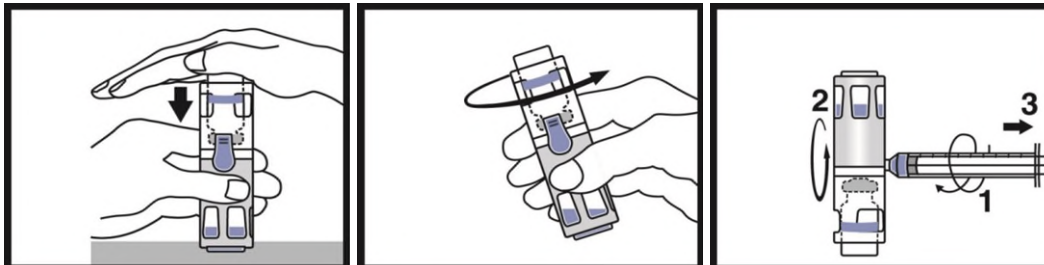
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADYNOVI 250

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 500 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 500 IU rurioktokogi alfa pegolia, 100 IU/ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, trehaloosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani, polysorbaatti 80

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo ja 1 injektiopullo, jossa 5 ml liuotinta, esikoottuina BAXJECT III -järjestelmään.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

3 kuukauden huoneenlämmössä säilytyksen päättymisaika:

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1247/008

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADYNOVI 500

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 500 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
rurioktokogi alfa pegoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxalta Innovations GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Laskimoon käyttökuuntoon saattamisen jälkeen.
Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuuntoon saattamisesta.
Älä käytä, jos pakkaus on avattu tai vahingoittunut.
Kuiva-aine- ja liuotininjektiopullot esikoottuina BAXJECT III -järjestelmään.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KOKOONPANON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 500

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxalta Innovations GmbH

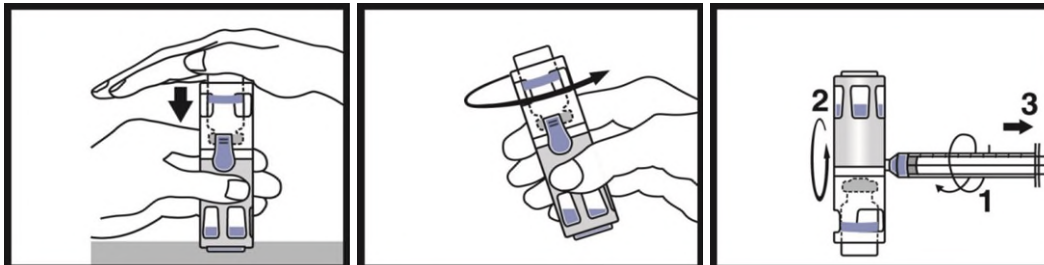
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADYNOVI 500

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 1 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 1 000 IU rurioktokogi alfa pegolia, 200 IU/ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, trehaloosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani, polysorbaatti 80

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo ja 1 injektiopullo, jossa 5 ml liuotinta, esikoottuina BAXJECT III -järjestelmään.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

3 kuukauden huoneenlämmössä säilytyksen päättymisaika:

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1247/012

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ADYNOVI 1000

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 1 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
rurioktokogi alfa pegoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxalta Innovations GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.
Älä käytä, jos pakkaus on avattu tai vahingoittunut.
Kuiva-aine- ja liuotininjektiopullot esikoottuina BAXJECT III -järjestelmään.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KOKOONPANON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 1 000

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxalta Innovations GmbH

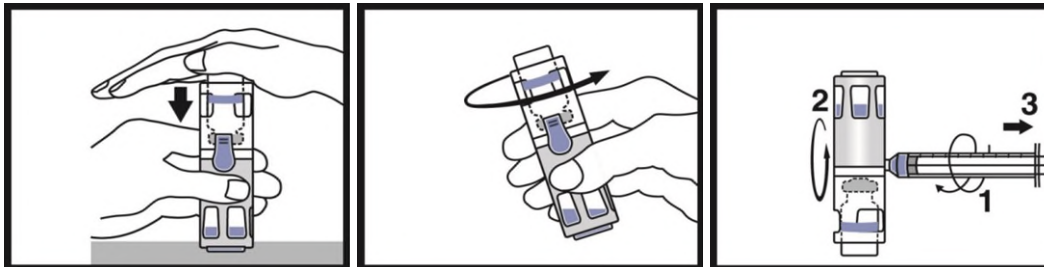
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADYNOVI 1 000

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 2 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 2 000 IU rurioktokogi alfa pegolia, 400 IU/ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, trehaloosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani, polysorbaatti 80

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo ja 1 injektiopullo, jossa 5 ml liuotinta, esikoottuina BAXJECT III -järjestelmään.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

3 kuukauden huoneenlämmössä säilytyksen päättymisaika:

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1247/014

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADYNOVI 2000

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 2 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
rurioktokogi alfa pegoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxalta Innovations GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Laskimoon käyttökuuntoon saattamisen jälkeen.
Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuuntoon saattamisesta.
Älä käytä, jos pakkaus on avattu tai vahingoittunut.
Kuiva-aine- ja liuotininjektiopullot esikoottuina BAXJECT III -järjestelmään.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KOKOONPANON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 2 000

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxalta Innovations GmbH

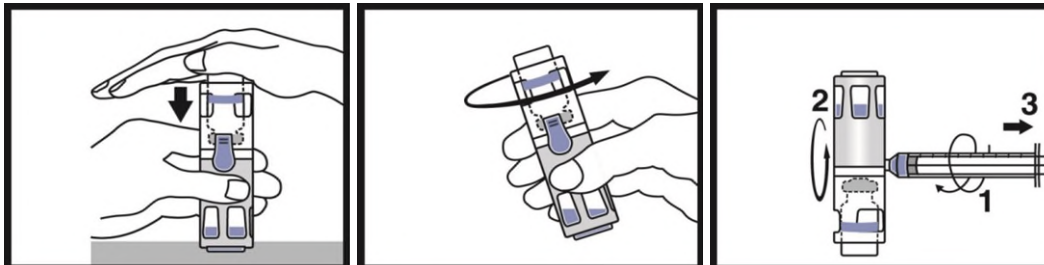
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADYNOVI 2 000

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 3 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 3 000 IU rurioktokogi alfa pegolia, 600 IU/ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, trehaloosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani, polysorbaatti 80

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo ja 1 injektiopullo, jossa 5 ml liuotinta, esikoottuina BAXJECT III -järjestelmään.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

3 kuukauden huoneenlämmössä säilytyksen päättymisaika:

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1247/016

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADYNOVI 3000

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 3 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxalta Innovations GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Laskimoon käyttökuuntoon saattamisen jälkeen.

Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuuntoon saattamisesta.

Älä käytä, jos pakkaus on avattu tai vahingoittunut.

Kuiva-aine- ja liuotininjektiopullot esikoottuina BAXJECT III -järjestelmään.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KOKOONPANON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 3 000

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxalta Innovations GmbH

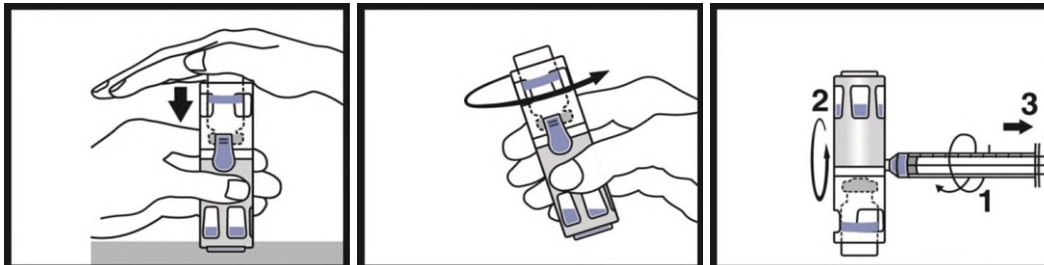
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADYNOVI 3 000

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTTIMEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin ADYNOVI-valmistetta varten
Injektionesteisiin käytettävä vesi
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT II HI-FLOW -LAITE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 250 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 250 IU rurioktokogi alfa pegolia, 125 IU/ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, trehalosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani, polysorbaatti 80

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 injektiopullo, jossa 2 ml liuotinta, 1 BAXJECT II Hi-Flow -laite.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

3 kuukauden huoneenlämmössä säilytyksen päättymisaika:

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1247/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADYNOVI 250

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT II HI-FLOW -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADYNOVI 250 IU / 2 ml injektiokuiva-aine, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

250 IU

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT II HI-FLOW -LAITE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 500 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 500 IU rurioktokogi alfa pegolia, 250 IU/ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, trehalosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani, polysorbaatti 80

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 injektiopullo, jossa 2 ml liuotinta, 1 BAXJECT II Hi-Flow -laite.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

3 kuukauden huoneenlämmössä säilytyksen päättymisaika:

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1247/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADYNOVI 500

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT II HI-FLOW -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADYNOVI 500 IU / 2 ml injektiokuiva-aine, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 IU

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT II HI-FLOW -LAITE)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 1 000 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 1 000 IU rurioktokogi alfa pegolia, 500 IU/ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, trehalosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani, polysorbaatti 80

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo, 1 injektiopullo, jossa 2 ml liuotinta, 1 BAXJECT II Hi-Flow -laite.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätä.

3 kuukauden huoneenlämmössä säilytyksen päättymisaika:

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1247/009

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADYNOVI 1000

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT II HI-FLOW -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADYNOVI 1 000 IU / 2 ml injektiokuiva-aine, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kertakäyttöön.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 000 IU

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTTIMEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT II HI-FLOW -LAITE)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin ADYNOVI-valmistetta varten
Injektionesteisiin käytettävä vesi
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 250 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 250 IU rurioktokogi alfa pegolia, 125 IU/ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, trehaloosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani, polysorbaatti 80

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo ja 1 injektiopullo, jossa 2 ml liuotinta, esikootuina BAXJECT III -järjestelmään.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

3 kuukauden huoneenlämmössä säilytyksen päättymisaika:

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1247/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADYNOVI 250

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 250 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
rurioktokogi alfa pegoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxalta Innovations GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Laskimoon käyttöön saattamisen jälkeen.
Käytä 3 tunnin sisällä käyttöön saattamisesta.
Älä käytä, jos pakkaus on avattu tai vahingoittunut.
Kuiva-aine- ja liuotininjektiopullot esikoottuina BAXJECT III -järjestelmään.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KOKOONPANON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 250

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxalta Innovations GmbH

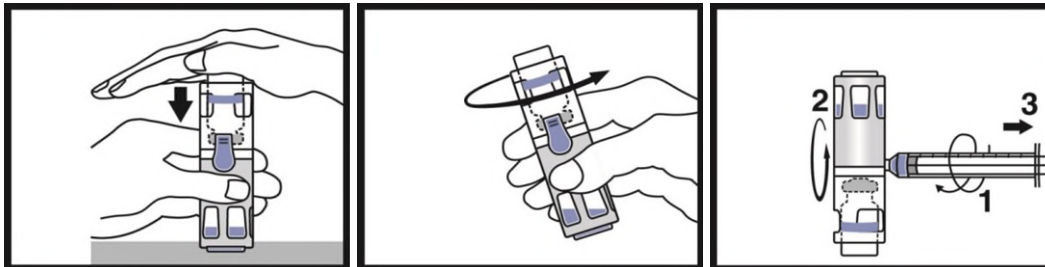
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADYNOVI 250

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 500 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 500 IU rurioktokogi alfa pegolia, 250 IU/ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, trehaloosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani, polysorbaatti 80

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo ja 1 injektiopullo, jossa 2 ml liuotinta, esikoottuina BAXJECT III -järjestelmään.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

3 kuukauden huoneenlämmössä säilytyksen päättymisaika:

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1247/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADYNOVI 500

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 500 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
rurioktokogi alfa pegoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxalta Innovations GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.
Älä käytä, jos pakkaus on avattu tai vahingoittunut.
Kuiva-aine- ja liuotininjektiopullot esikoottuina BAXJECT III -järjestelmään.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KOKOONPANON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 500

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxalta Innovations GmbH

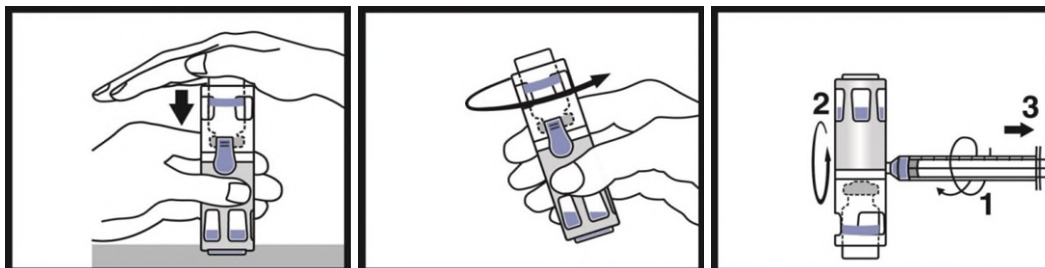
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADYNOVI 500

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ADYNOVI 1 000 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 injektiopullo: 1 000 IU rurioktokogi alfa pegolia, 500 IU/ml käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli, trehaloosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani, polysorbaatti 80

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 kuiva-aineinjektiopullo ja 1 injektiopullo, jossa 2 ml liuotinta, esikoottuina BAXJECT III -järjestelmään.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

3 kuukauden huoneenlämmössä säilytyksen päättymisaika:

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1247/010

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ADYNOVI 1000

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 1 000 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxalta Innovations GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Käytä 3 tunnin sisällä käyttökuntoon saattamisesta.

Älä käytä, jos pakkaus on avattu tai vahingoittunut.

Kuiva-aine- ja liuotininjektiopullot esikoottuina BAXJECT III -järjestelmään.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

KOKOONPANON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADYNOVI 1 000

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Baxalta Innovations GmbH

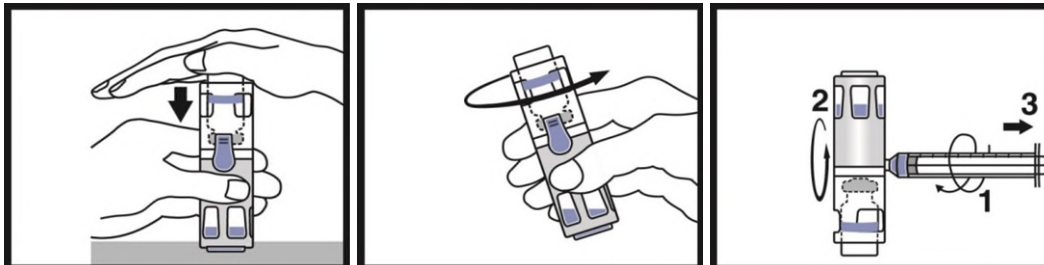
3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KUIVA-AINEEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

ADYNOVI 1 000

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTTIMEN INJEKTIOPULLON ETIKETTI (BAXJECT III -JÄRJESTELMÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin ADYNOVI-valmistetta varten
Injektionesteisiin käytettävä vesi
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ADYNOVI 250 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADYNOVI 500 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADYNOVI 1 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADYNOVI 2 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADYNOVI 3 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Kohdan 4.8 lopussa selitetään, kuinka haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ADYNOVI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ADYNOVI-valmistetta
3. Miten ADYNOVI-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ADYNOVI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ADYNOVI on ja mihin sitä käytetään

ADYNOVI sisältää vaikuttavana aineena rurioktokogi alfa pegolia, joka on pegyloitu ihmisen hyytymistekijä VIII. Ihmisen hyytymistekijä VIII:aa on muokattu sen vaikutusajan pidentämiseksi. Hyytymistekijä VIII:aa tarvitaan veren hyytymiseen ja verenvuodon tyrehtymiseen. Hemofilia A -potilailta (joilla on synnynnäinen tekijä VIII:n puutos) se puuttuu tai se ei toimi kunnolla.

ADYNOVI-valmistetta käytetään vähintään 12-vuotiaiden potilaiden verenvuodon hoitoon ja estämiseen, kun potilaalla on hemofilia A (perinnöllinen verenvuotohäiriö, jonka aiheuttaa hyytymistekijä VIII:n puutos).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ADYNOVI-valmistetta

Älä käytä ADYNOVI-valmistetta

- jos olet allerginen rurioktokogi alfa pegolille, oktokogi alfalle tai jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen hiiri- tai hamsteriproteiineille.

Jos et ole varma asiasta, kysy lääkäriltäsi.

Varoitukset ja varotoimet

On tärkeää merkitä ADYNOVI-valmisteen eränumero muistiin. Joten aina kun saat uuden ADYNOVI-pakkauksen, merkitse päivämäärä ja eränumero (pakkauksessa sanan ”Lot” jälkeen) muistiin ja säilytä tiedot turvallisessa paikassa.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät ADYNOVI-valmistetta.

On olemassa pieni riski, että saat anafylaktisen reaktion (vaikea, äkillinen allerginen reaktio) ADYNOVI-valmisteesta. Sinun pitää olla tietoinen allergisten reaktioiden varhaisista merkeistä, joita ovat muun muassa ihottuma, nokkosihottuma, paukamat, yleistynyt kutina, huulten ja kielen turvotus, hengitysvaikeudet, vinkuva hengitys, puristava tunne rinnassa, yleinen pahoinvointi ja huimaus. Nämä voivat olla anafylaktisen sokin varhaisia oireita. Muita anafylaktisen sokin oireita voivat lisäksi olla äärimmäinen huimaus, tajunnan menetys ja äärimmäiset hengitysvaikeudet.

Jos saat mitään näistä oireista, keskeytä injektio heti ja ota yhteyttä lääkäriin. Vaikeat oireet, kuten hengitysvaikeudet ja pyöräytyminen, vaativat nopeaa ensihoitoa.

Jos sairastat sydänsairautta, kerro siitä lääkärille, sillä hyytymiskomplikaatioiden riski on tällöin tavallista suurempi.

Potilaat, joille kehittyy tekijä VIII:n estäjä

Inhibiittorien (vasta-aineiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio, joka voi tapahtua minkä tahansa tekijä VIII-lääkkeen käytön aikana. Etenkin suurina pitoisuuksina esiintyessään nämä inhibiittorit estävät hoitoa vaikuttamasta oikein, ja sinua tai lastasi seurataan huolellisesti inhibiittorien kehittymisen varalta. Kerro lääkärille heti, jos verenvuotosi tai lapsesi verenvuoto ei ole hallittavissa ADYNOVI-valmisteella.

Katetriin liittyvät komplikaatiot

Jos hoitosi edellyttää keskuslaskimokatetria, on otettava huomioon keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, kuten paikalliset infektiot, bakteerien esiintyminen veressä ja katetrintipaikan tromboosi.

Lapset ja nuoret

ADYNOVI-valmistetta voidaan käyttää vain (vähintään 12-vuotiaiden) nuorten ja aikuisten hoitoon. Luetellut varoitukset ja varotoimet pätevät myös nuoriin.

Muut lääkevalmisteet ja ADYNOVI

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Hemofilia A:ta esiintyy naisilla vain harvoin. Siksi saatavilla ei ole tietoja ADYNOVI-valmisteen käytöstä raskauden tai imettämisen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ADYNOVI-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

ADYNOVI sisältää natriumia

ADYNOVI-valmiste sisältää enintään 12,42 mg natriumia (ruokasuola koostuu suurimmaksi osaksi natriumista) per injektioipullo, mikä on 0,62 % aikuisen päivittäisestä natriumin saantisuosituksesta.

Ruumiinpainostasi ja ADYNOVI-annoksestasi riippuen, voit saada valmistetta useita injektiopullollisia. Mikäli noudatat vähänatriumista ruokavaliota, on sinun otettava tämä huomioon.

3. Miten ADYNOVI-valmistetta käytetään

ADYNOVI-hoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, jolla on kokemusta hemofilia A -potilaiden hoidosta.

Lääkäri laskee ADYNOVI-annoksesi tilasi ja kehonpainosi perusteella sekä sen perusteella, käytetäänkö valmistetta verenvuodon ehkäisemiseen vai hoitoon. Se, miten usein lääkettä on annettava, riippuu siitä, miten hyvin ADYNOVI tehoaa omalla kohdallasi. Korvaushoito ADYNOVI-valmisteella on tavallisesti elinikäinen hoito.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Verenvuodon ehkäisy

Tavallinen annos ADYNOVI-valmistetta on 40–50 IU painokiloa kohden kaksi kertaa viikossa annettuna.

Verenvuodon hoito

ADYNOVI-annos lasketaan kehonpainosi ja halutun tekijä VIII -pitoisuuden mukaan. Tekijä VIII:n tavoitepitoisuus riippuu verenvuodon vaikeudesta ja sijainnista.

Jos sinusta tuntuu, että ADYNOVI-valmisteen teho on riittämätön, keskustele lääkärin kanssa.

Lääkäri tekee tarvittavat laboratoriokokeet varmistaakseen, että tekijä VIII -pitoisuutesi on riittävä.

Tämä on erityisen tärkeää, jos sinulle tehdään suuri leikkaus.

Käyttö lapsille ja nuorille

ADYNOVI-valmistetta voidaan käyttää vain (vähintään 12-vuotiaiden) nuorten ja aikuisten hoitoon. Nuorille annettava annos lasketaan myös painon mukaan, ja annos on sama kuin aikuisilla.

Miten ADYNOVI annetaan

ADYNOVI-valmisteen antaa tavallisesti lääkäri tai sairaanhoitaja injektiona laskimoon. Sinä voit tai joku muu voi myös antaa ADYNOVI-valmistetta injektiona, mutta vain riittävän koulutuksen jälkeen. Tämän pakkausselosteen lopussa on yksityiskohtaiset ohjeet itselääkitykseen.

Jos käytät enemmän ADYNOVI-valmistetta kuin sinun pitäisi

Käytä ADYNOVI-valmistetta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma. Jos injektoit suositusta enemmän ADYNOVI-valmistetta, kerro siitä lääkärille mahdollisimman nopeasti.

Jos unohtat käyttää ADYNOVI-valmistetta

Älä injektoi kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava injektio aikataulun mukaisesti ja jatka lääkärisi neuvomalla tavalla.

Jos lopetat ADYNOVI-valmisteen käytön

Älä lopeta ADYNOVI-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos ilmenee vaikeita, äkillisiä allergisia reaktioita (anafylaksia), injektointi on keskeytettävä välittömästi. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos saat jonkin seuraavista allergisten reaktioiden varhaisista oireista:

- ihottuma, nokkosihottuma, paukamet, yleistynyt kutina
- huulten ja kielen turpoaminen
- hengitysvaikeudet, vinkuva hengitys, puristava tunne rinnassa
- yleinen pahoinvointi
- huimaus ja tajunnan menetys.

Vaikeat oireet, kuten hengitysvaikeudet ja pyöritys tai pyörtyminen, vaativat nopeaa ensihoitoa.

Potilaille, jotka ovat saaneet aiemmin hoitoa tekijä VIII:lla (enemmän kuin 150 hoitopäivää), inhibiittorien (ks. kohta 2) muodostuminen on melko harvinaista (alle yhdellä potilaalla 100:sta). Jos näin tapahtuu, lääkkeesi ei välttämättä enää toimi asianmukaisesti ja sinulle saattaa aiheutua jatkuvaa vuotoa. Jos näin tapahtuu, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä)
Päänsärky

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

Pahoinvointi

Ripuli

Ihottuma

Huimaus

Nokkosihottuma

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)

Punoitus, allerginen reaktio (yliherkkyys)

Inhibiittori tekijä VIII:lle (potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa tekijä VIII:lla (enemmän kuin 150 hoitopäivää))

Joidenkin valkosolutyypin lisääntyminen

Infuusioreaktio

Silmien punoitus

Ihoon liittyvä haittavaikutus

Haittavaikutukset, joiden yleisyyttä ei tunneta (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)
Mahdollisesti hengenvaaralliset reaktiot (anafylaksia)

Muut haittavaikutukset lapsilla

Haittavaikutusten esiintyvyys, tyyppi ja vaikeusaste lapsilla ovat odotettavasti samoja kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ADYNOVI-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kestoaikana kuiva-aineinjektiopulloa voidaan säilyttää huoneenlämmössä (korkeintaan 30 °C) yhden, enintään 3 kuukautta kestävän jakson ajan. Tässä tapauksessa lääke vanhenee tämän 3 kuukauden jakson jälkeen tai valmisteen injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, sen mukaan, kumpi on aiemmin. Kirjaa 3 kuukauden huoneenlämmössä säilyttämisen päättymisaika ulkopakkaukseen. Valmistetta ei saa laittaa takaisin kylmäsäilytykseen huoneenlämmössä säilyttämisen jälkeen. Älä säilytä liuosta kylmässä käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Käytä valmiste 3 tunnin kuluessa, kun kuiva-aine on liennut kokonaan.

Valmiste on kertakäyttöinen. Hävitä käyttämättä jäänyt osuus asianmukaisella tavalla.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ADYNOVI sisältää

- Vaikuttava aine on rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu ihmisen hyytymistekijä VIII, joka valmistetaan rekombinantilla DNA-tekniikalla). Jokainen kuiva-aineinjektiopullo sisältää nimellisesti 250, 500, 1 000, 2 000 tai 3 000 IU rurioktokogi alfa pegolia.
- Liuotininjektiopullo sisältää 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.
- Muut aineet ovat mannitoli, trehaloosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani ja polysorbaatti 80. Ks. kohta 2 "ADYNOVI sisältää natriumia".

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

ADYNOVI on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten (injektiokuiva-aine, liuosta varten). Kuiva-aine on valkoinen tai vaalea mureneva jauhe. Liuotin on kirkasta ja väritöntä liuosta. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos on kirkasta ja väritöntä eikä siinä näy vieraita hiukkasia.

Yksi pakkaus sisältää yhden kuiva-aineinjektiopullon ja yhden liuotininjektiopullon sekä laitteen käyttökuntoon saattamista varten (BAXJECT II Hi-Flow).

Myyntiluvan haltija

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL

Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu/>

Valmistus- ja anto-ohjeet

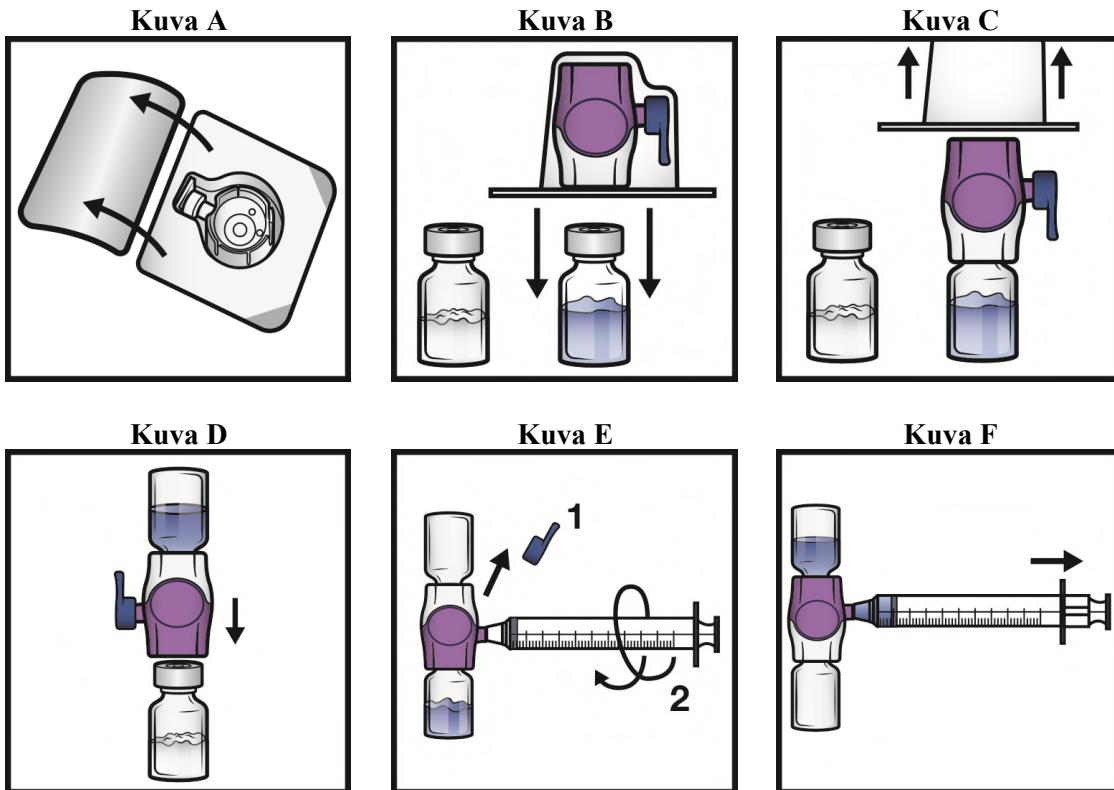
Käytä vain liuotinta ja liuoksen valmistukseen tarkoitettua sekoituslaitetta, jotka toimitetaan kunkin ADYNOVI-pakkauksen mukana. Kuiva-ainetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai liuotinten kanssa tai käyttää muiden sekoituslaitteiden kanssa.

Valmisteen nimen ja eränumeron kirjaaminen aina ADYNOVI-valmistetta annettaessa on erittäin suositeltavaa. Kuiva-aineinjektiopullossa on repäisyetiketit.

Käyttökuntoon saattamisen ohjeet

- Älä käytä etiketeissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
 - Älä käytä, jos BAXJECT II Hi-Flow -laite, sen steriili suojuus tai pakkaus on vaurioitunut tai jos niissä on merkkejä vauriosta.
1. Käytä käyttökuntoon saattamisen aikana antiseptistä (puhdasta ja vähäbakteerista) tekniikkaa ja tasaista työskentelypintaa.
 2. Anna kuiva-aine- ja liuotininjektiopullojen lämmitä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C) ennen käyttöä.
 3. Poista muovikorkit kuiva-aine- ja liuotininjektiopulloista.
 4. Puhdista kumitulpat desinfiointipyyhkeellä ja anna kuivua ennen käyttöä.

5. Avaa BAXJECT II Hi-Flow -laitteen pakkaus vetämällä kansi pois ilman, että kosketat sisäpuolta (kuva A). Älä poista laitetta pakkauksesta.
6. Käännä pakkaus ylösalaisin. Työnnä läpinäkyvä muovipiikki kokonaan suoraan alas liuotininjektiopullon tulpan läpi (kuva B).
7. Tartu BAXJECT II Hi-Flow -pakkaukseen sen reunasta ja vedä pakkaus irti laitteesta (kuva C). Älä poista sinistä korkkia BAXJECT II Hi-Flow -laitteesta. Älä kosketa esillä olevaa purppuranpunaista muovipiikkiä.
8. Käännä järjestelmä ylösalaisin siten, että liuotininjektiopullo on yläpuolella. Työnnä purppuranpunainen muovipiikki nopeasti kokonaan suoraan alas kuiva-aineinjektiopullon tulpan läpi (kuva D). Tyhjiö vetää liuottimen kuiva-aineinjektiopulloon.
9. Pyöritä varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan. Älä säilytä valmistetta jääkaapissa käyttökuntoon saattamisen jälkeen.



Ohjeet injektointiin

Tärkeä huomautus:

- Tarkista käyttökuntoon saatettu liuos hiukkasten ja värinmuutosten varalta ennen antoa (liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä eikä siinä saa olla hiukkasia). Älä käytä ADYNOVI-valmistetta, jos liuos ei ole täysin kirkasta tai liennut täydellisesti.
1. Poista sininen korkki BAXJECT II Hi-Flow -laitteesta (kuva E). **Älä vedä ilmaa ruiskuun.** Liitä ruisku BAXJECT II Hi-Flow -laitteeseen. Luer-lock-ruiskun käyttöä suositellaan.
 2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (kuiva-aineinjektiopullo on nyt yläpuolella). Vedä käyttökuntoon saatettu liuos ruiskuun vetämällä mäntää taakse hitaasti (kuva F).
 3. Irrota ruisku. Liitä sopiva neula ja injektio laskimoon. Jos potilaan on tarkoitus saada enemmän kuin yksi injektiopullo ADYNOVI-valmistetta, samaan ruiskuun voi vetää usean injektiopullon sisällön.
Kunkin ADYNOVI-injektiopullon sekoittamiseen liuottimen kanssa tarvitaan erillinen BAXJECT II Hi-Flow -laite.
 4. Anna valmiste enintään 5 minuutin kuluessa (enimmäisinfuusionopeus on 10 ml/min).
 5. Hävitä käyttämättä jäänyt osuus asianmukaisella tavalla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Tarvittaessa annettava hoito

Seuraavissa verenvuototapahtumissa tekijä VIII:n aktiivisuus ei saa vastaavan ajanjakson aikana laskea annetun plasma-aktiivisuustason alapuolelle (prosentteina normaalista tai IU/dl-yksiköissä). Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää annoksen määrityksen apuna verenvuototapahtumissa ja leikkauksissa.

Taulukko 1: Annostusohje verenvuototapahtumia ja leikkauksia varten

Verenvuodon laajuus / kirurgisen toimenpiteen tyyppi	Tekijä VIII:n tarvittava pitoisuus (% tai IU/dl)	Annosten antotiheys (tunteina) / hoidon kesto (päivinä)
Verenvuoto Alkava hemartroosi, lihasverenvuoto tai suun verenvuoto	20 – 40	Injektio toistetaan 12–24 tunnin välein vähintään 1 päivän ajan, kunnes kipuna ilmenevä vuotoepisodi on mennyt ohi tai paraneminen on tapahtunut.
Laajempi hemartroosi, lihasverenvuoto tai hematooma	30 – 60	Injektio toistetaan 12–24 tunnin välein 3–4 tai useamman päivän ajan, kunnes kipu lakkaa ja akuutti toimintakyvyn vajeus korjautuu.
Hengenvaaralliset verenvuodot	60 – 100	Injektio toistetaan 8–24 tunnin välein, kunnes vaara on ohi.
Leikkaus <i>Pieni</i> Hampaanpoisto mukaan lukien.	30 – 60	Injektio toistetaan 24 tunnin välein vähintään 1 päivän ajan, kunnes paraneminen on tapahtunut.
<i>Suuri</i>	80 – 100 (leikkausta ennen ja sen jälkeen)	Injektio toistetaan 8–24 tunnin välein, kunnes haava on parantunut riittävästi. Hoitoa jatketaan sen jälkeen vielä vähintään 7 vuorokauden ajan, jotta tekijä VIII -aktiivisuus pysyy 30–60 %:n (IU/dl) tasolla.

Estohoito

Pitkäaikaisessa estohoidossa suositeltu annos on 40–50 IU ADYNOVI-valmistetta painokiloa kohden kaksi kertaa viikossa, 3–4 päivän välein annettuna. Annosten ja antovälien säätämistä voidaan harkita saavutettujen tekijä VIII -pitoisuuksien ja potilaskohtaisen vuototaipumuksen perusteella.

Pediatriiset potilaat

Tarvittaessa annettavan hoidon annostus pediatriisille potilaille (12–18-vuotiaille) on sama kuin aikuispotilaiden annostus. 12–17-vuotiaiden potilaiden estohoito ei eroa aikuispotilaiden estohoidosta. ADYNOVI-valmisteen pitkäaikaisen käytön turvallisuutta alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Annosten ja antovälien säätämistä voidaan harkita saavutettujen tekijä VIII -pitoisuuksien ja potilaskohtaisen vuototaipumuksen perusteella.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ADYNOVI 250 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADYNOVI 500 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADYNOVI 1 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADYNOVI 2 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADYNOVI 3 000 IU / 5 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Kohdan 4.8 lopussa selitetään, kuinka haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ADYNOVI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ADYNOVI-valmistetta
3. Miten ADYNOVI-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ADYNOVI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ADYNOVI on ja mihin sitä käytetään

ADYNOVI sisältää vaikuttavana aineena rurioktokogi alfa pegolia, joka on pegyloitu ihmisen hyytymistekijä VIII. Ihmisen hyytymistekijä VIII:aa on muokattu sen vaikutusajan pidentämiseksi. Hyytymistekijä VIII:aa tarvitaan veren hyytymiseen ja verenvuodon tyrehtymiseen. Hemofilia A -potilailta (joilla on synnynnäinen tekijä VIII:n puutos) se puuttuu tai se ei toimi kunnolla.

ADYNOVI-valmistetta käytetään vähintään 12-vuotiaiden potilaiden verenvuodon hoitoon ja estämiseen, kun potilaalla on hemofilia A (perinnöllinen verenvuotohäiriö, jonka aiheuttaa hyytymistekijä VIII:n puutos).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ADYNOVI-valmistetta

Älä käytä ADYNOVI-valmistetta

- jos olet allerginen rurioktokogi alfa pegolille, oktokogi alfalle tai jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen hiiri- tai hamsteriproteiineille.

Jos et ole varma asiasta, kysy lääkäriltäsi.

Varoitukset ja varotoimet

On tärkeää merkitä ADYNOVI-valmisteen eränumero muistiin. Joten aina kun saat uuden ADYNOVI-pakkauksen, merkitse päivämäärä ja eränumero (pakkauksessa sanan ”Lot” jälkeen) muistiin ja säilytä tiedot turvallisessa paikassa.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät ADYNOVI-valmistetta.

On olemassa pieni riski, että saat anafylaktisen reaktion (vaikea, äkillinen allerginen reaktio) ADYNOVI-valmisteesta. Sinun pitää olla tietoinen allergisten reaktioiden varhaisista merkeistä, joita ovat muun muassa ihottuma, nokkosihottuma, paukamat, yleistynyt kutina, huulten ja kielen turvotus, hengitysvaikeudet, vinkuva hengitys, puristava tunne rinnassa, yleinen pahoinvointi ja huimaus. Nämä voivat olla anafylaktisen sokin varhaisia oireita. Muita anafylaktisen sokin oireita voivat lisäksi olla äärimmäinen huimaus, tajunnan menetys ja äärimmäiset hengitysvaikeudet.

Jos saat mitään näistä oireista, keskeytä injektio heti ja ota yhteyttä lääkäriin. Vaikeat oireet, kuten hengitysvaikeudet ja pyöräytyminen, vaativat nopeaa ensihoitoa.

Jos sairastat sydänsairautta, kerro siitä lääkärille, sillä hyytymiskomplikaatioiden riski on tällöin tavallista suurempi.

Potilaat, joille kehittyy tekijä VIII:n estäjiä

Inhibiittorien (vasta-aineiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio, joka voi tapahtua minkä tahansa tekijä VIII-lääkkeen käytön aikana. Etenkin suurina pitoisuuksina esiintyessään nämä inhibiittorit estävät hoitoa vaikuttamasta oikein, ja sinua tai lastasi seurataan huolellisesti inhibiittorien kehittymisen varalta. Kerro lääkärille heti, jos verenvuotosi tai lapsesi verenvuoto ei ole hallittavissa ADYNOVI-valmisteella.

Katetriin liittyvät komplikaatiot

Jos hoitosi edellyttää keskuslaskimokatetria, on otettava huomioon keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, kuten paikalliset infektiot, bakteerien esiintyminen veressä ja katetrintipaikan tromboosi.

Lapset ja nuoret

ADYNOVI-valmistetta voidaan käyttää vain (vähintään 12-vuotiaiden) nuorten ja aikuisten hoitoon. Luetellut varoitukset ja varotoimet pätevät myös nuoriin.

Muut lääkevalmisteet ja ADYNOVI

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Hemofilia A:ta esiintyy naisilla vain harvoin. Siksi saatavilla ei ole tietoja ADYNOVI-valmisteen käytöstä raskauden tai imettämisen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ADYNOVI-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

ADYNOVI sisältää natriumia

ADYNOVI-valmiste sisältää enintään 12,42 mg natriumia (ruokasuola koostuu suurimmaksi osaksi natriumista) per injektioipullo, mikä on 0,62 % aikuisen päivittäisestä natriumin saantisuosituksesta.

Ruumiinpainostasi ja ADYNOVI-annoksestasi riippuen, voit saada valmistetta useita injektiopullollisia. Mikäli noudatat vähänatriumista ruokavaliota, on sinun otettava tämä huomioon.

3. Miten ADYNOVI-valmistetta käytetään

ADYNOVI-hoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, jolla on kokemusta hemofilia A -potilaiden hoidosta.

Lääkäri laskee ADYNOVI-annoksesi tilasi ja kehonpainosi perusteella sekä sen perusteella, käytetäänkö valmistetta verenvuodon ehkäisemiseen vai hoitoon. Se, miten usein lääkettä on annettava, riippuu siitä, miten hyvin ADYNOVI tehoaa omalla kohdallasi. Korvaushoito ADYNOVI-valmisteella on tavallisesti elinikäinen hoito.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Verenvuodon ehkäisy

Tavallinen annos ADYNOVI-valmistetta on 40–50 IU painokiloa kohden kaksi kertaa viikossa annettuna.

Verenvuodon hoito

ADYNOVI-annos lasketaan kehonpainosi ja halutun tekijä VIII -pitoisuuden mukaan. Tekijä VIII:n tavoitepitoisuus riippuu verenvuodon vaikeudesta ja sijainnista.

Jos sinusta tuntuu, että ADYNOVI-valmisteen teho on riittämätön, keskustele lääkärin kanssa. Lääkäri tekee tarvittavat laboratoriokokeet varmistukseksi, että tekijä VIII -pitoisuutesi on riittävä. Tämä on erityisen tärkeää, jos sinulle tehdään suuri leikkaus.

Käyttö lapsille ja nuorille

ADYNOVI-valmistetta voidaan käyttää vain (vähintään 12-vuotiaiden) nuorten ja aikuisten hoitoon. Nuorille annettava annos lasketaan myös painon mukaan, ja annos on sama kuin aikuisilla.

Miten ADYNOVI annetaan

ADYNOVI-valmisteen antaa tavallisesti lääkäri tai sairaanhoitaja injektiona laskimoon. Sinä voit tai joku muu voi myös antaa ADYNOVI-valmistetta injektiona, mutta vain riittävän koulutuksen jälkeen. Tämän pakkausselosteen lopussa on yksityiskohtaiset ohjeet itselääkitykseen.

Jos käytät enemmän ADYNOVI-valmistetta kuin sinun pitäisi

Käytä ADYNOVI-valmistetta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma. Jos injektoit suositusta enemmän ADYNOVI-valmistetta, kerro siitä lääkärille mahdollisimman nopeasti.

Jos unohtat käyttää ADYNOVI-valmistetta

Älä injektoida kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava injektio aikataulun mukaisesti ja jatka lääkärin neuvomalla tavalla.

Jos lopetat ADYNOVI-valmisteen käytön

Älä lopeta ADYNOVI-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos ilmenee vaikeita, äkillisiä allergisia reaktioita (anafylaksia), injektointi on keskeytettävä välittömästi. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos saat jonkin seuraavista allergisten reaktioiden varhaisista oireista:

- ihottuma, nokkosihottuma, paukammat, yleistynyt kutina
- huulten ja kielen turpoaminen
- hengitysvaikeudet, vinkuva hengitys, puristava tunne rinnassa
- yleinen pahoinvointi
- huimaus ja tajunnan menetys.

Vaikeat oireet, kuten hengitysvaikeudet ja pyörrytys tai pyörtyminen, vaativat nopeaa ensihoitoa.

Potilaille, jotka ovat saaneet aiemmin hoitoa tekijä VIII:lla (enemmän kuin 150 hoitopäivää), inhibiittorien (ks. kohta 2) muodostuminen on melko harvinaista (alle yhdellä potilaalla 100:sta). Jos näin tapahtuu, lääkkeesi ei välttämättä enää toimi asianmukaisesti ja sinulle saattaa aiheutua jatkuvaa vuotoa. Jos näin tapahtuu, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä)
Päänsärky

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

Pahoinvointi

Ripuli

Ihottuma

Huimaus

Nokkosihottuma

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)

Punoitus, allerginen reaktio (yliherkkyys)

Inhibiittori tekijä VIII:lle (potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa tekijä VIII:lla (enemmän kuin 150 hoitopäivää))

Joidenkin valkosolutyypin lisääntyminen

Infuusioreaktio

Silmien punoitus

Ihoon liittyvä haittavaikutus

Haittavaikutukset, joiden yleisyyttä ei tunneta (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)
Mahdollisesti hengenvaaralliset reaktiot (anafylaksia)

Muut haittavaikutukset lapsilla

Haittavaikutusten esiintyvyys, tyyppi ja vaikeusaste lapsilla ovat odotettavasti samoja kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ADYNOVI-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kestoaikana kuiva-aineinjektiopulloa voidaan säilyttää huoneenlämmössä (korkeintaan 30 °C) yhden, enintään 3 kuukautta kestävän jakson ajan. Tässä tapauksessa lääke vanhenee tämän 3 kuukauden jakson jälkeen tai valmisteen injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, sen mukaan, kumpi on aiemmin. Kirjaa 3 kuukauden huoneenlämmössä säilyttämisen päättymisaika ulkopakkaukseen. Valmistetta ei saa laittaa takaisin kylmäsäilytykseen huoneenlämmössä säilyttämisen jälkeen. Älä säilytä liuosta kylmässä käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Käytä valmiste 3 tunnin kuluessa, kun kuiva-aine on liennut kokonaan.

Valmiste on kertakäyttöinen. Hävitä käyttämättä jäänyt osuus asianmukaisella tavalla.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ADYNOVI sisältää

- Vaikuttava aine on rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu ihmisen hyytymistekijä VIII, joka valmistetaan rekombinantilla DNA-tekniikalla). Jokainen kuiva-aineinjektiopullo sisältää nimellisesti 250, 500, 1 000, 2 000 tai 3 000 IU rurioktokogi alfa pegolia.
- Liuotininjektiopullo sisältää 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.
- Muut aineet ovat mannitoli, trehaloosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani ja polysorbaatti 80. Ks. kohta 2 "ADYNOVI sisältää natriumia".

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

ADYNOVI on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten (injektiokuiva-aine, liuosta varten). Kuiva-aine on valkoinen tai vaalea mureneva jauhe. Liuotin on kirkasta ja väritöntä liuosta. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos on kirkasta ja väritöntä eikä siinä näy vieraita hiukkasia.

Myyntiluvan haltija

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu/>

Valmistus- ja anto-ohjeet

ADYNOVI-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai liuotinten kanssa.

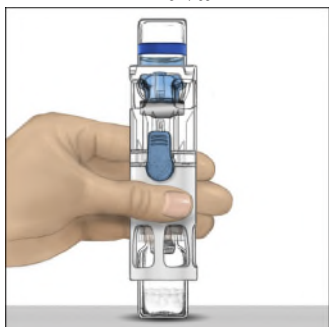
Valmisteen nimen ja eränumeron kirjaaminen aina ADYNOVI-valmistetta annettaessa on erittäin suositeltavaa. Läpipainopakkauksessa on repäisyetiketit.

Käyttökuntoon saattamisen ohjeet

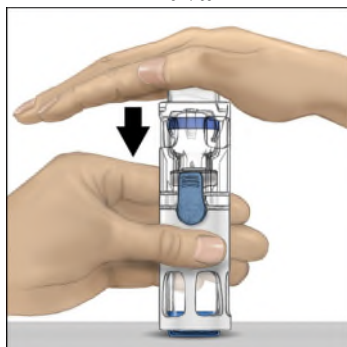
- Älä käytä etiketeissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
 - Ei saa käyttää, jos läpipainopakkauksen kansi ei ole tiiviisti kiinni.
 - Älä säilytä liuosta kylmässä käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu läpipainopakkaus (sisältää kuiva-aine- ja liuotininjektiopullot esikoottuina käyttökuntoon saattamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C).
 2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 3. Avaa ADYNOVI-läpipainopakkaus poistamalla kansi. Poista BAXJECT III -järjestelmä läpipainopakkauksesta.
 4. Aseta kuiva-aineinjektiopullo tasaiselle pinnalle niin, että liuotininjektiopullo on ylimpänä (kuva 1). Liuotininjektiopullossa on sininen raita. Älä poista sinistä korkkia, ennen kuin myöhemmässä vaiheessa niin neuvotaan.
 5. Pitele kuiva-aineinjektiopulloa toisella kädellä BAXJECT III -järjestelmässä ja paina liuotininjektiopulloa tasaisesti alaspäin toisella kädellä, kunnes järjestelmä on painunut kokonaan kasaan ja liuotin virtaa kuiva-aineinjektiopulloon (kuva 2). Älä kallista järjestelmää, ennen kuin siirto on valmis.
 6. Tarkista, että liuottimen siirto on valmis. Pyöritä varovasti, kunnes kaikki materiaali on liuennut (kuva 3). Varmista, että kuiva-aine on liuennut kokonaan. Muuten kaikki käyttökuntoon saatettu

liuos ei kulkeudu laitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (tavallisesti alle minuutissa). Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuoksen pitäisi olla kirkasta ja väritöntä eikä siinä saa näkyä vieraita hiukkasia.

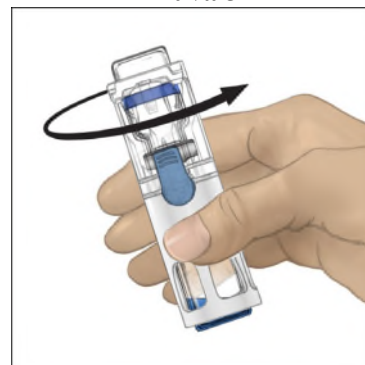
Kuva 1



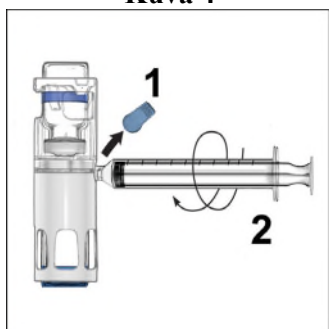
Kuva 2



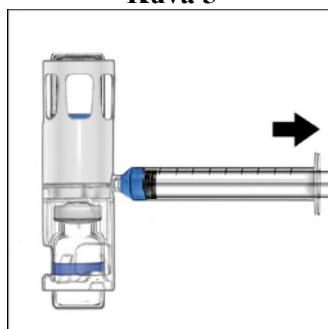
Kuva 3



Kuva 4



Kuva 5



Ohjeet injektointiin

Annon aikana on käytettävä aseptista (puhdasta ja vähäbakteerista) tekniikkaa.

Tärkeä huomautus:

- Tarkista käyttökuntoon saatettu liuos hiukkasten ja värinmuutosten varalta ennen antoa (liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä eikä siinä saa olla hiukkasia). Älä käytä, jos liuos ei ole täysin kirkasta tai liuennut täydellisesti.
1. Poista sininen korkki BAXJECT III -laitteesta (kuva 4). **Älä vedä ilmaa ruiskuun.** Liitä ruisku BAXJECT III -laitteeseen. Luer-lock-ruiskun käyttöä suositellaan.
 2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (kuiva-aineinjektiopullo on nyt yläpuolella). Vedä käyttökuntoon saatettu liuos ruiskuun vetämällä mäntää taakse hitaasti (kuva 5).
 3. Irrota ruisku, liitä perhosneula ruiskuun ja injektoidu käyttökuntoon saatettu liuos laskimoon. Liuos on annettava hitaasti, potilaan mukavuustason mukaan määritetyllä nopeudella, joka ei ylitä 10 ml:aa minuutissa. (Ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset.)
 4. Hävitä käyttämättä jäänyt osuus asianmukaisella tavalla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Tarvittaessa annettava hoito

Seuraavissa verenvuototapahtumissa tekijä VIII:n aktiivisuus ei saa vastaavan ajanjakson aikana laskea annetun plasma-aktiivisuustason alapuolelle (prosentteina normaalista tai IU/dl-yksiköissä). Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää annoksen määrityksen apuna verenvuototapahtumissa ja leikkauksissa.

Taulukko 1: Annostusohje verenvuototapahtumia ja leikkauksia varten

Verenvuodon laajuus / kirurgisen toimenpiteen tyyppi	Tekijä VIII:n tarvittava pitoisuus (% tai IU/dl)	Annosten antotiheys (tunteina) / hoidon kesto (päivinä)
Verenvuoto Alkava hemartroosi, lihasverenvuoto tai suun verenvuoto	20 – 40	Injektio toistetaan 12–24 tunnin välein vähintään 1 päivän ajan, kunnes kipuna ilmenevä vuotoepisodi on mennyt ohi tai paraneminen on tapahtunut.
Laajempi hemartroosi, lihasverenvuoto tai hematooma	30 – 60	Injektio toistetaan 12–24 tunnin välein 3–4 tai useamman päivän ajan, kunnes kipu lakkaa ja akuutti toimintakyvyn vajaus korjautuu.
Hengenvaaralliset verenvuodot	60 – 100	Injektio toistetaan 8–24 tunnin välein, kunnes vaara on ohi.
Leikkaus <i>Pieni</i> Hampaanpoisto mukaan lukien.	30 – 60	Injektio toistetaan 24 tunnin välein vähintään 1 päivän ajan, kunnes paraneminen on tapahtunut.
<i>Suuri</i>	80 – 100 (leikkausta ennen ja sen jälkeen)	Injektio toistetaan 8–24 tunnin välein, kunnes haava on parantunut riittävästi. Hoitoa jatketaan sen jälkeen vielä vähintään 7 vuorokauden ajan, jotta tekijä VIII -aktiivisuus pysyy 30–60 %:n (IU/dl) tasolla.

Estohoito

Pitkäaikaisessa estohoidossa suositeltu annos on 40–50 IU ADYNOVI-valmistetta painokiloa kohden kaksi kertaa viikossa, 3–4 päivän välein annettuna. Annosten ja antovälien säätämistä voidaan harkita saavutettujen tekijä VIII -pitoisuuksien ja potilaskohtaisen vuototaipumuksen perusteella.

Pediatriset potilaat

Tarvittaessa annettavan hoidon annostus pediatrisille potilaille (12–18-vuotiaille) on sama kuin aikuispotilaiden annostus. 12–17-vuotiaiden potilaiden estohoito ei eroa aikuispotilaiden estohoidosta. ADYNOVI-valmisteen pitkäaikaisen käytön turvallisuutta alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Annosten ja antovälien säätämistä voidaan harkita saavutettujen tekijä VIII -pitoisuuksien ja potilaskohtaisen vuototaipumuksen perusteella.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ADYNOVI 250 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADYNOVI 500 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADYNOVI 1 000 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Kohdan 4.8 lopussa selitetään, kuinka haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ADYNOVI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ADYNOVI-valmistetta
3. Miten ADYNOVI-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ADYNOVI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ADYNOVI on ja mihin sitä käytetään

ADYNOVI sisältää vaikuttavana aineena rurioktokogi alfa pegolia, joka on pegyloitu ihmisen hyytymistekijä VIII. Ihmisen hyytymistekijä VIII:aa on muokattu sen vaikutusajan pidentämiseksi. Hyytymistekijä VIII:aa tarvitaan veren hyytymiseen ja verenvuodon tyrehtymiseen. Hemofilia A -potilailta (joilla on synnynnäinen tekijä VIII:n puutos) se puuttuu tai se ei toimi kunnolla.

ADYNOVI-valmistetta käytetään vähintään 12-vuotiaiden potilaiden verenvuodon hoitoon ja estämiseen, kun potilaalla on hemofilia A (perinnöllinen verenvuotohäiriö, jonka aiheuttaa hyytymistekijä VIII:n puutos).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ADYNOVI-valmistetta

Älä käytä ADYNOVI-valmistetta

- jos olet allerginen rurioktokogi alfa pegolille, oktokogi alfalle tai jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen hiiri- tai hamsteriproteiineille.

Jos et ole varma asiasta, kysy lääkäriltäsi.

Varoitukset ja varotoimet

On tärkeää merkitä ADYNOVI-valmisteen eränumero muistiin. Joten aina kun saat uuden ADYNOVI-pakkauksen, merkitse päivämäärä ja eränumero (pakkauksessa sanan ”Lot” jälkeen) muistiin ja säilytä tiedot turvallisessa paikassa.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät ADYNOVI-valmistetta.

On olemassa pieni riski, että saat anafylaktisen reaktion (vaikea, äkillinen allerginen reaktio) ADYNOVI-valmisteesta. Sinun pitää olla tietoinen allergisten reaktioiden varhaisista merkeistä, joita ovat muun muassa ihottuma, nokkosihottuma, paukamat, yleistynyt kutina, huulten ja kielen turvotus, hengitysvaikeudet, vinkuva hengitys, puristava tunne rinnassa, yleinen pahoinvointi ja huimaus. Nämä voivat olla anafylaktisen sokin varhaisia oireita. Muita anafylaktisen sokin oireita voivat lisäksi olla äärimmäinen huimaus, tajunnan menetys ja äärimmäiset hengitysvaikeudet.

Jos saat mitään näistä oireista, keskeytä injektio heti ja ota yhteyttä lääkäriin. Vaikeat oireet, kuten hengitysvaikeudet ja pyöräytyminen, vaativat nopeaa ensihoitoa.

Jos sairastat sydänsairautta, kerro siitä lääkärille, sillä hyytymiskomplikaatioiden riski on tällöin tavallista suurempi.

Potilaat, joille kehittyy tekijä VIII:n estäjiä

Inhibiittorien (vasta-aineiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio, joka voi tapahtua minkä tahansa tekijä VIII-lääkkeen käytön aikana. Etenkin suurina pitoisuuksina esiintyessään nämä inhibiittorit estävät hoitoa vaikuttamasta oikein, ja sinua tai lastasi seurataan huolellisesti inhibiittorien kehittymisen varalta. Kerro lääkärille heti, jos verenvuotosi tai lapsesi verenvuoto ei ole hallittavissa ADYNOVI-valmisteella.

Katetriin liittyvät komplikaatiot

Jos hoitosi edellyttää keskuslaskimokatetria, on otettava huomioon keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, kuten paikalliset infektiot, bakteerien esiintyminen veressä ja katetrintipaikan tromboosi.

Lapset ja nuoret

ADYNOVI-valmistetta voidaan käyttää vain (vähintään 12-vuotiaiden) nuorten ja aikuisten hoitoon. Luetellut varoitukset ja varotoimet pätevät myös nuoriin.

Muut lääkevalmisteet ja ADYNOVI

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Hemofilia A:ta esiintyy naisilla vain harvoin. Siksi saatavilla ei ole tietoja ADYNOVI-valmisteen käytöstä raskauden tai imettämisen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ADYNOVI-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

ADYNOVI sisältää natriumia

ADYNOVI-valmiste sisältää enintään 12,42 mg natriumia (ruokasuola koostuu suurimmaksi osaksi natriumista) per injektioipullo, mikä on 0,62 % aikuisen päivittäisestä natriumin saantisuosituksesta.

Ruumiinpainostasi ja ADYNOVI-annoksestasi riippuen, voit saada valmistetta useita injektiopullollisia. Mikäli noudatat vähänatriumista ruokavaliota, on sinun otettava tämä huomioon.

3. Miten ADYNOVI-valmistetta käytetään

ADYNOVI-hoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, jolla on kokemusta hemofilia A -potilaiden hoidosta.

Lääkäri laskee ADYNOVI-annoksesi tilasi ja kehonpainosi perusteella sekä sen perusteella, käytetäänkö valmistetta verenvuodon ehkäisemiseen vai hoitoon. Se, miten usein lääkettä on annettava, riippuu siitä, miten hyvin ADYNOVI tehoaa omalla kohdallasi. Korvaushoito ADYNOVI-valmisteella on tavallisesti elinikäinen hoito.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Verenvuodon ehkäisy

Tavallinen annos ADYNOVI-valmistetta on 40–50 IU painokiloa kohden kaksi kertaa viikossa annettuna.

Verenvuodon hoito

ADYNOVI-annos lasketaan kehonpainosi ja halutun tekijä VIII -pitoisuuden mukaan. Tekijä VIII:n tavoitepitoisuus riippuu verenvuodon vaikeudesta ja sijainnista.

Jos sinusta tuntuu, että ADYNOVI-valmisteen teho on riittämätön, keskustele lääkärin kanssa. Lääkäri tekee tarvittavat laboratoriokokeet varmistukseksi, että tekijä VIII -pitoisuutesi on riittävä. Tämä on erityisen tärkeää, jos sinulle tehdään suuri leikkaus.

Käyttö lapsille ja nuorille

ADYNOVI-valmistetta voidaan käyttää vain (vähintään 12-vuotiaiden) nuorten ja aikuisten hoitoon. Nuorille annettava annos lasketaan myös painon mukaan, ja annos on sama kuin aikuisilla.

Miten ADYNOVI annetaan

ADYNOVI-valmisteen antaa tavallisesti lääkäri tai sairaanhoitaja injektiona laskimoon. Sinä voit tai joku muu voi myös antaa ADYNOVI-valmistetta injektiona, mutta vain riittävän koulutuksen jälkeen. Tämän pakkausselosteen lopussa on yksityiskohtaiset ohjeet itselääkitykseen.

Jos käytät enemmän ADYNOVI-valmistetta kuin sinun pitäisi

Käytä ADYNOVI-valmistetta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma. Jos injektoit suositusta enemmän ADYNOVI-valmistetta, kerro siitä lääkärille mahdollisimman nopeasti.

Jos unohtat käyttää ADYNOVI-valmistetta

Älä injektoi kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava injektio aikataulun mukaisesti ja jatka lääkärisi neuvomalla tavalla.

Jos lopetat ADYNOVI-valmisteen käytön

Älä lopeta ADYNOVI-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos ilmenee vaikeita, äkillisiä allergisia reaktioita (anafylaksia), injektointi on keskeytettävä välittömästi. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos saat jonkin seuraavista allergisten reaktioiden varhaisista oireista:

- ihottuma, nokkosihottuma, paukammat, yleistynyt kutina
- huulten ja kielen turpoaminen
- hengitysvaikeudet, vinkuva hengitys, puristava tunne rinnassa
- yleinen pahoinvointi
- huimaus ja tajunnan menetys.

Vaikeat oireet, kuten hengitysvaikeudet ja pyörrytys tai pyörtyminen, vaativat nopeaa ensihoitoa.

Potilaille, jotka ovat saaneet aiemmin hoitoa tekijä VIII:lla (enemmän kuin 150 hoitopäivää), inhibiittorien (ks. kohta 2) muodostuminen on melko harvinaista (alle yhdellä potilaalla 100:sta). Jos näin tapahtuu, lääkkeesi ei välttämättä enää toimi asianmukaisesti ja sinulle saattaa aiheutua jatkuvaa vuotoa. Jos näin tapahtuu, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä)
Päänsärky

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

Pahoinvointi

Ripuli

Ihottuma

Huimaus

Nokkosihottuma

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)

Punoitus, allerginen reaktio (yliherkkyys)

Inhibiittori tekijä VIII:lle inhibiittorit (potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa tekijä VIII:lla (enemmän kuin 150 hoitopäivää))

Joidenkin valkosolutyypin lisääntyminen

Infuusioreaktio

Silmien punoitus

Ihoon liittyvä haittavaikutus

Haittavaikutukset, joiden yleisyyttä ei tunneta (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)
Mahdollisesti hengenvaaralliset reaktiot (anafylaksia)

Muut haittavaikutukset lapsilla

Haittavaikutusten esiintyvyys, tyyppi ja vaikeusaste lapsilla ovat odotettavasti samoja kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ADYNOVI-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kestoaikana kuiva-aineinjektiopulloa voidaan säilyttää huoneenlämmössä (korkeintaan 30 °C) yhden, enintään 3 kuukautta kestävän jakson ajan. Tässä tapauksessa lääke vanhenee tämän 3 kuukauden jakson jälkeen tai valmisteen injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, sen mukaan, kumpi on aiemmin. Kirjaa 3 kuukauden huoneenlämmössä säilyttämisen päättymisaika ulkopakkaukseen. Valmistetta ei saa laittaa takaisin kylmäsäilytykseen huoneenlämmössä säilyttämisen jälkeen. Älä säilytä liuosta kylmässä käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Käytä valmiste 3 tunnin kuluessa, kun kuiva-aine on liennut kokonaan.

Valmiste on kertakäyttöinen. Hävitä käyttämättä jäänyt osuus asianmukaisella tavalla.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ADYNOVI sisältää

- Vaikuttava aine on rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu ihmisen hyytymistekijä VIII, joka valmistetaan rekombinantilla DNA-tekniikalla). Jokainen kuiva-aineinjektiopullo sisältää nimellisesti 250, 500 tai 1 000 IU rurioktokogi alfa pegolia.
- Liuotininjektiopullo sisältää 2 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä.
- Muut aineet ovat mannitoli, trehaloosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani ja polysorbaatti 80. Ks. kohta 2 "ADYNOVI sisältää natriumia".

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

ADYNOVI on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten (injektiokuiva-aine, liuosta varten). Kuiva-aine on valkoinen tai vaalea mureneva jauhe. Liuotin on kirkasta ja väritöntä liuosta. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos on kirkasta ja väritöntä eikä siinä näy vieraita hiukkasia.

Yksi pakkaus sisältää yhden kuiva-aineinjektiopullon ja yhden liuotininjektiopullon sekä laitteen käyttökuntoon saattamista varten (BAXJECT II Hi-Flow).

Myyntiluvan haltija

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL

Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu/>

Valmistus- ja anto-ohjeet

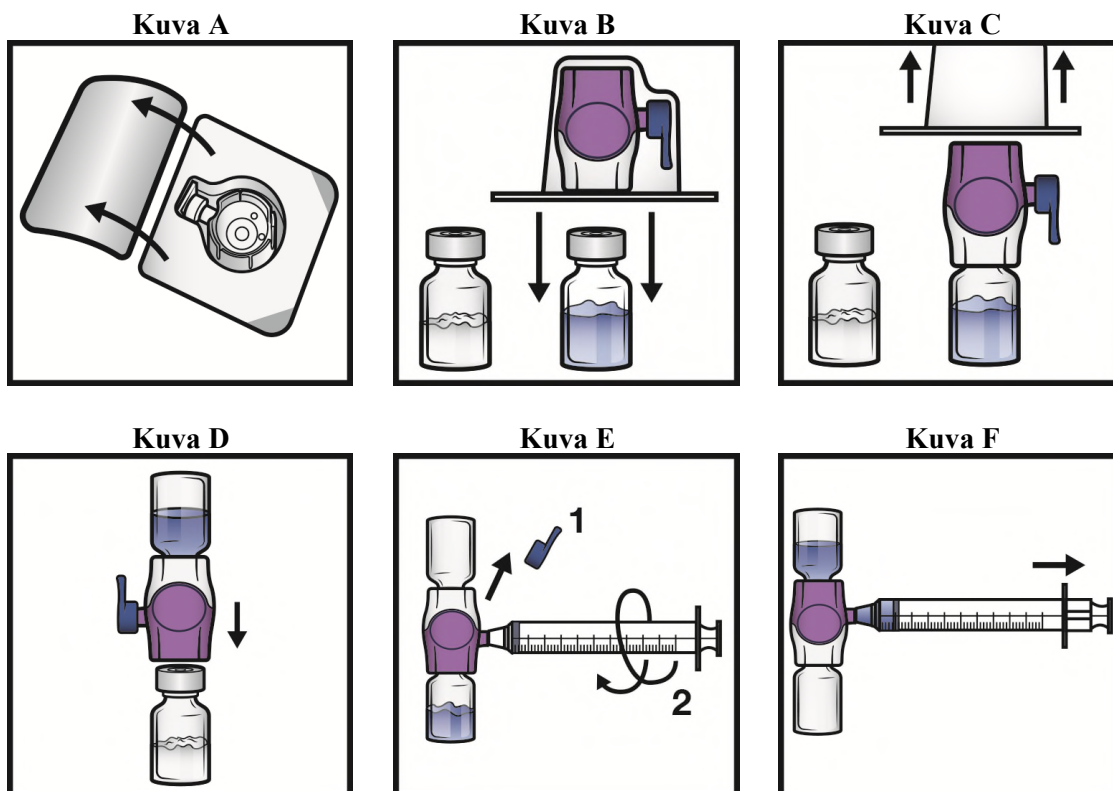
Käytä vain liuotinta ja liuoksen valmistukseen tarkoitettua sekoituslaitetta, jotka toimitetaan kunkin ADYNOVI-pakkauksen mukana. Kuiva-ainetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai liuotinten kanssa tai käyttää muiden sekoituslaitteiden kanssa.

Valmisteen nimen ja eränumeron kirjaaminen aina ADYNOVI-valmistetta annettaessa on erittäin suositeltavaa. Kuiva-aineinjektiopullossa on repäisyetiketit.

Käyttökuntoon saattamisen ohjeet

- Älä käytä etiketeissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
 - Älä käytä, jos BAXJECT II Hi-Flow -laite, sen steriili suojuus tai pakkaus on vaurioitunut tai jos niissä on merkkejä vauriosta.
1. Käytä käyttökuntoon saattamisen aikana antiseptista (puhdasta ja vähäbakteerista) tekniikkaa ja tasaista työskentelypintaa.
 2. Anna kuiva-aine- ja liuotininjektiopullojen lämmitä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C) ennen käyttöä.
 3. Poista muovikorkit kuiva-aine- ja liuotininjektiopulloista.
 4. Puhdista kumitulpat desinfiointipyyhkeellä ja anna kuivua ennen käyttöä.

5. Avaa BAXJECT II Hi-Flow -laitteen pakkaus vetämällä kansi pois ilman, että kosketat sisäpuolta (kuva A). Älä poista laitetta pakkauksesta.
6. Käännä pakkaus ylösalaisin. Työnnä läpinäkyvä muovipiikki kokonaan suoraan alas liuotininjektiopullon tulpan läpi (kuva B).
7. Tartu BAXJECT II Hi-Flow -pakkaukseen sen reunasta ja vedä pakkaus irti laitteesta (kuva C). Älä poista sinistä korkkia BAXJECT II Hi-Flow -laitteesta. Älä kosketa esillä olevaa purppuranpunaista muovipiikkiä.
8. Käännä järjestelmä ylösalaisin siten, että liuotininjektiopullo on yläpuolella. Työnnä purppuranpunainen muovipiikki nopeasti kokonaan suoraan alas kuiva-aineinjektiopullon tulpan läpi (kuva D). Tyhjiö vetää liuottimen kuiva-aineinjektiopulloon.
9. Pyöritä varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan. Älä säilytä valmistetta jääkaapissa käyttökuntoon saattamisen jälkeen.



Ohjeet injektointiin

Tärkeä huomautus:

- Tarkista käyttökuntoon saatettu liuos hiukkasten ja värinmuutosten varalta ennen antoa (liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä eikä siinä saa olla hiukkasia). Älä käytä ADYNOVI-valmistetta, jos liuos ei ole täysin kirkasta tai liennut täydellisesti.
1. Poista sininen korkki BAXJECT II Hi-Flow -laitteesta (kuva E). **Älä vedä ilmaa ruiskuun.** Liitä ruisku BAXJECT II Hi-Flow -laitteeseen. Luer-lock-ruiskun käyttöä suositellaan.
 2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (kuiva-aineinjektiopullo on nyt yläpuolella). Vedä käyttökuntoon saatettu liuos ruiskuun vetämällä mäntää taakse hitaasti (kuva F).
 3. Irrota ruisku. Liitä sopiva neula ja injektio laskimoon. Jos potilaan on tarkoitus saada enemmän kuin yksi injektiopullo ADYNOVI-valmistetta, samaan ruiskuun voi vetää usean injektiopullon sisällön.
Kunkin ADYNOVI-injektiopullon sekoittamiseen liuottimen kanssa tarvitaan erillinen BAXJECT II Hi-Flow -laite.
 4. Anna valmiste enintään 5 minuutin kuluessa (enimmäisinfuusionopeus on 10 ml/min).
 5. Hävitä käyttämättä jäänyt osuus asianmukaisella tavalla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Tarvittaessa annettava hoito

Seuraavissa verenvuototapahtumissa tekijä VIII:n aktiivisuus ei saa vastaavan ajanjakson aikana laskea annetun plasma-aktiivisuustason alapuolelle (prosentteina normaalista tai IU/dl-yksiköissä). Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää annoksen määrityksen apuna verenvuototapahtumissa ja leikkauksissa.

Taulukko 1: Annostusohje verenvuototapahtumia ja leikkauksia varten

Verenvuodon laajuus / kirurgisen toimenpiteen tyyppi	Tekijä VIII:n tarvittava pitoisuus (% tai IU/dl)	Annosten antotiheys (tunteina) / hoidon kesto (päivinä)
Verenvuoto Alkava hemartroosi, lihasverenvuoto tai suun verenvuoto	20 – 40	Injektio toistetaan 12–24 tunnin välein vähintään 1 päivän ajan, kunnes kipuna ilmenevä vuotoepisodi on mennyt ohi tai paraneminen on tapahtunut.
Laajempi hemartroosi, lihasverenvuoto tai hematooma	30 – 60	Injektio toistetaan 12–24 tunnin välein 3–4 tai useamman päivän ajan, kunnes kipu lakkaa ja akuutti toimintakyvyn vaje korjautuu.
Hengenvaaralliset verenvuodot	60 – 100	Injektio toistetaan 8–24 tunnin välein, kunnes vaara on ohi.
Leikkaus <i>Pieni</i> Hampaanpoisto mukaan lukien.	30 – 60	Injektio toistetaan 24 tunnin välein vähintään 1 päivän ajan, kunnes paraneminen on tapahtunut.
<i>Suuri</i>	80 – 100 (leikkausta ennen ja sen jälkeen)	Injektio toistetaan 8–24 tunnin välein, kunnes haava on parantunut riittävästi. Hoitoa jatketaan sen jälkeen vielä vähintään 7 vuorokauden ajan, jotta tekijä VIII -aktiivisuus pysyy 30–60 %:n (IU/dl) tasolla.

Estohoito

Pitkäaikaisessa estohoidossa suositeltu annos on 40–50 IU ADYNOVI-valmistetta painokiloa kohden kaksi kertaa viikossa, 3–4 päivän välein annettuna. Annosten ja antovälien säätämistä voidaan harkita saavutettujen tekijä VIII -pitoisuuksien ja potilaskohtaisen vuototaipumuksen perusteella.

Pediatriiset potilaat

Tarvittaessa annettavan hoidon annostus pediatriisille potilaille (12–18-vuotiaille) on sama kuin aikuispotilaiden annostus. 12–17-vuotiaiden potilaiden estohoito ei eroa aikuispotilaiden estohoidosta. ADYNOVI-valmisteen pitkäaikaisen käytön turvallisuutta alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Annosten ja antovälien säätämistä voidaan harkita saavutettujen tekijä VIII -pitoisuuksien ja potilaskohtaisen vuototaipumuksen perusteella.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ADYNOVI 250 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADYNOVI 500 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
ADYNOVI 1 000 IU / 2 ml injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII)

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Kohdan 4.8 lopussa selitetään, kuinka haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ADYNOVI on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ADYNOVI-valmistetta
3. Miten ADYNOVI-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ADYNOVI-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ADYNOVI on ja mihin sitä käytetään

ADYNOVI sisältää vaikuttavana aineena rurioktokogi alfa pegolia, joka on pegyloitu ihmisen hyytymistekijä VIII. Ihmisen hyytymistekijä VIII:aa on muokattu sen vaikutusajan pidentämiseksi. Hyytymistekijä VIII:aa tarvitaan veren hyytymiseen ja verenvuodon tyrehtymiseen. Hemofilia A -potilailta (joilla on synnynnäinen tekijä VIII:n puutos) se puuttuu tai se ei toimi kunnolla.

ADYNOVI-valmistetta käytetään vähintään 12-vuotiaiden potilaiden verenvuodon hoitoon ja estämiseen, kun potilaalla on hemofilia A (perinnöllinen verenvuotohäiriö, jonka aiheuttaa hyytymistekijä VIII:n puutos).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ADYNOVI-valmistetta

Älä käytä ADYNOVI-valmistetta

- jos olet allerginen rurioktokogi alfa pegolille, oktokogi alfalle tai jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen hiiri- tai hamsteriproteiineille.

Jos et ole varma asiasta, kysy lääkäriltäsi.

Varoitukset ja varotoimet

On tärkeää merkitä ADYNOVI-valmisteen eränumero muistiin. Joten aina kun saat uuden ADYNOVI-pakkauksen, merkitse päivämäärä ja eränumero (pakkauksessa sanan ”Lot” jälkeen) muistiin ja säilytä tiedot turvallisessa paikassa.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät ADYNOVI-valmistetta.

On olemassa pieni riski, että saat anafylaktisen reaktion (vaikea, äkillinen allerginen reaktio) ADYNOVI-valmisteesta. Sinun pitää olla tietoinen allergisten reaktioiden varhaisista merkeistä, joita ovat muun muassa ihottuma, nokkosihottuma, paukamat, yleistynyt kutina, huulten ja kielen turvotus, hengitysvaikeudet, vinkuva hengitys, puristava tunne rinnassa, yleinen pahoinvointi ja huimaus. Nämä voivat olla anafylaktisen sokin varhaisia oireita. Muita anafylaktisen sokin oireita voivat lisäksi olla äärimmäinen huimaus, tajunnan menetys ja äärimmäiset hengitysvaikeudet.

Jos saat mitään näistä oireista, keskeytä injektio heti ja ota yhteyttä lääkäriin. Vaikeat oireet, kuten hengitysvaikeudet ja pyöräytyminen, vaativat nopeaa ensihoitoa.

Jos sairastat sydänsairautta, kerro siitä lääkärille, sillä hyytymiskomplikaatioiden riski on tällöin tavallista suurempi.

Potilaat, joille kehittyy tekijä VIII:n estäjiä

Inhibiittorien (vasta-aineiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio, joka voi tapahtua minkä tahansa tekijä VIII-lääkkeen käytön aikana. Etenkin suurina pitoisuuksina esiintyessään nämä inhibiittorit estävät hoitoa vaikuttamasta oikein, ja sinua tai lastasi seurataan huolellisesti inhibiittorien kehittymisen varalta. Kerro lääkärille heti, jos verenvuotosi tai lapsesi verenvuoto ei ole hallittavissa ADYNOVI-valmisteella.

Katetriin liittyvät komplikaatiot

Jos hoitosi edellyttää keskuslaskimokatetria, on otettava huomioon keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, kuten paikalliset infektiot, bakteerien esiintyminen veressä ja katetrintipaikan tromboosi.

Lapset ja nuoret

ADYNOVI-valmistetta voidaan käyttää vain (vähintään 12-vuotiaiden) nuorten ja aikuisten hoitoon. Luetellut varoitukset ja varotoimet pätevät myös nuoriin.

Muut lääkevalmisteet ja ADYNOVI

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Hemofilia A:ta esiintyy naisilla vain harvoin. Siksi saatavilla ei ole tietoja ADYNOVI-valmisteen käytöstä raskauden tai imettämisen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ADYNOVI-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

ADYNOVI sisältää natriumia

ADYNOVI-valmiste sisältää enintään 12,42 mg natriumia (ruokasuola koostuu suurimmaksi osaksi natriumista) per injektiopullo, mikä on 0,62 % aikuisen päivittäisestä natriumin saantisuosituksesta.

Ruumiinpainostasi ja ADYNOVI-annoksestasi riippuen, voit saada valmistetta useita injektiopullollisia. Mikäli noudatat vähänatriumista ruokavaliota, on sinun otettava tämä huomioon.

3. Miten ADYNOVI-valmistetta käytetään

ADYNOVI-hoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, jolla on kokemusta hemofilia A -potilaiden hoidosta.

Lääkäri laskee ADYNOVI-annoksesi tilasi ja kehonpainosi perusteella sekä sen perusteella, käytetäänkö valmistetta verenvuodon ehkäisemiseen vai hoitoon. Se, miten usein lääkettä on annettava, riippuu siitä, miten hyvin ADYNOVI tehoaa omalla kohdallasi. Korvaushoito ADYNOVI-valmisteella on tavallisesti elinikäinen hoito.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Verenvuodon ehkäisy

Tavallinen annos ADYNOVI-valmistetta on 40–50 IU painokiloa kohden kaksi kertaa viikossa annettuna.

Verenvuodon hoito

ADYNOVI-annos lasketaan kehonpainosi ja halutun tekijä VIII -pitoisuuden mukaan. Tekijä VIII:n tavoitepitoisuus riippuu verenvuodon vaikeudesta ja sijainnista.

Jos sinusta tuntuu, että ADYNOVI-valmisteen teho on riittämätön, keskustele lääkärin kanssa.

Lääkäri tekee tarvittavat laboratoriokokeet varmistaakseen, että tekijä VIII -pitoisuutesi on riittävä.

Tämä on erityisen tärkeää, jos sinulle tehdään suuri leikkaus.

Käyttö lapsille ja nuorille

ADYNOVI-valmistetta voidaan käyttää vain (vähintään 12-vuotiaiden) nuorten ja aikuisten hoitoon. Nuorille annettava annos lasketaan myös painon mukaan, ja annos on sama kuin aikuisilla.

Miten ADYNOVI annetaan

ADYNOVI-valmisteen antaa tavallisesti lääkäri tai sairaanhoitaja injektiona laskimoon. Sinä voit tai joku muu voi myös antaa ADYNOVI-valmistetta injektiona, mutta vain riittävän koulutuksen jälkeen. Tämän pakkausselosteen lopussa on yksityiskohtaiset ohjeet itselääkitykseen.

Jos käytät enemmän ADYNOVI-valmistetta kuin sinun pitäisi

Käytä ADYNOVI-valmistetta juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma. Jos injektoit suositusta enemmän ADYNOVI-valmistetta, kerro siitä lääkärille mahdollisimman nopeasti.

Jos unohtat käyttää ADYNOVI-valmistetta

Älä injektoida kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava injektio aikataulun mukaisesti ja jatka lääkärin neuvomalla tavalla.

Jos lopetat ADYNOVI-valmisteen käytön

Älä lopeta ADYNOVI-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos ilmenee vaikeita, äkillisiä allergisia reaktioita (anafylaksia), injektointi on keskeytettävä välittömästi. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos saat jonkin seuraavista allergisten reaktioiden varhaisista oireista:

- ihottuma, nokkosihottuma, paukammat, yleistynyt kutina
- huulten ja kielen turpoaminen
- hengitysvaikeudet, vinkuva hengitys, puristava tunne rinnassa
- yleinen pahoinvointi
- huimaus ja tajunnan menetys.

Vaikeat oireet, kuten hengitysvaikeudet ja pyörrytys tai pyörtyminen, vaativat nopeaa ensihoitoa.

Potilaille, jotka ovat saaneet aiemmin hoitoa tekijä VIII:lla (enemmän kuin 150 hoitopäivää), inhibiittorien (ks. kohta 2) muodostuminen on melko harvinaista (alle yhdellä potilaalla 100:sta). Jos näin tapahtuu, lääkkeesi ei välttämättä enää toimi asianmukaisesti ja sinulle saattaa aiheutua jatkuvaa vuotoa. Jos näin tapahtuu, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä)
Päänsärky

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

Pahoinvointi

Ripuli

Ihottuma

Huimaus

Nokkosihottuma

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)

Punoitus, allerginen reaktio (yliherkkyys)

Inhibiittori tekijä VIII:lle inhibiittorit (potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa tekijä VIII:lla (enemmän kuin 150 hoitopäivää))

Joidenkin valkosolutyypin lisääntyminen

Infuusioreaktio

Silmien punoitus

Ihoon liittyvä haittavaikutus

Haittavaikutukset, joiden yleisyyttä ei tunneta (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)
Mahdollisesti hengenvaaralliset reaktiot (anafylaksia)

Muut haittavaikutukset lapsilla

Haittavaikutusten esiintyvyys, tyyppi ja vaikeusaste lapsilla ovat odotettavasti samoja kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ADYNOVI-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kestoaikana kuiva-aineinjektiopulloa voidaan säilyttää huoneenlämmössä (korkeintaan 30 °C) yhden, enintään 3 kuukautta kestävän jakson ajan. Tässä tapauksessa lääke vanhenee tämän 3 kuukauden jakson jälkeen tai valmisteen injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, sen mukaan, kumpi on aiemmin. Kirjaa 3 kuukauden huoneenlämmössä säilyttämisen päättymisaika ulkopakkaukseen. Valmistetta ei saa laittaa takaisin kylmäsäilytykseen huoneenlämmössä säilyttämisen jälkeen. Älä säilytä liuosta kylmässä käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Käytä valmiste 3 tunnin kuluessa, kun kuiva-aine on liennut kokonaan.

Valmiste on kertakäyttöinen. Hävitä käyttämättä jäänyt osuus asianmukaisella tavalla.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ADYNOVI sisältää

- Vaikuttava aine on rurioktokogi alfa pegoli (pegyloitu ihmisen hyytymistekijä VIII, joka valmistetaan rekombinantilla DNA-tekniikalla). Jokainen kuiva-aineinjektiopullo sisältää nimellisesti 250, 500 tai 1 000 IU rurioktokogi alfa pegolia.
- Liutininjektiopullo sisältää 2 ml injektionesteisiin käytettävää vettä.
- Muut aineet ovat mannitoli, trehaloosidihydraatti, histidiini, glutationi, natriumkloridi, kalsiumklorididihydraatti, tris(hydroksimetyyli)aminometaani ja polysorbaatti 80. Ks. kohta 2 "ADYNOVI sisältää natriumia".

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

ADYNOVI on injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten (injektiokuiva-aine, liuosta varten). Kuiva-aine on valkoinen tai vaalea mureneva jauhe. Liuotin on kirkasta ja väritöntä liuosta. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuos on kirkasta ja väritöntä eikä siinä näy vieraita hiukkasia.

Myyntiluvan haltija

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu/>

Valmistus- ja anto-ohjeet

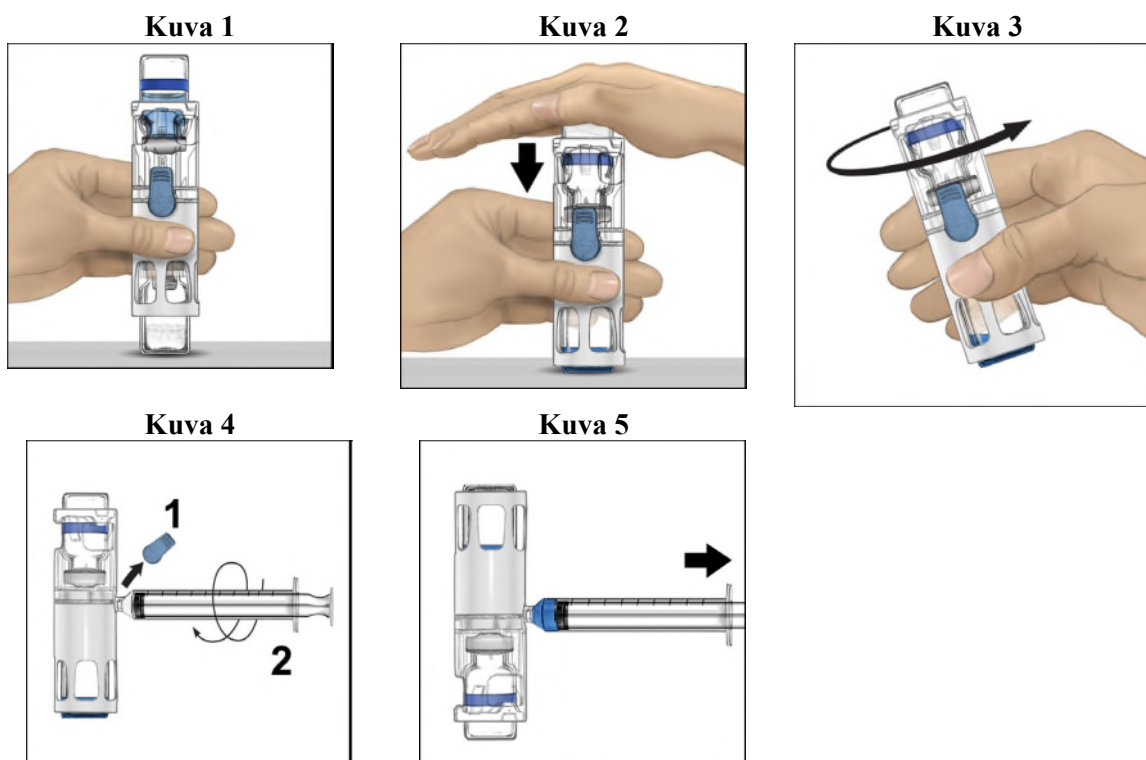
ADYNOVI-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai liuotinten kanssa.

Valmisteen nimen ja eränumeron kirjaaminen aina ADYNOVI-valmistetta annettaessa on erittäin suositeltavaa. Läpipainopakkauksessa on repäisyetiketit.

Käyttökuntoon saattamisen ohjeet

- Älä käytä etiketeissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
 - Ei saa käyttää, jos läpipainopakkauksen kansi ei ole tiiviisti kiinni.
 - Älä säilytä liuosta kylmässä käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
1. Jos valmistetta säilytetään vielä jääkaapissa, ota suljettu läpipainopakkaus (sisältää kuiva-aine- ja liuotininjektiopullot esikoottuina käyttökuntoon saattamiseen tarkoitetun järjestelmän kanssa) jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (15 °C – 25 °C).
 2. Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
 3. Avaa ADYNOVI-läpipainopakkaus poistamalla kansi. Poista BAXJECT III -järjestelmä läpipainopakkauksesta.
 4. Aseta kuiva-aineinjektiopullo tasaiselle pinnalle niin, että liuotininjektiopullo on ylimpänä (kuva 1). Liuotininjektiopullossa on sininen raita. Älä poista sinistä korkkia, ennen kuin myöhemmässä vaiheessa niin neuvotaan.
 5. Pitele kuiva-aineinjektiopulloa toisella kädellä BAXJECT III -järjestelmässä ja paina liuotininjektiopulloa tasaisesti alaspäin toisella kädellä, kunnes järjestelmä on painunut kokonaan kasaan ja liuotin virtaa kuiva-aineinjektiopulloon (kuva 2). Älä kallista järjestelmää, ennen kuin siirto on valmis.
 6. Tarkista, että liuottimen siirto on valmis. Pyöritä varovasti, kunnes kaikki materiaali on liuennut (kuva 3). Varmista, että kuiva-aine on liuennut kokonaan. Muuten kaikki käyttökuntoon saatettu

liuos ei kulkeudu laitteen suodattimen läpi. Valmiste liukenee nopeasti (tavallisesti alle minuutissa). Käyttökuntoon saattamisen jälkeen liuoksen pitäisi olla kirkasta ja väritöntä eikä siinä saa näkyä vieraita hiukkasia.



Ohjeet injektointiin

Annon aikana on käytettävä aseptista (puhdasta ja vähäbakteerista) tekniikkaa.

Tärkeä huomautus:

- Tarkista käyttökuntoon saatettu liuos hiukkasten ja värinmuutosten varalta ennen antoa (liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä eikä siinä saa olla hiukkasia). Älä käytä, jos liuos ei ole täysin kirkasta tai liuennut täydellisesti.
1. Poista sininen korkki BAXJECT III -laitteesta (kuva 4). **Älä vedä ilmaa ruiskuun.** Liitä ruisku BAXJECT III -laitteeseen. Luer-lock-ruiskun käyttöä suositellaan.
 2. Käännä järjestelmä ylösalaisin (kuiva-aineinjektiopullo on nyt yläpuolella). Vedä käyttökuntoon saatettu liuos ruiskuun vetämällä mäntää taakse hitaasti (kuva 5).
 3. Irrota ruisku, liitä perhosneula ruiskuun ja injektoidu käyttökuntoon saatettu liuos laskimoon. Liuos on annettava hitaasti, potilaan mukavuustason mukaan määritetyllä nopeudella, joka ei ylitä 10 ml:aa minuutissa. (Ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset.)
 4. Hävitä käyttämättä jäänyt osuus asianmukaisella tavalla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Tarvittaessa annettava hoito

Seuraavissa verenvuototapahtumissa tekijä VIII:n aktiivisuus ei saa vastaavan ajanjakson aikana laskea annetun plasma-aktiivisuustason alapuolelle (prosentteina normaalista tai IU/dl-yksiköissä). Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää annoksen määrityksen apuna verenvuototapahtumissa ja leikkauksissa.

Taulukko 1: Annostusohje verenvuototapahtumia ja leikkauksia varten

Verenvuodon laajuus / kirurgisen toimenpiteen tyyppi	Tekijä VIII:n tarvittava pitoisuus (% tai IU/dl)	Annosten antotiheys (tunteina) / hoidon kesto (päivinä)
Verenvuoto Alkava hemartroosi, lihasverenvuoto tai suun verenvuoto	20 – 40	Injektio toistetaan 12–24 tunnin välein vähintään 1 päivän ajan, kunnes kipuna ilmenevä vuotoepisodi on mennyt ohi tai paraneminen on tapahtunut.
Laajempi hemartroosi, lihasverenvuoto tai hematooma	30 – 60	Injektio toistetaan 12–24 tunnin välein 3–4 tai useamman päivän ajan, kunnes kipu lakkaa ja akuutti toimintakyvyn vajeus korjautuu.
Hengenvaaralliset verenvuodot	60 – 100	Injektio toistetaan 8–24 tunnin välein, kunnes vaara on ohi.
Leikkaus <i>Pieni</i> Hampaanpoisto mukaan lukien.	30 – 60	Injektio toistetaan 24 tunnin välein vähintään 1 päivän ajan, kunnes paraneminen on tapahtunut.
<i>Suuri</i>	80 – 100 (leikkausta ennen ja sen jälkeen)	Injektio toistetaan 8–24 tunnin välein, kunnes haava on parantunut riittävästi. Hoitoa jatketaan sen jälkeen vielä vähintään 7 vuorokauden ajan, jotta tekijä VIII -aktiivisuus pysyy 30–60 %:n (IU/dl) tasolla.

Estohoito

Pitkäaikaisessa estohoidossa suositeltu annos on 40–50 IU ADYNOVI-valmistetta painokiloa kohden kaksi kertaa viikossa, 3–4 päivän välein annettuna. Annosten ja antovälien säätämistä voidaan harkita saavutettujen tekijä VIII -pitoisuuksien ja potilaskohtaisen vuototaipumuksen perusteella.

Pediatriset potilaat

Tarvittaessa annettavan hoidon annostus pediatrisille potilaille (12–18-vuotiaille) on sama kuin aikuispotilaiden annostus. 12–17-vuotiaiden potilaiden estohoito ei eroa aikuispotilaiden estohoidosta. ADYNOVI-valmisteen pitkäaikaisen käytön turvallisuutta alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Annosten ja antovälien säätämistä voidaan harkita saavutettujen tekijä VIII -pitoisuuksien ja potilaskohtaisen vuototaipumuksen perusteella.