

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADYNOVI 250 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
ADYNOVI 500 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
ADYNOVI 1 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
ADYNOVI 2 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
ADYNOVI 3 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### ADYNOVI 250 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Viens flakons nomināli satur 250 SV cilvēka VIII asinsreces faktora (rDNS), alfa rurioktokoga pegola (rurioctocog alfa pegol), kas atbilst koncentrācijai 50 SV/ml pēc sagatavošanas ar 5 ml šķīdinātāja.

### ADYNOVI 500 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Viens flakons nomināli satur 500 SV cilvēka VIII asinsreces faktora (rDNS), alfa rurioktokoga pegola (rurioctocog alfa pegol), kas atbilst koncentrācijai 100 SV/ml pēc sagatavošanas ar 5 ml šķīdinātāja.

### ADYNOVI 1 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Viens flakons nomināli satur 1 000 SV cilvēka VIII asinsreces faktora (rDNS), alfa rurioktokoga pegola (rurioctocog alfa pegol), kas atbilst koncentrācijai 200 SV/ml pēc sagatavošanas ar 5 ml šķīdinātāja.

### ADYNOVI 2 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Viens flakons nomināli satur 2 000 SV cilvēka VIII asinsreces faktora (rDNS), alfa rurioktokoga pegola (rurioctocog alfa pegol), kas atbilst koncentrācijai 400 SV/ml pēc sagatavošanas ar 5 ml šķīdinātāja.

### ADYNOVI 3 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Viens flakons nomināli satur 3 000 SV cilvēka VIII asinsreces faktora (rDNS), alfa rurioktokoga pegola (rurioctocog alfa pegol), kas atbilst koncentrācijai 600 SV/ml pēc sagatavošanas ar 5 ml šķīdinātāja.

Aktivitāte (starptautiskajās vienībās) tiek noteikta, izmantojot hromogēno testu. ADYNOVI specifiskā aktivitāte ir aptuveni 3 800-6 000 SV/mg proteīna.

Alfa rurioktokoga pegols (PEGilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS)) ir proteīns, kas satur 2332 aminoskābes ar aptuveno molekulmasu 280 kDa, kas ir konjugēts ar 20 kDa polietilēna glikolu (PEG). Tas tiek iegūts, izmantojot rekombinantās DNS metodi Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnu līnijā.

### Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Viens pulvera flakons satur 0,45 mmol (10 mg) nātrija, skat. 4.4. apakšpunktā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai).

Pulveris: balts vai gandrīz balts irdens pulveris.

Šķīdinātājs: dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas profilaksei un ārstēšanai pacientiem no 12 gadu vecuma ar A hemofiliju (iedzimts VIII faktora deficīts).

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāveic hemofilijas ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

##### Iepriekš neārstēti pacienti

ADYNOVI drošums un efektivitāte iepriekš neārstētiem pacientiem līdz šim nav pierādīti. Dati nav pieejami.

##### Ārstēšanas uzraudzība

Lai aprēķinātu ievadāmo devu un noteiktu atkārtoto infūziju biežumu, ārstēšanas laikā ir pienācīgi jānosaka VIII faktora līmenis. Katra pacienta reakcija uz VIII faktoru var atšķirties, tāpēc ir iespējami dažādi pusperiodi un atveseļošanās pakāpes. Ja deva ir balstīta uz ķermeņa masu, tā var būt jāpielāgo pacientiem ar pārmērīgi mazu vai lielu ķermeņa masu. Nozīmīgas ķirurģiskas iejaukšanās gadījumā ir obligāta precīza aizstājterapijas uzraudzība, izmantojot koagulācijas analīzi (VIII faktora darbība plazmā).

Faktisko datu pētījumā ir norādīts, ka VIII faktora līmeni plazmā var uzraudzīt, izmantojot hromogēniska substrāta metodi vai vienas stadijas asinsreces testu, ko parasti izmanto klīniskajās laboratorijās.

##### Devas

Aizstājterapijas deva un ilgums ir atkarīgi no VIII faktora deficīta smaguma, asiņošanas vietas un pakāpes, kā arī pacienta klīniskā stāvokļa.

Ievadītā VIII faktora vienību skaitu izsaka starptautiskās vienībās (SV), kas ir saistītas ar pašreizējo Pasaules Veselības organizācijas (PVO) koncentrācijas standartu VIII faktoru saturošām zālēm. VIII faktora aktivitāte plazmā ir izteikta vai nu procentos (salīdzinot ar normālo cilvēka plazmu), vai vēlams starptautiskās vienībās (salīdzinot ar starptautisko standartu VIII faktoram plazmā).

Viena VIII faktora aktivitātes starptautiskā vienība (SV) atbilst VIII faktora daudzumam vienā ml normai atbilstošas cilvēka plazmas.

##### *Ārstēšana pēc vajadzības*

Nepieciešamā VIII faktora deva tiek aprēķināta, balstoties uz empīriskiem novērojumiem, ka VIII faktora 1 SV uz kilogramu ķermeņa masas paaugstina plazmā esošā VIII faktora aktivitāti par 2 SV/dl. Nepieciešamā deva tiek noteikta, izmantojot šādu formulu:

Nepieciešamās starptautiskās vienības (SV) =  
 ķermeņa masa (kg) x VIII faktora vēlamā paaugstināšanās (%) x 0,5

Daudzums, kas jāievada, un ievadīšanas biežums vienmēr ir jāpiemēro klīniskajai efektivitātei katrā konkrētajā gadījumā.

Attiecībā uz tālāk minētajiem asiņošanas gadījumiem, VIII faktora aktivitātes rādītāji nedrīkst būt zemāki par doto plazmas aktivitātes līmeni (izteikti procentos (%)) no normas vai SV/dl) atbilstošajā periodā.

Tālāk norādīto 1. tabulu var izmantot devu noteikšanai asiņošanas gadījumos un ķirurģijā.

**1. tabula. Norādījumi devu noteikšanai asiņošanas vai operācijas gadījumā**

Asiņošanas pakāpe/ķirurģiskās procedūras veids	Nepieciešamais VIII faktora līmenis (% vai SV/dl)	Devu biežums (stundas)/terapijas ilgums (dienas)
<b>Asiņošana</b> Hemartroze agrīnā stadijā, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtot injekcijas ik pēc 12–24 stundām. Vismaz 1 dienu, līdz asiņošana, par ko liecina sāpes, beidzas vai ir panākta sadzīšana.
Izteiktāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtot injekcijas ik pēc 12–24 stundām 3–4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes vai akūta nespēja.
Dzīvībai bīstama asiņošana	60 – 100	Atkārtot injekcijas ik pēc 8–24 stundām, līdz ir novērsti draudi.
<b>Operācija</b> <i>Neliela</i> Tostarp zoba ekstrakcija	30 – 60	Ik pēc 24 stundām vismaz 1 dienu, kamēr ir panākta sadzīšana.
<i>Liela</i>	80 – 100  (pirms un pēc operācijas)	Atkārtot injekcijas ik pēc 8–24 stundām, līdz brūce ir pietiekami sadzījusī, pēc tam turpināt terapiju vēl vismaz 7 dienas, lai VIII faktora aktivitāte būtu 30–60% (SV/dl) līmenī.

### *Profilakse*

Ilgtermiņa profilaksei ieteicamā deva ir 40–50 SV ADYNOVI uz kilogramu ķermeņa masas divas reizes nedēļā ar 3–4 dienu intervāliem. Var apsvērt devu un ievadīšanas intervālu pielāgošanu, balstoties uz sasniegto FVIII līmeni un individuālo tendenci uz asiņošanu (skatīt 5.1., 5.2. apakšpunktu).

### *Pediātriskā populācija*

Ārstēšanas pēc vajadzības deva bērniem (no 12 līdz 18 gadiem) ir tāda pati kā pieaugušajiem. Profilakse pacientiem no 12 līdz 18 gadu vecumam ir tāda pati kā pieaugušajiem. Pašlaik pieejamie dati par pacientiem vecumā līdz 12 gadiem ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā. Var apsvērt devu un ievadīšanas intervālu pielāgošanu, balstoties uz sasniegto FVIII līmeni un individuālo tendenci uz asiņošanu (skatīt 5.1., 5.2. apakšpunktu).

### Lietošanas veids

ADYNOVI ir paredzētas intravenozai lietošanai.

Ievadīšanas ātrums ir jānosaka līdz maksimāli 10 ml/min, lai neradītu diskomfortu pacientam.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, sākotnējo alfa oktokoga molekulu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Zināma alerģiska reakcija pret peļu vai kāmjū proteīnu.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Paaugstināta jutība

Lietojot ADYNOVI, ir ziņots par alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaksi. Zāles satur nelielu daudzumu peļu un kāmjū izcelsmes proteīnu. Ja tiek novēroti paaugstinātas jutības simptomi, pacientam nekavējoties jāpārtrauc zāļu lietošana un jāsazinās ar ārstu. Pacienti jāinformē par paaugstinātas jutības reakciju agrīniem simptomiem, tostarp nātreni, vispārēju nātreni, spiedošu sajūtu krūškurvī, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Šoka gadījumā jālieto standarta terapija šoka ārstēšanai.

#### Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir zināma A hemofilijas pacientu ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG imūnglobulīni, kas darbojas pret VIII faktora prokoagulanta aktivitāti un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) mililitrā plazmas, izmantojot modificētu testu. Inhibitoru veidošanās risks ir savstarpēji saistīts ar slimības smagumu, kā arī ar VIII faktora iedarbību, šis risks ir vislielākais pirmajās 50 terapijas dienās, bet dzīves laikā tas saglabājas un ir zems.

Inhibitoru veidošanās klīniskā nozīmība ir atkarīga no inhibitora titra, jo zems titrs rada mazāku nepietiekamas klīniskās atbildes reakcijas risku nekā augsta titra inhibitori.

Kopumā visiem ar VIII asinsreces faktoru saturošām zālēm ārstētajiem pacientiem uzmanīgi jākontrolē inhibitoru veidošanās, izmantojot atbilstošu klīnisko novērošanu un laboratoriskos testus. Ja netiek sasniegts gaidītais VIII asinsreces faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu VIII faktora devu, jāpārbauda VIII asinsreces faktora inhibitoru klātbūtne. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var nebūt efektīva un, iespējams, būs jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu ārstēšana jāvada ārstiem, kam ir pieredze hemofilijas ārstēšanā un ārstēšanā VIII faktora inhibitoru veidošanās gadījumā.

#### Imūnās tolerances indukcija (ITI)

Nav pieejami klīniskie dati par ADYNOVI lietošanu ITI.

#### Kardiovaskulārie notikumi

Pacientiem ar esošiem kardiovaskulārā riska faktoriem aizstājterapija ar VIII faktoru var palielināt kardiovaskulāro risku.

### Ar katetru saistītas komplikācijas terapijā

Ja ir nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), ir jāizvērtē ar CVPI saistītie riski, tostarp lokālas infekcijas, bakteriēmija un tromboze katetra ievadīšanas vietā.

### Apsvērumi saistībā ar palīgvielām

Šīs zāles satur līdz 12,42 mg nātrija flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,62% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem. Atkarībā no ķermeņa masas un devas pacients var saņemt vairāk par vienu flakonu. Tas jāņem vērā pacientiem, kuri ievēro diētu ar kontrolētu nātrija saturu.

Pēc katras ADYNOVI devas ievadīšanas pacientam ir stingri ieteicams pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu saikni starp pacientu un zāļu sērijas numuru.

### Pediatriskā populācija

Uzskaitītie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav ziņots par cilvēka VIII asinsreces faktoru (rDNS) saturošu zāļu mijiedarbību ar citām zālēm.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Dzīvnieku reproduktivitātes pētījumi ar VIII faktoru nav veikti. Tā kā sievietēm A hemofilija ir sastopama reti, nav pieredzes par VIII faktora lietošanu grūtniecības un barošanas ar krūti laikā. Tāpēc VIII faktoru grūtniecības un barošanas ar krūti periodā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir būtiski nepieciešams.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

ADYNOVI neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Paaugstināta jutība vai alerģiskas reakcijas (kas var ietvert angioedēmu, dedzināšanu un durstīšanas sajūtu injekcijas vietā, drebuļus, pietvīkumu, vispārēju nātreni, galvassāpes, nātreni, hipotensiju, letarģiju, sliktu dūšu, nemieru, tahikardiju, spiedošu sajūtu krūškurvī, tirpšanu, vemšanu, sēkšanu) ir novērotas reti un dažos gadījumos var progresēt līdz smagai anafilaksei (tajā skaitā šokam). A hemofilijas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar VIII faktoru, tostarp ADYNOVI, var veidoties neitralizējošas antivielas (inhibitori). Ja šādi inhibitori veidojas, tie var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofilijas centru. (skatīt 5.1. apakšpunktu).

##### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

ADYNOVI drošums tika novērtēts 365 iepriekš ārstētiem pacientiem, kuriem bija smaga A hemofilija (VIII faktors — mazāk par 1% no normas) un kuri saņēma vismaz vienu ADYNOVI devu 6 pabeigtos daudzcentru, prospektīvos, atklātos klīniskajos pētījumos un 1 notiekošā klīniskajā pētījumā.

Tālāk redzamā tabula ir izveidota saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju (orgānu sistēmu klase un ieteiktais termina līmenis).

Biežums tika novērtēts atbilstoši šādam iedalījumam: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības uzskaitītas to nopietnības samazinājuma secībā.

## 2. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar ADYNOVI lietošanu

MedDRA standarta orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības	Biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	VIII faktora inhibīcija	Retāk (IeĀP)*
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Retāk
	Anafilaktiska reakcija**	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži
	Reibonis	Bieži
Acu bojājumi	Acu hiperēmija	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Bieži
	Slikta dūša	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi	Bieži
	Niezoši izsitumi	Retāk
	Nātrene	Bieži
Izmeklējumi	Palielināts eozinofilo leukocītu skaits	Retāk
Trauma, saindēšanās un procedūras komplikācijas	Ar infūziju saistītas reakcijas	Retāk
*Biežums ir balstīts uz FVIII saturošo zāļu pētījumiem, kuros tika iekļauti pacienti ar smagu A hemofiliju. IeĀP = iepriekš ārstēti pacienti Norādītais biežums tika aprēķināts, ņemot vērā visas nevēlamās blakusparādības — gan saistītās, gan nesaistītās. **Blakusparādība, kas konstatēta pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.		

### Atlasīto nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Paaugstināta jutība*

Novērotais paaugstinātas jutības notikums bija mēreni, pārejoši un mazāk būtiski izsitumi, kas radās vienam 2 gadus vecam pacientam, kuram iepriekš, lietojot ADYNOVI, bija novēroti izsitumi.

#### *Pediātriskā populācija*

Nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe bērniem ir paredzama tāda pati kā pieaugušajiem. ADYNOVI drošums tika novērtēts 38 pacientiem līdz 6 gadu vecumam un 34 pacientiem no 6 līdz 12 gadu vecumam, un šie pacienti tika pakļauti iedarbībai attiecīgi kopā 2880 dienas un 2975 dienas. Vidējais (standarta novirze, *standard deviation*, SD) vecums attiecīgi bija 3,3 (1,55) gadi un 8,1 (1,92) gads.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

#### 4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par rekombinanta VIII asinsreces faktora pārdozēšanas simptomiem.

### 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiskie līdzekļi, asins koagulācijas faktors VIII, ATĶ kods: B02BD02.

VIII faktora/fon Villebranda (von Willebrand) faktora komplekss sastāv no divām molekulām (VIII faktora un fon Villebranda faktora) ar atšķirīgām fizioloģiskām funkcijām. Ja zāles ievada pacientam ar hemofiliju, VIII faktors saistās ar fon Villebranda faktoru pacienta asinsritē. Aktivizētais VIII faktors darbojas kā aktivizētā IX faktora līdzfaktors, paātrinot X faktora pārvēršanu par aktivizēto X faktoru, kas pārvērš protrombīnu par trombīnu. Pēc tam trombīns pārvērš fibrinogēnu par fibrīnu un izveidojas trombs. A hemofilija ir ar dzimumu saistīti iedzimti asinsreces traucējumi samazināta VIII:C faktora līmeņa dēļ, kas spontāni, traumas vai ķirurģiskas traumas rezultātā izraisa plašu asiņošanu locītavās, muskuļos vai iekšējos orgānos. Izmantojot aizstājterapiju, VIII faktora līmenis plazmā tiek paaugstināts, tādējādi īslaicīgi tiek novērsta faktora nepietiekamība un tiek koriģētas asiņošanas tendences.

Alfa rurioktokoga pegols, ir pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors ar pagarinātu pusperiodu. Alfa rurioktokoga pegols ir alfa oktokoga kovalents konjugāts, kas sastāv no 2332 aminoskābēm ar polietilēnglikola (PEG) reaģentu (MW 20 kDa). Alfa rurioktokoga pegola terapeitiskā darbība ir atvasināta no alfa oktokoga, ko ražo no Ķīnas kāmjū olnīcu šūnām, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju. Pēc tam alfa oktokogs tiek kovalenti konjugēts ar PEG reaģentu. PEG daļa tiek konjugēta alfa oktokogam, lai palielinātu plazmas pusperiodu.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

ADYNOVI drošums, efektivitāte un farmakokinētika tika novērtēti galvenajā, daudzcentru, atvērtā, prospektīvā klīniskajā pētījumā, kurā salīdzināja efektivitāti profilaktiskas terapijas režīmam divreiz nedēļā un ārstēšanai pēc pieprasījuma, kā arī noteica hemostatisko efektivitāti asiņošanas epizožu ārstēšanā. Kopumā 137 iepriekš ārstēti vīrieši (no 12 līdz 65 gadiem) ar smagu A hemofiliju saņēma vismaz vienu ADYNOVI infūziju. Divdesmit pieci pacienti no 137 pacientiem bija pusaudži (no 12 līdz 18 gadiem).

#### *Imūngenitāte*

Nevienam no iepriekš ārstētajiem pacientiem (IeĀP), kuri piedalījās vienā vai vairākos no 6 pabeigtajiem klīniskajiem pētījumiem, pastāvīgas neitralizējošas (inhibējošas) antivielas pret FVIII  $\geq 0,6$  BV/ml koncentrācijā neattīstījās (balstoties uz Betesda testa Neimegenas modifikāciju). Vienam pacientam attīstījās pārejošs FVIII inhibitors zemākajā robežkoncentrācijā, kas liecina par pozitīvu rezultātu (0,6 BV); tas notika individuāli pielāgotās profilakses laikā, kuras mērķis bija sasniegt 8–12% FVIII faktora koncentrāciju.

Notiekošajā pētījumā, kurā piedalās <6 gadus veci iepriekš neārstēti pacienti ar smagu A hemofiliju, tika saņemti ziņojumi par 9 FVIII inhibitoru attīstības gadījumiem, kas saistīti ar ADYNOVI terapiju.



## Profilakse

Pacienti saņēma profilaktisku terapiju ( $n = 120$ ) ar ADYNOVI devu 40–50 SV uz kilogramu divreiz nedēļā vai ārstēšanu pēc vajadzības ( $n = 17$ ) ar ADYNOVI devu 10–60 SV uz kilogramu 6 mēnešus. Vidējais devu intervāls bija 3,6 dienas, un vidējā deva (SD) bija 48,7 (4,4) SV/kg. Vienam simtam astoņpadsmit profilaktiskās terapijas pacientu no 120 pacientiem (98%) saglabāja ieteicamo sākuma režīmu bez devas pielāgošanas, un 2 pacientiem palielināja devu līdz 60 SV/kg profilakses laikā mērķa locītavu asiņošanas dēļ.

Protokolam atbilstošā populācijā, t. i., atbilstīgi protokolā norādītajām devu prasībām, kopumā 101 pacients saņēma zāles divas reizes nedēļā profilakses grupā, bet 17 pacienti tika ārstēti epizodiski ārstēšanas pēc vajadzības grupā. Vidējais asiņošanas gadījumu biežums gadā (ABR — *Annualised bleeding rate*) ārstēšanas pēc vajadzības grupā bija 41,5 gadījumi salīdzinājumā ar 1,9 gadījumiem, saņemot zāles divas reizes nedēļā profilakses grupā. Vidējais locītavu ABR (1. cet.; 3. cet.) ārstēšanas pēc vajadzības grupā bija 38,1 gadījums (24,5; 44,6) salīdzinājumā ar 0,0 gadījumiem (0,0; 2,0) profilakses grupā, un vidējais spontānas ABR bija 21,6 gadījumi (11,2; 33,2) ārstēšanas pēc vajadzības grupā salīdzinājumā ar 0,0 gadījumiem (0,0; 2,2) profilakses grupā. Pilnas analīzes populācijas rezultāti bija līdzīgi protokolam atbilstošās populācijas rezultātiem. Vērts atzīmēt, ka ABR nav salīdzināms starp atšķirīgiem faktora koncentrātiem un starp atšķirīgiem klīniskajiem pētījumiem.

Četrdesmit pacientiem no 101 (40%) bija asiņošanas epizodes, 58 pacientiem no 101 (57%) bija locītavu asiņošanas epizodes, un 58 pacientiem no 101 (57%) bija spontānas asiņošanas epizodes profilakses grupā. Visiem pacientiem ārstēšanas pēc pieprasījuma grupā bija asiņošanas epizodes, tostarp locītavu vai spontānas asiņošanas epizodes.

### Asiņošanas epizožu ārstēšana

Kopumā 518 asiņošanas epizodes tika ārstētas ar ADYNOVI protokolam atbilstošā populācijā. No tām 361 asiņošanas epizode ( $n = 17$  pacienti) radās ārstēšanas pēc vajadzības grupā, bet 157 epizodes ( $n = 61$  pacients) radās profilakses grupā. Vidējā infūzijas deva, lai ārstētu visas asiņošanas epizodes protokolam atbilstošā populācijā, bija 32,0 (starpkvartīļu diapazons (IQR- *Interquartile Range*): 21,5) SV uz kilogramu. Kopumā 95,9% no asiņošanas epizodēm tika kontrolētas ar 1–2 infūzijām, bet 85,5% tika kontrolētas tikai ar 1 infūziju. No 518 asiņošanas epizodēm 96,1% epizožu tika novērtētas kā izcilas (pilnīgs sāpju atvieglojums vai asiņošanas objektīvu pazīmju zudums) vai kā labas (noteiktas pakāpes sāpju atvieglojums un/vai asiņošanas pazīmju uzlabojums pēc vienas infūzijas), reaģējot uz ārstēšanu ar ADYNOVI.

### Pediātriskā populācija līdz 12 gadu vecumam

Kopumā 66 iepriekš ārstētiem pacientiem ar smagu A hemofiliju tika noteiktas devas (32 pacienti vecumā līdz 6 gadiem, un 34 pacienti vecumā no 6 līdz 12 gadiem) pediātriskā pētījumā. ADYNOVI profilaktiskā deva bija no 40 līdz 60 SV/kg divreiz nedēļā. Vidējā deva (SD) bija 54,3 (6,3) SV/kg, un vidējais infūzijas biežums nedēļā bija 1,87 reizes. Vidējais kopējais ABR bija 2,0 (IQR: 3,9) 65 pacientiem protokolam atbilstošā populācijā, un vidējais ABR spontānas asiņošanas un locītavu asiņošanas epizodēm bija 0 (IQR: 1,9). Divdesmit četriem pacientiem no 65 (37%) nebija asiņošanas epizožu, 47 pacientiem no 65 (72%) nebija locītavu asiņošanas epizožu, un 43 pacientiem no 65 (66%) nebija spontānas asiņošanas epizožu profilakses grupā.

No 70 asiņošanas epizodēm, kas novērotas pediātriskajā pētījumā, 82,9% epizožu bija kontrolētas ar 1 infūziju un 91,4% epizožu tika kontrolētas ar 1 vai 2 infūzijām. Asiņošanas kontrole tika novērtēta kā izcila (pilnīgs sāpju atvieglojums vai asiņošanas objektīvu pazīmju zudums) vai kā laba (noteiktas pakāpes sāpju atvieglojums un/vai asiņošanas pazīmju uzlabojums pēc vienas infūzijas) 63 asiņošanas epizodēs no 70 (90,0%).

### Perioperatīvās procedūras (ķirurģiskā profilakse)

Kopumā 21 lielas ķirurģiskās procedūras un 5 papildu nelielas ķirurģiskās procedūras tika veiktas un novērtētas 21 unikālam pacientam ķirurģiskajā pētījumā. Lielās ķirurģiskās procedūrās sākotnējā deva pirms operācijas bija diapazonā no 36 SV/kg līdz 109 SV/kg (vidējā vērtība: 63 SV/kg); kopējā deva pēc operācijas bija diapazonā no 186 SV/kg līdz 1320 SV/kg (vidējā vērtība: 490 SV/kg). Lielās ķirurģiskās procedūrās vidējā kopējā deva bija 553 SV/kg (diapazons: 248-1394 SV/kg); nelielās ķirurģiskās procedūrās vidējā kopējā deva bija 106 SV/kg (diapazons: 76-132 SV/kg).

Perioperatīvā hemostatiskā efektivitāte tika novērtēta kā izcila (asiņošanas zudums mazāks par to, kas paredzēts tāda paša tipa procedūrai, kas veikta pacientam bez hemofilijas, vai līdzvērtīgs tam, un nepieciešamie asins komponenti pārļiešanai ir mazāk, nekā paredzēts populācijai bez hemofilijas, vai līdzīgi tam) visās 26 (21 lielās, 5 nelielās) procedūrās. Vidējais (IQR) novērotais operācijas laikā zaudētais asins zudums (n = 14) bija 10,0 (20,0) ml salīdzinājumā ar paredzamo vidējo asins zudumu (n = 14) 150,0 (140,0) ml lielās ortopēdiskās operācijās.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus zālēm ADYNOVI vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās attiecībā uz iedzimta VIII faktora deficīta novēršanu. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

### Ilgtermiņa profilaktiskā ārstēšana pediatrikiem un pieaugušiem pacientiem

ADYNOVI ilgtermiņa drošuma un efektivitāte asiņošanas epizožu profilaksē un ārstēšanā tika izvērtēta 216 pediatrikiem un pieaugušiem IeĀP ar smagu A hemofiliju, kuri iepriekš piedalījušies citos ADYNOVI pētījumos vai arī nekad iepriekš ADYNOVI nebija lietojuši. Ārstētajā populācijā pacienti saņēma fiksētu devu divreiz nedēļā — no 40 līdz 50 SV/kg pacientiem, kuri ir  $\geq 12$  gadus veci, un no 40 līdz 60 SV/kg pacientiem, kuri ir  $< 12$  gadus veci. Deva tika pielāgota līdz pat 80 SV/kg divreiz nedēļā, ja tas bija vajadzīgs, lai nodrošinātu, ka FVIII minimālā koncentrācija ir  $> 1\%$ . Pacienti, kuri piekrita individuāli pielāgotas (farmakokinētiski pielāgotas) profilakses kursam, saņēma līdz pat 80 SV/kg devu vienā infūzijā; kursa mērķis bija nodrošināt, ka FVIII minimālā koncentrācija ir  $\geq 3\%$  vismaz divreiz nedēļā. ABR uz profilaktisko kursu, asiņošanas vieta un etioloģija ir norādīta 3. tabulā.

### 3. tabula. Vidējais asiņošanas gadījumu biežums gadā (ABR) uz profilaktisko kursu (ĀP populācija)

Asiņošanas vietas etioloģija	Divreiz nedēļā (N = 186)	Ik 5 dienas (N = -56)	Ik 7 dienas (N = 15)	FK pielāgotais <sup>a</sup> (N = 25)
	Vidējais [Paredzami punkti — 95% ticamības intervāls]			
Kopā	2,2 [1,85 - 2,69]	2,1 [1,54 - 2,86]	2,7 [1,44 - 5,20]	2,6 [1,70 - 4,08]
Locītava	1,2 [0,96 - 1,58]	1,1 [0,81 - 1,55]	2,0 [0,90 - 4,62]	1,4 [0,91 - 2,17]
Spontāna	1,2 [0,92 - 1,56]	1,3 [0,87 - 2,01]	1,8 [0,78 - 4,06]	1,0 [0,54 - 1,71]

*Paredzami punkti un 95% ticamības intervāli tika iegūti no vispārināta lineāra modeļa, kas iekļāva negatīvu binomu sadalījumu ar logaritmiskās saites funkciju.*  
*Pacienti, kuri saņēma devas dažādosursos, ir iekļauti vairāku kursu kopsavilkumā.*  
*Pētījumā iekļauti visi pacienti (pieaugušie un pediatrikie pacienti < 18 gadi. Katru 5 & 7 dienu devas lietošanā netika iekļauts neviens pacients vecumā < 12, kas lietoja divreiz nedēļā un FK pielāgotu devu*  
*ĀP-ārstēšanai paredzētā populācija; N = analizē iekļauto pacientu skaits*  
<sup>a</sup> Ar mērķi nodrošināt, ka FVIII minimālā koncentrācija ir  $\geq 3\%$  no normālās

Piezīme: ABR nav salīdzināms starp dažādu faktoru koncentrātiem un starp dažādiem klīniskajiem pētījumiem.

Ilgtermiņa hemostatiskā efektivitāte tika novērtēta 910 asiņošanas epizodēs, kas tika ārstētas ar ADYNOVI, un 88,5% asiņošanas epizožu tā tika novērtēta kā izcila vai laba. Visās vecuma kategorijās un gan fiksētas devas, gan FK pielāgotas devas kursā 85% asiņošanas ārstēšanas gadījumu tika novērtēti kā izcili vai labi. Vairākums ārstēšanas epizožu tika izārstētas ar vienu (74,0%) vai divām (15,4%) infūzijām.

*Individuāli pielāgotās profilakses klīniskais pētījums PROPEL ar pusaudžu un pieaugušo pacientu dalību*

ADYNOVI drošums un efektivitāte tika izvērtēta perspektīvā, randomizētā, atvērtā daudzcentru pētījumā, kurā 12 mēnešus ārstēšanu saņēma 121 (115 randomizēti) pusaudzis (12–18 gadus vecs) un pieaugušais IeĀP ar smagu A hemofiliju. Novērtējot pacientu īpatsvaru, kuriem otrajā 6 mēnešu pētījuma periodā kopējais ABR bija 0, salīdzināja 2 FK atkarīgus ADYNOVI profilaktisko devu kursus, kuru mērķis bija nodrošināt, ka VIII faktora minimālā koncentrācija ir 1–3%, lietojot vienu devu divreiz nedēļā (N = 57), vai 8–12%, lietojot vienu devu katru otro dienu (N = 58).

Vidējās profilaktiskās devas, kuras ievadīja 1–3% un 8–12% minimālās koncentrācijas grupā, bija attiecīgi 3866,1 SV/kg gadā [vidējais (SD) infūziju skaits nedēļā = 2,3 (0,58)] un 7532,8 SV/kg gadā [vidējais (SD) infūziju skaits nedēļā = 3,6 (1,18)]. Pēc devas pielāgošanas pirmajā 6 mēnešu profilakses periodā otrajā 6 mēnešu periodā minimālās koncentrācijas mediāna bija no 2,10 SV/dl līdz 3,00 SV/dl 1–3% minimālās koncentrācijas grupā un no 10,70 SV/dl līdz 11,70 SV/dl 8–12% minimālās koncentrācijas grupā (balstoties uz vienposma recēšanas testu un aprēķiniem līdz plānotā infūzijas intervāla beigām); tas pierādīja, ka 2 profilaktisko kursu devas vispār bija pietiekamas, lai nodrošinātu un uzturētu vēlamo FVIII minimālo koncentrāciju.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs, pētāmo personu īpatsvars, kam kopējais ABR bija 0 nākamo 6 mēnešu laikā, netika sasniegts ĀP pacientu populācijā (p=0,0545), bet tika sasniegts protokola populācijā (p=0,0154). 4. tabulā norādīti randomizēto pacientu īpatsvari, kuriem otrajā 6 mēnešu pētījuma periodā kopējais ABR, spontānās ABR un vidējais spontānās locītavu asiņošanas gadījumu biežums gadā (AJBR — *annualized joint bleeding rate*) bija 0.

**4. tabula. 0 asiņošanas gadījumu gadā (ABR) otrajā 6 mēnešu pētījuma periodā**

	Dalībnieku īpatsvars, kuriem nebija neviena asiņošanas gadījuma 6 mēnešu laikā [Paredzamie punkti — 95% ticamības intervāls]	
	ĀP populācija	
	1–3% minimālā koncentrācija (N = 57)	8–12% minimālā koncentrācija (N = 58)
<b>Kopējais ABR = 0</b>	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
<b>Spontānās ABR = 0</b>	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
<b>Spontānās AJBR = 0</b>	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]
<i>ABR = vidējais asiņošanas gadījumu biežums gadā. AJBR = vidējais locītavu asiņošanas gadījumu biežums gadā. Vidējo asiņošanas gadījumu biežumu gadā noteica, dalot asiņošanas gadījumu skaitu ar novērošanas periodu gados.</i>		
	Dalībnieku īpatsvars, kuriem nebija neviena asiņošanas gadījuma 6 mēnešu laikā [Paredzamie punkti — 95% ticamības intervāls]	
	Protokola populācija	
	1–3% minimālā koncentrācija (N = 52)	8–12% minimālā koncentrācija (N = 43)
<b>Kopējais ABR = 0</b>	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
<b>Spontānās ABR = 0</b>	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
<b>Spontānās AJBR = 0</b>	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]
<i>ABR = vidējais asiņošanas gadījumu biežums gadā. AJBR = vidējais locītavu asiņošanas gadījumu biežums gadā. Protokola populācija = visi dalībnieki, kuri pabeidza otro 6 mēnešu profilaktisko ārstēšanu un kuriem nebija ievērojama novirze no protokola, kas ietekmētu pētījuma rezultātus. Vidējo asiņošanas gadījumu biežumu gadā noteica, dalot asiņošanas gadījumu skaitu ar novērošanas periodu gados.</i>		

Piezīme: ABR nav salīdzināms starp dažādu faktoru koncentrātiem un starp dažādiem klīniskajiem pētījumiem.

Kopējais ABR, spontānās ABR un spontānās AJBR otrajā 6 mēnešu pētījuma periodā norādīts 5. tabulā.

## 5. tabula. Vidējais asiņošanas gadījumu biežums (ABR) otrajā 6 mēnešu pētījuma periodā

	(ĀP populācija)			
	1–3% minimālā koncentrācija (N = 57)		8–12% minimālā koncentrācija (N = 53)	
	Mediāna	Vidējais (SD)	Mediāna	Vidējais (SD)
Kopējais ABR	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
Spontānās ABR	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
Spontānās AJBR	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
<i>ABR = vidējais asiņošanas gadījumu biežums gadā. AJBR = vidējais locītavu asiņošanas gadījumu biežums gadā. Vidējo asiņošanas gadījumu biežumu gadā noteica, dalot asiņošanas gadījumu skaitu ar novērošanas periodu gados.</i>				
	Protokola populācija			
	1–3% minimālā koncentrācija (N = 52)		8–12% minimālā koncentrācija (N = 43)	
	Mediāna	Vidējais (SD)	Mediāna	Vidējais (SD)
Kopējais ABR	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
Spontānās ABR	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
Spontānās AJBR	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
<i>ABR = vidējais asiņošanas gadījumu biežums gadā. AJBR = vidējais locītavu asiņošanas gadījumu biežums gadā. Protokola populācija = visi dalībnieki, kuri pabeidza otro 6 mēnešu profilaktisko ārstēšanu un kuriem nebija ievērojama noviržu no protokola, kas ietekmētu pētījuma rezultātus. Vidējo asiņošanas gadījumu biežumu gadā noteica, dalot asiņošanas gadījumu skaitu ar novērošanas periodu gados.</i>				

Pavisam ar ADYNOVI tika ārstētas 242 asiņošanas epizodes 66 pacientiem; 155 asiņošanas epizodes 40 pacientiem 1–3% minimālās koncentrācijas grupā un 87 asiņošanas epizodes 26 pacientiem 8–12% minimālās koncentrācijas grupā. Vairākums asiņošanas epizožu (86,0%, 208/242) tika ārstētas ar 1 vai 2 infūzijām, un asiņošanas ārstēšana epizodes beigās tika novērtēta kā izcila vai laba 84,7% (205/242) gadījumu.

### 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

ADYNOVI farmakokinētika (FK) tika novērtēta krustotā pētījumā ar alfa oktokogu 26 pacientiem (18 pieaugušie un 8 pusaudži) un 22 pacientiem (16 pieaugušie un 6 pusaudži) pēc 6 mēnešu ārstēšanas ar ADYNOVI. VIII faktora aktivitāte plazmā tika noteikta, izmantojot vienas stadijas asinsreces testu un hromogēno metodi.

ADYNOVI ir par 1,4–1,5 reizēm ilgāks eliminācijas pusperiods salīdzinājumā ar pilna garuma rekombinantu cilvēka VIII asinsreces faktoru (alfa oktokogu) pusaudžu un pieaugušo populācijā, kā noteikts attiecīgi pēc vienas stadijas asinsreces testa un hromogēnās metodes. AUC palielinājums un klīrensa samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējo molekulu, alfa oktokogu, arī tikai novēroti. Pakāpeniskā atveseļošanās bija salīdzināma abām zālēm. FK parametru izmaiņas bija līdzīgas gan pieaugušo, gan pusaudžu populācijā un starp vienas stadijas asinsreces testu un hromogēnā substrāta metodi.

#### Pediātriskā farmakokinētika

Farmakokinētiskie parametri, kas aprēķināti no 39 pacientiem vecumā līdz 18 gadiem (ārstēšanai plānoto analīze), ir pieejami par 14 bērniem (2–6 gadi), 17 vecākiem bērniem (6–12 gadi) un 8 pusaudžiem (12–18 gadi). Pediātriskajā populācijā eliminācijas pusperiods bija par 1,3–1,5 reizēm ilgāks, izmantojot gan vienas stadijas asinsreces testu, gan hromogēno metodi. ADYNOVI vidējais klīrenss (ņemot vērā ķermeņa masu) bija lielāks, un vidējais eliminācijas pusperiods bija īsāks bērniem līdz 12 gadu vecumam nekā pieaugušajiem.

Lielāka deva var būt nepieciešama bērniem līdz 12 gadu vecumam; skatīt 4.2. apakšpunktu.

**6. tabula. Farmakokinētiskie parametri, izmantojot hromogēno testu (aritmētiskā vidējā vērtība ± SD)**

FK parametri	ADYNOVI Pieaugušie (no 18 gadiem) N = 18 Deva: 45 ± 5 SV/kg	ADYNOVI Pusaudži (12–18 gadi) N = 8 Deva: 45 ± 5 SV/kg	ADYNOVI Pediatrikie pacienti (6–12 gadi) N = 17 Deva: 50 ± 10 SV/kg	ADYNOVI Pediatrikie pacienti (līdz 6 gadiem) N = 14 Deva: 50 ± 10 SV/kg
Pētījuma dizains	Atsevišķa FK ar pilnu paraugu ņemšanu <sup>a</sup>		Populācijas FK ar retu paraugu ņemšanu <sup>b</sup>	
Terminālais eliminācijas pusperiods [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)]	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Pakāpeniskā atjaunošanās [(SV/dl)/(SV/kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	na <sup>c</sup> (2,19 ± 0,40)	na <sup>c</sup> (1,90 ± 0,27)
AUC <sub>0-Inf</sub> [SV·h/dl]	2 589 ± 848	1 900 ± 841	2 259 ± 514	2 190 ± 1593
V <sub>ss</sub> [dl/kg]	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
C <sub>max</sub> [SV/dl]	145 ± 29	117 ± 28	na <sup>c</sup> (130 ± 24)	na <sup>c</sup> (117 ± 16)

Saīsinājumi: C<sub>max</sub>: maksimālā novērotā aktivitāte; AUC: laukums zem līknes; MRT (*mean residence time*): vidējais uzturēšanās laiks; CL: klīrenss; V<sub>ss</sub>: ķermeņa masai pielāgots izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā.

<sup>a</sup> Atsevišķa FK ar 12 paraugiem pēc infūzijas.

<sup>b</sup> Populācijas FK modelis ar 3 paraugiem pēc infūzijas, ņemot vērā randomizētu ievilkšanu grafiku.

<sup>c</sup> NA (*not applicable*): nav piemērojams, jo pakāpenisko atveseļošanu un C<sub>max</sub> bērniem noteica ar atsevišķu FK. Pakāpeniskās atveseļošanās rezultāti un C<sub>max</sub>, ko nosaka ar atsevišķu FK, iekavās.

<sup>d</sup> Klīrensa analizē netika iekļauta pacienta 122001 klīrensa vērtība 12,18 ml/(kg·h), vecuma grupā no 12 līdz 18 gadu vecumam.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumā ar *Cynomolgus* pērtiņiem diviem dzīvniekiem vidējās devas grupā (350 SV/kg) tika konstatēta vakuolu veidošanās nierēs. Pēc 2 nedēļām vakuolas nebija pazudušas. Nav zināms par preklīniskā pētījumā novērotām vakuolu veidošanās sakarībām cilvēkiem.

Neklīniskie dati ir pieejami tikai par 1 mēneša pakļaušanu zāļu iedarbībai, un netika veikts neviens ADYNOVI pētījums ar juvenīliem dzīvniekiem. Tāpēc nebija iespējams izdarīt secinājumus par PEG uzkrāšanās iespējamo risku dažādos audos/orgānos attiecībā uz ADYNOVI ilgstošu lietošanu pediatrikajā populācijā.

Ar ADYNOVI nav veikti pētījumi par genotoksicitāti, kancerogenitāti vai reproduktīvo toksicitāti.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Pulveris

Mannīts (E421)  
Trehalozes dihidrāts  
Histidīns  
Glutations  
Nātrija hlorīds  
Kalcija hlorīda dihidrāts (E509)  
Tris(hidroksimetil)aminometāns  
Polisorbāts 80 (E433)

#### Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

### 6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

#### Neatvērts flakons

2 gadi.

Pirms atvēršanas zāles var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) līdz 3 mēnešiem. Uz zāļu kartona kastītes jānorāda 3 mēnešu istabas temperatūrā uzglabāšanas beigu datums. Šis datums nedrīkst būt vēlāks par datumu, kas sākotnēji norādīts uz ārējā iepakojuma. Šī perioda beigās zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī — tās ir jāizlieto vai jālikvidē.

#### Pēc sagatavošanas

Pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fiziskā stabilitāte ir pierādīta 3 stundas temperatūrā, kas nepārsniedz 30 °C. Mikrobioloģijas kontekstā zāles jālieto nekavējoties, ja vien zāļu sagatavošanas metode nenovērš mikrobioloģisko piemaisījumu rašanās risku. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par pagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs. Neatdzesēt.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).  
Nesasaldēt.

ADYNOVI ar BAXJECT II HI-Flow ierīci: uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

ADYNOVI BAXJECT III sistēmā: uzglabāt noslēgto blisteri ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases stikla flakons, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un satur 250 SV, 500 SV, 1 000 SV, 2 000 SV vai 3 000 SV pulvera.

I klases stikla flakons, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas vai bromobutila gumijas aizbāzni un satur 5 ml ūdens injekcijām.

Zāles ir pieejamas vienā no tālāk norādītajām kombinācijām.

- ADYNOVI ar BAXJECT II HI-Flow ierīci: katrā iepakojumā ir pulvera flakons, šķīdinātāja flakons un ierīce zāļu sagatavošanai (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI BAXJECT III sistēmā: katrā iepakojumā ir lietošanai gatava BAXJECT III sistēma noslēgtā blisterī, ar pulvera flakonu un šķīdinātāja flakonu, kas iepriekš savienoti šķīduma sagatavošanai.

## 6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

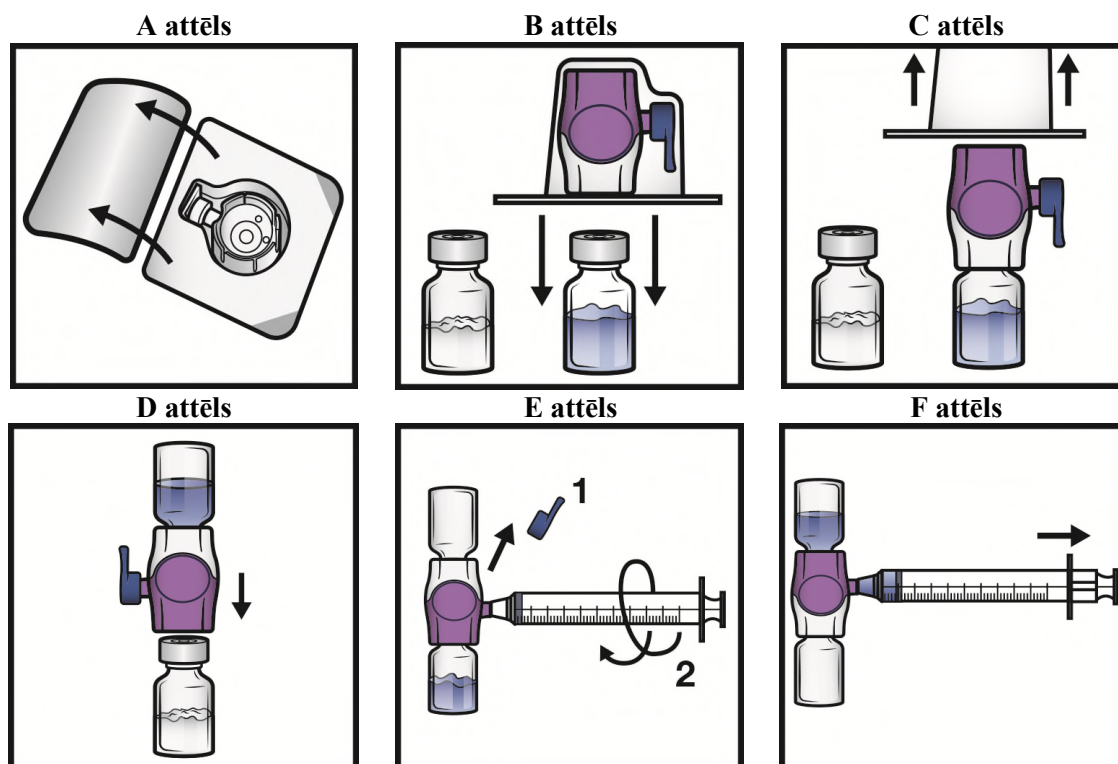
Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai sagatavotajā zāļu šķīdumā nav redzamas cietu vielu daļiņas un nav mainījusies krāsa. Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram vai nedaudz lāsmojošam. Nelietojiet šķīdumus, kas ir duļķaini vai satur nogulsnes.

Pēc sagatavošanas šķīduma pH ir 6,7-7,3. Osmolalitāte ir  $\geq 380$  mOsmol/kg.

### Zāļu sagatavošana lietošanai, izmantojot BAXJECT II Hi-Flow ierīci

Sagatavojot zāles lietošanai, izmantojiet tikai iepakojumā pievienoto šķīdinātāja flakonu un sagatavošanai paredzēto ierīci.

1. Zāļu sagatavošanu veiciet uz līdzenas darba virsmas un izmantojiet antiseptikas metodi (tīrība bez mikrobu klātbūtnes).
2. Pirms pulvera un šķīdinātāja flakona lietošanas uzgaidiet, kamēr tie sasniedz istabas temperatūru (no 15 °C līdz 25 °C).
3. Noņemiet plastmasas vāciņus no pulvera un šķīdinātāja flakona.
4. Notīriet gumijas aizbāžņus ar spirta salveti un pirms lietošanas uzgaidiet, kamēr tie nožūst.
5. Atveriet BAXJECT II Hi-Flow ierīces iepakojumu, noplēšot aizdari un nepieskaroties iepakojuma saturam (A attēls). Neizņemiet ierīci no iepakojuma.
6. Apgrieziet iepakojumu otrādi. Spiediet taisni lejup, lai pilnībā izbīdītu caurspīdīgo plastmasas durkli cauri šķīdinātāja flakona aizbāžņim (B attēls).
7. Satveriet BAXJECT II Hi-Flow ierīces iepakojumu aiz malas un novelciet iepakojumu no ierīces (C attēls). Nenoņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II Hi-Flow ierīces. Nepieskarieties atklātajam purpurkrāsas plastmasas durklim.
8. Apgrieziet ierīci otrādi, lai šķīdinātāja flakons būtu virspusē. Ātri iespiediet purpursarkano plastmasas durkli pilnībā pulvera flakona aizbāžņī, spiežot taisni lejup (D attēls). Vakuums ievilks šķīdinātāju pulvera flakonā.
9. Viegli sakratiet, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. Pēc zāļu sagatavošanas lietošanai tās neatdzesēt.



### Ievadīšana

- Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet sagatavoto šķīdumu, vai tajā nav redzamas cietu vielu daļiņas un nav mainījies krāsa.
  - Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam.
  - Nelietot, ja ir redzamas cietu vielu daļiņas vai ir mainījies krāsa.
- Ievadiet šķīdumu pēc iespējas drīzāk, bet ne vēlāk kā 3 stundu laikā pēc sagatavošanas.

### *Ievadīšanas darbības*

1. Noņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II Hi-Flow ierīces (E attēls). **Neievelciet šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT II Hi-Flow ierīcei. Ieteicams lietot šļirci ar Luera tipa savienotāju.
2. Apgrīziet ierīci otrādi (pulvera flakons tagad ir virspusē). Ievelciet šļircē sagatavoto šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli (F attēls).
3. Atvienojiet šļirci, pievienojiet piemērotu adatu un veiciet intravenozu injekciju. Ja pacientam ir paredzams ievadīt vairāk nekā viena ADYNOVI flakona saturu, vairāku flakonu saturu var ievilkt vienā šļircē.  
Katra ADYNOVI flakona atšķaidīšanai ar šķīdinātāju ir nepieciešams izmantot atsevišķu BAXJECT II Hi Flow ierīci.
4. Ievadiet laika posmā līdz 5 minūtēm (ar maksimālo infūzijas ātrumu 10 ml minūtē).

Katru reizi, ievadot ADYNOVI, ir īpaši ieteicams pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru. Uz pulvera flakona atrodas noplēšamas etiķetes.

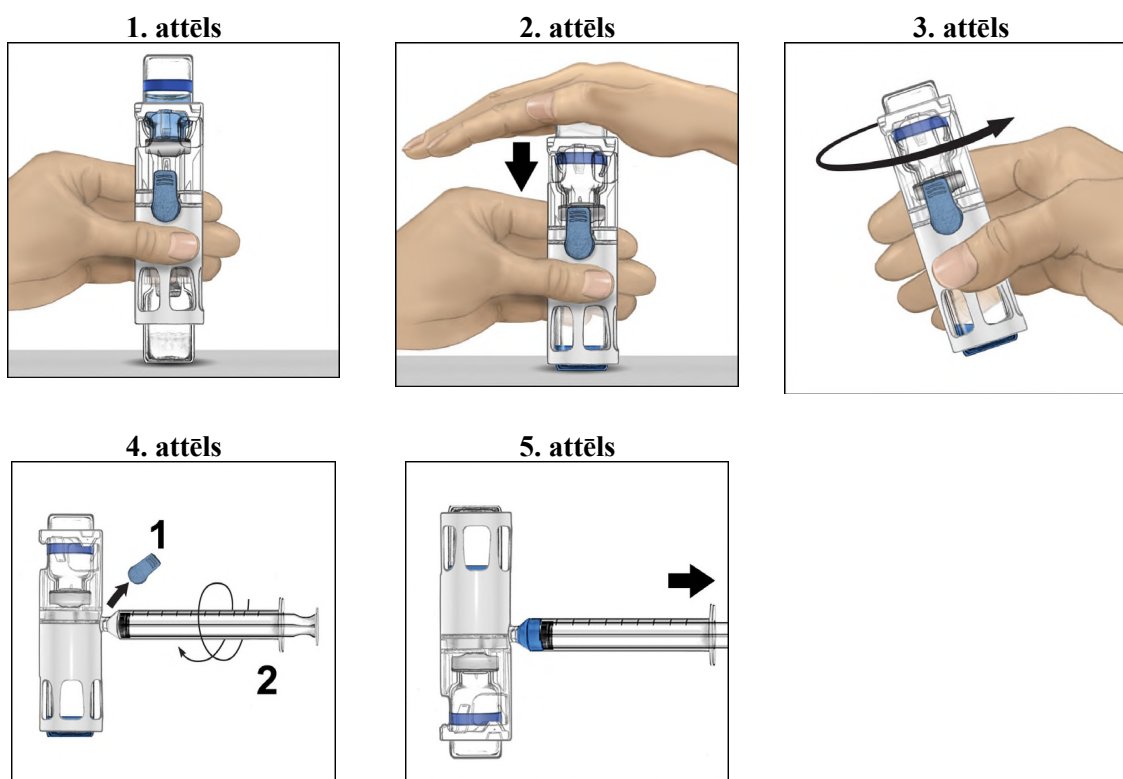
### Zāļu sagatavošana ar BAXJECT III sistēmu

Nelietot, ja blistera vāciņš nav pilnībā hermētisks.

1. Ja zāles joprojām tiek glabātas ledusskapī, izņemiet noslēgto blisteri (satur pulvera un šķīdinātāja flakonu, kas ir iepriekš ievietoti šķīduma sagatavošanas ierīcē) no ledusskapja un ļaujiet flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C – 25 °C).
2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
3. Atveriet ADYNOVI blisteri, noplēšot aizdaru. Izņemiet BAXJECT III sistēmu no blistera.



- Novietojiet pulvera flakonu uz līdzenas virsmas ar šķīdinātāja flakonu virspusē (1. attēls). Uz šķīdinātāja flakona ir zila svītra. Nenoņemiet zilo vāciņu, kamēr tas netiek prasīts nākamajās darbībās.
- BAXJECT III sistēmā ar vienu roku turot pulvera flakonu, ar otru roku stipri spiediet uz šķīdinātāja flakona, līdz ierīce ir pilnībā sakļauta un šķīdinātājs ieplūst pulvera flakonā (2. attēls). Nesasveriet ierīci, kamēr šķīduma pārnese nav pabeigta.
- Pārliecinieties, ka šķīdinātāja pārnese ir pabeigta. Viegli sakratiet, līdz viss pulveris ir izšķīdis (3. attēls). Visam pulverim ir jābūt pilnībā izšķīdušam, pretējā gadījumā ne viss sagatavotais šķīdums izplūdis cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtes laikā). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



### Ievadīšana

- Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet sagatavoto šķīdumu, vai tajā nav redzamas cietu vielu daļiņas un nav mainījies krāsa.
  - Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam.
  - Nelietot, ja ir redzamas cietu vielu daļiņas vai ir mainījies krāsa.
- Ievadiet šķīdumu pēc iespējas drīzāk, bet ne vēlāk kā 3 stundu laikā pēc sagatavošanas.

### *Ievadīšanas darbības*

- Noņemiet zilo vāciņu no BAXJECT III sistēmas (4. attēls). **Neievelciet šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT III sistēmai. Ieteicams lietot šļirci ar Luera tipa savienotāju.
- Apgrieziet ierīci otrādi (pulvera flakons tagad ir virspusē). Ievelciet šļircē sagatavoto šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli (5. attēls).
- Atvienojiet šļirci, pievienojiet piemērotu adatu un veiciet intravenozu injekciju. Ja pacientam ir paredzams ievadīt vairāk nekā viena ADYNOVI flakona saturu, vairāku flakonu saturu var ievilkt vienā šļircē.
- Ievadiet laika posmā līdz 5 minūtēm (ar maksimālo infūzijas ātrumu 10 ml minūtē).

Katru reizi, ievadot ADYNOVI, ir īpaši ieteicams pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru. Uz blistera atrodas noplēšamas etiķetes.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2018. gada 8. janvāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 9. novembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADYNOVI 250 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
ADYNOVI 500 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
ADYNOVI 1 000 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### ADYNOVI 250 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Viens flakons nomināli satur 250 SV cilvēka VIII asinsreces faktora (rDNS), alfa rurioktokoga pegola (rurioctocog alfa pegol), kas atbilst koncentrācijai 125 SV/ml pēc atšķaidīšanas ar 2 ml šķīdinātāja.

### ADYNOVI 500 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Viens flakons nomināli satur 500 SV cilvēka VIII asinsreces faktora (rDNS), alfa rurioktokoga pegola (rurioctocog alfa pegol), kas atbilst koncentrācijai 250 SV/ml pēc sagatavošanas ar 2 ml šķīdinātāja.

### ADYNOVI 1 000 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

Viens flakons nomināli satur 1 000 SV cilvēka VIII asinsreces faktora (rDNS), alfa rurioktokoga pegola (rurioctocog alfa pegol), kas atbilst koncentrācijai 500 SV/ml pēc sagatavošanas ar 2 ml šķīdinātāja.

Aktivitāte (starptautiskajās vienībās) tiek noteikta, izmantojot hromogēno testu. ADYNOVI specifiskā aktivitāte ir aptuveni 3 800 – 6 000 SV/mg proteīna.

Alfa rurioktokoga pegols (PEGilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors (rDNS)) ir proteīns, kas satur 2332 aminoskābes ar aptuveno molekulmasu 280 kDa, kas ir konjugēts ar 20 kDa polietilēna glikolu (PEG). Tas tiek iegūts, izmantojot rekombinantās DNS metodi Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnu līnijā.

### Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Viens pulvera flakons satur 0,45 mmol (10 mg) nātrija, skat. 4.4. apakšpunktā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai).

Pulveris: balts vai gandrīz balts irdens pulveris.

Šķīdinātājs: dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Asiņošanas profilaksei un ārstēšanai pacientiem no 12 gadiem ar A hemofiliju (iedzimts VIII faktora deficīts).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāveic hemofilijas ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

#### Iepriekš neārstēti pacienti

ADYNOVI drošums un efektivitāte iepriekš neārstētiem pacientiem līdz šim nav pierādīti. Dati nav pieejami.

#### Ārstēšanas uzraudzība

Lai aprēķinātu ievadāmo devu un noteiktu atkārtoto infūziju biežumu, ārstēšanas laikā ir pienācīgi jānosaka VIII faktora līmenis. Katra pacienta reakcija uz VIII faktoru var atšķirties, tāpēc ir iespējami dažādi pusperiodi un atveseļošanās pakāpes. Ja deva ir balstīta uz ķermeņa masu, tā var būt jāpielāgo pacientiem ar pārmērīgi mazu vai lielu ķermeņa masu. Nozīmīgas ķirurģiskas iejaukšanās gadījumā ir obligāta precīza aizstājterapijas uzraudzība, izmantojot koagulācijas analīzi (VIII faktora darbība plazmā).

Faktisko datu pētījumā ir norādīts, ka VIII faktora līmeni plazmā var uzraudzīt, izmantojot hromogēnā substrāta metodi vai vienas stadijas asinsreces testu, ko parasti izmanto klīniskajās laboratorijās.

#### Devas

Aizstājterapijas deva un ilgums ir atkarīgi no VIII faktora deficīta smaguma, asiņošanas vietas un pakāpes, kā arī pacienta klīniskā stāvokļa.

Ievadītā VIII faktora vienību skaitu izsaka starptautiskās vienībās (SV), kas ir saistītas ar pašreizējo Pasaules Veselības organizācijas (PVO) koncentrācijas standartu VIII faktoru saturošām zālēm. VIII faktora aktivitāte plazmā ir izteikta vai nu procentos (salīdzinot ar normālo cilvēka plazmu), vai vēlams starptautiskās vienībās (salīdzinot ar starptautisko standartu VIII faktoram plazmā).

Viena VIII faktora aktivitātes starptautiskā vienība (SV) atbilst VIII faktora daudzumam vienā ml normai atbilstošas cilvēka plazmas.

#### *Ārstēšana pēc vajadzības*

Nepieciešamā VIII faktora deva tiek aprēķināta, balstoties uz empīriskiem novērojumiem, ka VIII faktora 1 SV uz kilogramu ķermeņa masas paaugstina plazmā esošā VIII faktora aktivitāti par 2 SV/dl. Nepieciešamā deva tiek noteikta, izmantojot šādu formulu:

Nepieciešamās starptautiskās vienības (SV) =  
ķermeņa masa (kg) x VIII faktora vēlamā paaugstināšanās (%) x 0,5

Daudzums, kas jāievada, un ievadīšanas biežums vienmēr ir jāpiemēro klīniskajai efektivitātei katrā konkrētajā gadījumā.

Attiecībā uz tālāk minētajiem asiņošanas gadījumiem, VIII faktora aktivitātes rādītāji nedrīkst būt zemāki par doto plazmas aktivitātes līmeni (izteikti procentos (%) no normas vai SV/dl) atbilstošajā periodā.

Tālāk norādīto 1. tabulu var izmantot devu noteikšanai asiņošanas gadījumos un ķirurģijā.

**1. tabula. Norādījumi devu noteikšanai asiņošanas vai operācijas gadījumā**

<b>Asiņošanas pakāpe/ķirurģiskās procedūras veids</b>	<b>Nepieciešamais VIII faktora līmenis (% vai SV/dl)</b>	<b>Devu biežums (stundas)/terapijas ilgums (dienas)</b>
<b>Asiņošana</b> Hemartroze agrīnā stadijā, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtot injekcijas ik pēc 12–24 stundām. Vismaz 1 dienu, līdz asiņošana, par ko liecina sāpes, beidzas vai ir panākta sadzīšana.
Izteiktāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtot injekcijas ik pēc 12–24 stundām 3–4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes vai akūta nespēja.
Dzīvībai bīstama asiņošana	60 – 100	Atkārtot injekcijas ik pēc 8–24 stundām, līdz ir novērsti draudi.
<b>Operācija</b> <i>Neliela</i> Tostarp zoba ekstrakcija	30 – 60	Ik pēc 24 stundām vismaz 1 dienu, kamēr ir panākta sadzīšana.
<i>Liela</i>	80 – 100 (pirms un pēc operācijas)	Atkārtot injekcijas ik pēc 8–24 stundām, līdz brūce ir pietiekami sadzijusi, pēc tam turpināt terapiju vēl vismaz 7 dienas, lai VIII faktora aktivitāte būtu 30–60% (SV/dl) līmenī.

#### *Profilakse*

Ilgtermiņa profilaksei ieteicamā deva ir 40–50 SV ADYNOVI uz kilogramu ķermeņa masas divas reizes nedēļā ar 3–4 dienu intervāliem. Var apsvērt devu un ievadīšanas intervālu pielāgošanu, balstoties uz sasniegto FVIII līmeni un individuālo tendenci uz asiņošanu (skatīt 5.1., 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediatriskā populācija*

Ārstēšanas pēc vajadzības deva bērniem (no 12 līdz 18 gadiem) ir tāda pati kā pieaugušajiem. Profilakse pacientiem no 12 līdz 18 gadu vecumam ir tāda pati kā pieaugušajiem. Pašlaik pieejamie dati par pacientiem vecumā līdz 12 gadiem ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā. Var apsvērt devu un ievadīšanas intervālu pielāgošanu, balstoties uz sasniegto FVIII līmeni un individuālo tendenci uz asiņošanu (skatīt 5.1., 5.2. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

ADYNOVI ir paredzētas intravenozai lietošanai.

Ievadīšanas ātrums ir jānosaka līdz maksimāli 10 ml/min, lai neradītu diskomfortu pacientam.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, sākotnējo alfa oktokoga molekulu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Zināma alerģiska reakcija pret peļu vai kāmjū proteīnu.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

##### Paaugstināta jutība

Lietojot ADYNOVI, ir ziņots par alerģiska tipa paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot anafilaksi. Zāles satur nelielu daudzumu peļu un kāmju izcelsmes proteīnu. Ja tiek novēroti paaugstinātas jutības simptomi, pacientam nekavējoties jāpārtrauc zāļu lietošana un jāsazinās ar ārstu. Pacienti jāinformē par paaugstinātas jutības reakciju agrīniem simptomiem, tostarp nātreni, vispārēju nātreni, spiedošu sajūtu krūškurvī, sēkšanu, hipotensiju un anafilaksi.

Šoka gadījumā jālieto standarta terapija šoka ārstēšanai.

##### Inhibitori

Neitralizējošu antivielu (inhibitoru) veidošanās pret VIII faktoru ir zināma A hemofilijas pacientu ārstēšanas komplikācija. Šie inhibitori parasti ir IgG imūnglobulīni, kas darbojas pret VIII faktora prokoagulanta aktivitāti un kuru daudzums tiek izteikts Betesda vienībās (BV) mililitrā plazmas, izmantojot modificētu testu. Inhibitoru veidošanās risks ir savstarpēji saistīts ar slimības smagumu, kā arī ar VIII faktora iedarbību, šis risks ir vislielākais pirmajās 50 terapijas dienās, bet dzīves laikā tas saglabājas un ir zems.

Inhibitoru veidošanās klīniskā nozīmība ir atkarīga no inhibitora titra, jo zems titrs rada mazāku nepietiekamas klīniskās atbildes reakcijas risku nekā augsta titra inhibitori.

Kopumā visiem ar VIII asinsreces faktoru saturošām zālēm ārstētajiem pacientiem uzmanīgi jākontrolē inhibitoru veidošanās, izmantojot atbilstošu klīnisko novērošanu un laboratoriskos testus. Ja netiek sasniegts gaidītais VIII asinsreces faktora aktivitātes līmenis plazmā vai ja asiņošanu nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu VIII faktora devu, jāpārbauda VIII asinsreces faktora inhibitoru klātbūtne. Pacientiem ar augstu inhibitoru līmeni VIII faktora terapija var nebūt efektīva un, iespējams, būs jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Šādu pacientu ārstēšana jāvada ārstiem, kam ir pieredze hemofilijas ārstēšanā un ārstēšanā VIII faktora inhibitoru veidošanās gadījumā.

##### Imūnās tolerances indukcija (ITI)

Nav pieejami klīniskie dati par ADYNOVI lietošanu ITI.

##### Kardiovaskulārie notikumi

Pacientiem ar esošiem kardiovaskulārā riska faktoriem aizstājterapija ar VIII faktoru var palielināt kardiovaskulāro risku.

##### Ar katetru saistītas komplikācijas terapijā

Ja ir nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), ir jāizvērtē ar CVPI saistītie riski, tostarp lokālas infekcijas, bakteriēmija un tromboze katetra ievadīšanas vietā.

##### Apsvērumi saistībā ar palīgvielām

Šīs zāles satur līdz 12,42 mg nātrija flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,62% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem. Atkarībā no ķermeņa masas un devas pacients var saņemt vairāk par vienu flakonu. Tas jāņem vērā pacientiem, kuri ievēro diētu ar kontrolētu nātrija saturu.

Pēc katras ADYNOVI devas ievadīšanas pacientam ir stingri ieteicams pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru, lai saglabātu saikni starp pacientu un zāļu sērijas numuru.

#### Pediatriskā populācija

Uzskaitītie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas gan uz pieaugušajiem, gan bērniem.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav ziņots par cilvēka VIII asinsreces faktoru (rDNS) saturošu zāļu mijiedarbību ar citām zālēm.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Dzīvnieku reproduktivitātes pētījumi ar VIII faktoru nav veikti. Tā kā sievietēm A hemofilija ir sastopama reti, nav pieredzes par VIII faktora lietošanu grūtniecības un barošanas ar krūti laikā. Tāpēc VIII faktoru grūtniecības un barošanas ar krūti periodā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir būtiski nepieciešams.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

ADYNOVI neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Paaugstināta jutība vai alerģiskas reakcijas (kas var ietvert angioedēmu, dedzināšanu un durstīšanas sajūtu injekcijas vietā, drebuļus, pietvīkumu, vispārēju nātreni, galvassāpes, nātreni, hipotensiju, letargiju, sliktu dūšu, nemieru, tahikardiju, spiedošu sajūtu krūškurvī, tirpšanu, vemšanu, sēkšanu) ir novērotas reti un dažos gadījumos var progresēt līdz smagai anafīlaksi (tajā skaitā šokam). A hemofilijas pacientiem, kuri tiek ārstēti ar VIII faktoru, tostarp ADYNOVI, var veidoties neitralizējošas antivielas (inhibitori). Ja šādi inhibitori veidojas, tie var izpausties kā nepietiekama klīniskā atbildes reakcija. Šādos gadījumos ieteicams sazināties ar specializētu hemofilijas centru. (skatīt 5.1. apakšpunktu).

##### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

ADYNOVI drošums tika novērtēts 365 iepriekš ārstētiem pacientiem, kuriem bija smaga A hemofilija (VIII faktors — mazāk par 1% no normas) un kuri saņēma vismaz vienu ADYNOVI devu 6 pabeigtos daudzcentru, prospektīvos, atklātos klīniskajos pētījumos un 1 notiekošā klīniskajā pētījumā.

Tālāk redzamā tabula ir izveidota saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju (Orgānu sistēmu klase un ieteiktais termina līmenis).

Biežums tika novērtēts atbilstoši šādam iedalījumam: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības uzskaitītas to nopietnības samazinājuma secībā.

## 2. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar ADYNOVI lietošanu

MedDRA standarta orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības	Biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	VIII faktora inhibīcija	Retāk (IeĀP)*
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Retāk
	Anafilaktiska reakcija**	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži
	Reibonis	Bieži
Acu bojājumi	Acu hiperēmija	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Bieži
	Slikta dūša	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi	Bieži
	Niezoši izsitumi	Retāk
	Nātrene	Bieži
Izmeklējumi	Palielināts eozinofilo leukocītu skaits	Retāk
Trauma, saindēšanās un procedūras komplikācijas	Ar infūziju saistītas reakcijas	Retāk

\*Biežums ir balstīts uz FVIII saturošo zāļu pētījumiem, kuros tika iekļauti pacienti ar smagu A hemofiliju. IeĀP = iepriekš ārstēti pacienti.  
Norādītais biežums tika aprēķināts, ņemot vērā visas nevēlamās blakusparādības — gan saistītās, gan nesaistītās.  
\*\* Blakusparādība, kas konstatēta pēcreģistrācijas uzraudzības laikā.

### Atlasīto nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Paaugstināta jutība*

Novērotais paaugstinātas jutības notikums bija mēreni, pārejoši un mazāk būtiski izsitumi, kas radās vienam 2 gadus vecam pacientam, kuram iepriekš, lietojot ADYNOVI, bija novēroti izsitumi.

#### *Pediātriskā populācija*

Nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe bērniem ir paredzama tāda pati kā pieaugušajiem. ADYNOVI drošums tika novērtēts 38 pacientiem līdz 6 gadu vecumam un 34 pacientiem no 6 līdz 12 gadu vecumam, un šie pacienti tika pakļauti iedarbībai attiecīgi kopā 2880 dienas un 2975 dienas. Vidējais (SD) vecums attiecīgi bija 3,3 (1,55) gadi un 8,1 (1,92) gads.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Nav ziņots par rekombinanta VIII asinsreces faktora pārdozēšanas simptomiem.



## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiskie līdzekļi, asins koagulācijas faktors VIII, ATĶ kods: B02BD02.

VIII faktora/fon Villebranda (von Willebrand) faktora komplekss sastāv no divām molekulām (VIII faktora un fon Villebranda faktora) ar atšķirīgām fizioloģiskām funkcijām. Ja zāles ievada pacientam ar hemofiliju, VIII faktors saistās ar fon Villebranda faktoru pacienta asinsritē. Aktivizētais VIII faktors darbojas kā aktivizētā IX faktora līdzfaktors, paātrinot X faktora pārvēršanu par aktivizēto X faktoru, kas pārvērš protrombīnu par trombīnu. Pēc tam trombīns pārvērš fibrinogēnu par fibrīnu un izveidojas trombs. A hemofilija ir ar dzimumu saistīti iedzimti asinsreces traucējumi samazināta VIII:C faktora līmeņa dēļ, kas spontāni, traumas vai ķirurģiskas traumas rezultātā izraisa plašu asiņošanu locītavās, muskuļos vai iekšējos orgānos. Izmantojot aizstājterapiju, VIII faktora līmenis plazmā tiek paaugstināts, tādējādi īslaicīgi tiek novērsta faktora nepietiekamība un tiek koriģētas asiņošanas tendences.

Alfa rurioktokoga pegols, ir pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors ar pagarinātu pusperiodu. Alfa rurioktokoga pegols ir alfa oktokoga kovalents konjugāts, kas sastāv no 2332 aminoskābēm ar polietilēnglikola (PEG) reaģentu (MW 20 kDa). Alfa rurioktokoga pegola terapeitiskā darbība ir atvasināta no alfa oktokoga, ko ražo no Ķīnas kāmjū olnīcu šūnām, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju. Pēc tam alfa oktokogs tiek kovalenti konjugēts ar PEG reaģentu. PEG daļa tiek konjugēta alfa oktokogam, lai palielinātu plazmas pusperiodu.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

ADYNOVI drošums, efektivitāte un farmakokinētika tika novērtēti galvenajā, daudzcentru, atvērtā, prospektīvā klīniskajā pētījumā, kurā salīdzināja efektivitāti profilaktiskas terapijas režīmam divreiz nedēļā un ārstēšanai pēc pieprasījuma, kā arī noteica hemostatisko efektivitāti asiņošanas epizožu ārstēšanā. Kopumā 137 iepriekš ārstēti vīrieši (no 12 līdz 65 gadiem) ar smagu A hemofiliju saņēma vismaz vienu ADYNOVI infūziju. Divdesmit pieci pacienti no 137 pacientiem bija pusaudži (no 12 līdz 18 gadiem).

#### *Imūngenitāte*

Nevienam no iepriekš ārstētajiem pacientiem (IeĀP), kuri piedalījās vienā vai vairākos no 6 pabeigtajiem klīniskajiem pētījumiem, pastāvīgas neitralizējošas (inhibējošas) antivielas pret FVIII  $\geq 0,6$  BV/ml koncentrācijā neattīstījās (balstoties uz Betesda testa Neimegenas modifikāciju). Vienam pacientam attīstījās pārejošs FVIII inhibitors zemākajā robežkoncentrācijā, kas liecina par pozitīvu rezultātu (0,6 BV); tas notika individuāli pielāgotās profilakses laikā, kuras mērķis bija sasniegt 8–12% FVIII faktora koncentrāciju.

Notiekošajā pētījumā, kurā piedalās <6 gadus veci iepriekš neārstēti pacienti ar smagu A hemofiliju, tika saņemti ziņojumi par 9 FVIII inhibitoru attīstības gadījumiem, kas saistīti ar ADYNOVI terapiju.

#### *Profilakse*

Pacienti saņēma profilaktisku terapiju (n = 120) ar ADYNOVI devu 40–50 SV uz kilogramu divreiz nedēļā vai ārstēšanu pēc vajadzības (n = 17) ar ADYNOVI devu 10–60 SV uz kilogramu 6 mēnešus. Vidējais devu intervāls bija 3,6 dienas, un vidējā deva (SD) bija 48,7 (4,4) SV/kg. Vienam simtam astoņpadsmit profilaktiskās terapijas pacientu no 120 pacientiem (98%) saglabāja ieteicamo sākuma režīmu bez devas pielāgošanas, un 2 pacientiem palielināja devu līdz 60 SV/kg profilakses laikā mērķa locītavu asiņošanas dēļ.

Protokolam atbilstošā populācijā, t. i., atbilstīgi protokolā norādītajām devu prasībām, kopumā 101 pacients saņēma zāles divas reizes nedēļā profilakses grupā, bet 17 pacienti tika ārstēti epizodiski ārstēšanas pēc vajadzības grupā. Vidējais asiņošanas gadījumu biežums gadā (ABR — *Annualised bleeding rate*) ārstēšanas pēc vajadzības grupā bija 41,5 gadījumi salīdzinājumā ar 1,9 gadījumiem, saņemot zāles divas reizes nedēļā profilakses grupā. Vidējais locītavu ABR (1. cet.; 3. cet.) ārstēšanas pēc vajadzības grupā bija 38,1 gadījums (24,5; 44,6) salīdzinājumā ar 0,0 gadījumiem (0,0; 2,0) profilakses grupā, un vidējais spontānas ABR bija 21,6 gadījumi (11,2; 33,2) ārstēšanas pēc vajadzības grupā salīdzinājumā ar 0,0 gadījumiem (0,0; 2,2) profilakses grupā. Pilnas analīzes populācijas rezultāti bija līdzīgi protokolam atbilstošās populācijas rezultātiem. Vērts atzīmēt, ka ABR nav salīdzināms starp atšķirīgiem faktora koncentrātiem un starp atšķirīgiem klīniskajiem pētījumiem.

Četrdesmit pacientiem no 101 (40%) bija asiņošanas epizodes, 58 pacientiem no 101 (57%) bija locītavu asiņošanas epizodes, un 58 pacientiem no 101 (57%) bija spontānas asiņošanas epizodes profilakses grupā. Visiem pacientiem ārstēšanas pēc pieprasījuma grupā bija asiņošanas epizodes, tostarp locītavu vai spontānas asiņošanas epizodes.

#### *Asiņošanas epizožu ārstēšana*

Kopumā 518 asiņošanas epizodes tika ārstētas ar ADYNOVI protokolam atbilstošā populācijā. No tām 361 asiņošanas epizode (n = 17 pacienti) radās ārstēšanas pēc vajadzības grupā, bet 157 epizodes (n = 61 pacients) radās profilakses grupā. Vidējā infūzijas deva, lai ārstētu visas asiņošanas epizodes protokolam atbilstošā populācijā, bija 32,0 (starpkvartīļu diapazons (IQR - *Interquartile Range*): 21,5) SV uz kilogramu. Kopumā 95,9% no asiņošanas epizodēm tika kontrolētas ar 1–2 infūzijām, bet 85,5% tika kontrolētas tikai ar 1 infūziju. No 518 asiņošanas epizodēm 96,1% epizožu tika novērtētas kā izcilas (pilnīgs sāpju atvieglojums vai asiņošanas objektīvu pazīmju zudums) vai kā labas (noteiktas pakāpes sāpju atvieglojums un/vai asiņošanas pazīmju uzlabojums pēc vienas infūzijas), reaģējot uz ārstēšanu ar ADYNOVI.

#### *Pediatriskā populācija līdz 12 gadu vecumam*

Kopumā 66 iepriekš ārstētiem pacientiem ar smagu A hemofiliju tika noteiktas devas (32 pacienti vecumā līdz 6 gadiem, un 34 pacienti vecumā no 6 līdz 12 gadiem) pediatriiskā pētījumā. ADYNOVI profilaktiskā deva bija no 40 līdz 60 SV/kg divreiz nedēļā. Vidējā deva (SD) bija 54,3 (6,3) SV/kg, un vidējais infūzijas biežums nedēļā bija 1,87 reizes. Vidējais kopējais ABR bija 2,0 (IQR: 3,9) 65 pacientiem protokolam atbilstošā populācijā, un vidējais ABR spontānas asiņošanas un locītavu asiņošanas epizodēm bija 0 (IQR: 1,9). Divdesmit četriem pacientiem no 65 (37%) nebija asiņošanas epizožu, 47 pacientiem no 65 (72%) nebija locītavu asiņošanas epizožu, un 43 pacientiem no 65 (66%) nebija spontānas asiņošanas epizožu profilakses grupā.

No 70 asiņošanas epizodēm, kas novērotas pediatriiskajā pētījumā, 82,9% epizožu bija kontrolētas ar 1 infūziju un 91,4% epizožu tika kontrolētas ar 1 vai 2 infūzijām. Asiņošanas kontrole tika novērtēta kā izcila (pilnīgs sāpju atvieglojums vai asiņošanas objektīvu pazīmju zudums) vai kā laba (noteiktas pakāpes sāpju atvieglojums un/vai asiņošanas pazīmju uzlabojums pēc vienas infūzijas) 63 asiņošanas epizodēs no 70 (90,0%).

#### *Perioperatīvās procedūras (ķirurģiskā profilakse)*

Kopumā 21 lielas ķirurģiskās procedūras un 5 papildu nelielas ķirurģiskās procedūras tika veiktas un novērtētas 21 unikālam pacientam ķirurģiskajā pētījumā. Lielās ķirurģiskās procedūrās sākotnējā deva pirms operācijas bija diapazonā no 36 SV/kg līdz 109 SV/kg (vidējā vērtība: 63 SV/kg); kopējā deva pēc operācijas bija diapazonā no 186 SV/kg līdz 1320 SV/kg (vidējā vērtība: 490 SV/kg). Lielās ķirurģiskās procedūrās vidējā kopējā deva bija 553 SV/kg (diapazons: 248-1394 SV/kg); nelielās ķirurģiskās procedūrās vidējā kopējā deva bija 106 SV/kg (diapazons: 76-132 SV/kg).

Perioperatīvā hemostatiskā efektivitāte tika novērtēta kā izcila (asiņošanas zudums mazāks par to, kas paredzēts tāda paša tipa procedūrai, kas veikta pacientam bez hemofilijas, vai līdzvērtīgs tam, un

nepieciešamie asins komponenti pārlišanai ir mazāk, nekā paredzēts populācijai bez hemofilijas, vai līdzīgi tam) visās 26 (21 lielās, 5 nelielās) procedūrās. Vidējais (IQR) novērotais operācijas laikā zaudētais asins zudums (n = 14) bija 10,0 (20,0) ml salīdzinājumā ar paredzamo vidējo asins zudumu (n = 14) 150,0 (140,0) ml lielās ortopēdiskās operācijās.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus zālēm ADYNOVI vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās attiecībā uz iedzimta VIII faktora deficīta novēršanu. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

### *Ilgtermiņa profilaktiskā ārstēšana pediatrikiem un pieaugušiem pacientiem*

ADYNOVI ilgtermiņa drošuma un efektivitāte asiņošanas epizožu profilaksē un ārstēšanā tika izvērtēta 216 pediatrikiem un pieaugušiem IeĀP ar smagu A hemofiliju, kuri iepriekš piedalījušies citos ADYNOVI pētījumos vai arī nekad iepriekš ADYNOVI nebija lietojuši. Ārstētajā populācijā pacienti saņēma fiksētu devu divreiz nedēļā — no 40 līdz 50 SV/kg pacientiem, kuri ir  $\geq 12$  gadus veci, un no 40 līdz 60 SV/kg pacientiem, kuri ir  $< 12$  gadus veci. Deva tika pielāgota līdz pat 80 SV/kg divreiz nedēļā, ja tas bija vajadzīgs, lai nodrošinātu, ka FVIII minimālā koncentrācija ir  $> 1\%$ . Pacienti, kuri piekrita individuāli pielāgotas (farmakokinētiski pielāgotas) profilakses kursam, saņēma līdz pat 80 SV/kg devu vienā infūzijā; kursa mērķis bija nodrošināt, ka FVIII minimālā koncentrācija ir  $\geq 3\%$  vismaz divreiz nedēļā ABR uz profilaktisko kursu, asiņošanas vieta un etioloģija ir norādīta 3. tabulā.

### **3. tabula. Vidējais asiņošanas gadījumu biežums gadā (ABR) uz profilaktisko kursu (ĀP populācija)**

Asiņošanas vietas etioloģija	Divreiz nedēļā (N = 186)	Ik 5 dienas (N = -56)	Ik 7 dienas (N = 15)	FK pielāgotais <sup>a</sup> (N = 25)
	<b>Vidējais [Paredzami punkti — 95% ticamības intervāls]</b>			
Kopā	2,2 [1,85 - 2,69]	2,1 [1,54 - 2,86]	2,7 [1,44 - 5,20]	2,6 [1,70 - 4,08]
Locītava	1,2 [0,96 - 1,58]	1,1 [0,81 - 1,55]	2,0 [0,90 - 4,62]	1,4 [0,91 - 2,17]
Spontāna	1,2 [0,92 - 1,56]	1,3 [0,87 - 2,01]	1,8 [0,78 - 4,06]	1,0 [0,54 - 1,71]
<p><i>Paredzami punkti un 95% ticamības intervāli tika iegūti no vispārināta lineāra modeļa, kas iekļāva negatīvu binomu sadalījumu ar logaritmiskās saites funkciju.</i></p> <p><i>Pacienti, kuri saņēma devas dažādosursos, ir iekļauti vairāku kursu kopsavilkumā.</i></p> <p><i>Pētījumā iekļauti visi pacienti (pieaugušie un pediatrikie pacienti &lt; 18 gadi. Katru 5 &amp; 7 dienu devas lietošanā netika iekļauts neviens pacients vecumā &lt; 12, kas lietoja divreiz nedēļā un FK pielāgotu devu</i></p> <p><i>ĀP-ārstēšanai paredzētā populācija; N = analizē iekļauto pacientu skaits</i></p> <p><i><sup>a</sup> Ar mērķi nodrošināt, ka FVIII minimālā koncentrācija ir <math>\geq 3\%</math> no normālās</i></p>				

Piezīme: ABR nav salīdzināms starp dažādu faktoru koncentrātiem un starp dažādiem klīniskajiem pētījumiem.

Ilgtermiņa hemostatiskā efektivitāte tika novērtēta 910 asiņošanas epizodēs, kas tika ārstētas ar ADYNOVI, un 88,5% asiņošanas epizožu tā tika novērtēta kā izcila vai laba. Visās vecuma kategorijās un gan fiksētas devas, gan FK pielāgotas devas kursā 85% asiņošanas ārstēšanas gadījumu tika novērtēti kā izcili vai labi. Vairākums ārstēšanas epizožu tika izārstētas ar vienu (74,0%) vai divām (15,4%) infūzijām.

### *Individuāli pielāgotās profilakses klīniskais pētījums PROPEL ar pusaudžu un pieaugušo pacientu dalību*

ADYNOVI drošums un efektivitāte tika izvērtēta perspektīvā, randomizētā, atvērtā daudzcentru pētījumā, kurā 12 mēnešus ārstēšanu saņēma 121 (115 randomizēti) pusaudzis (12–18 gadus vecs) un pieaugušais IeĀP ar smagu A hemofiliju. Novērtējot pacientu īpatsvaru, kuriem otrajā 6 mēnešu pētījuma periodā kopējais ABR bija 0, salīdzināja 2 FK atkarīgus ADYNOVI profilaktisko devu kursus, kuru mērķis bija nodrošināt, ka VIII faktora minimālā koncentrācija ir 1–3%, lietojot vienu devu divreiz nedēļā (N = 57), vai 8–12%, lietojot vienu devu katru otro dienu (N = 58).

Vidējās profilaktiskās devas, kuras ievadīja 1–3% un 8–12% minimālās koncentrācijas grupā, bija attiecīgi 3866,1 SV/kg gadā [vidējais (SD) infūziju skaits nedēļā = 2,3 (0,58)] un 7532,8 SV/kg gadā [vidējais (SD) infūziju skaits nedēļā = 3,6 (1,18)]. Pēc devas pielāgošanas pirmajā 6 mēnešu profilakses kas otrajā 6 mēnešu periodā minimālās koncentrācijas mediāna bija no 2,10 SV/dl līdz 3,00 SV/dl 1–3% minimālās koncentrācijas grupā un no 10,70 SV/dl līdz 11,70 SV/dl 8–12% minimālās koncentrācijas grupā (balstoties uz vienposma recēšanas testu un aprēķiniem līdz plānotā infūzijas intervāla beigām); tas pierādīja, ka 2 profilaktisko kursu devas vispār bija pietiekamas, lai nodrošinātu un uzturētu vēlamo FVIII minimālo koncentrāciju.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs, pētāmo personu īpatsvars, kam kopējais ABR bija 0 nākamo 6 mēnešu laikā, netika sasniegts ĀP pacientu populācijā ( $p=0,0545$ ), bet tika sasniegts protokola populācijā ( $p=0,0154$ ). 4. tabulā norādīti randomizēto pacientu īpatsvari, kuriem otrajā 6 mēnešu pētījuma periodā kopējais ABR, spontānās ABR un vidējais spontānās locītavu asiņošanas gadījumu biežums gadā (AJBR — *annualized joint bleeding rate*) bija 0.

**4. tabula. 0 asiņošanas gadījumu gadā (ABR) otrajā 6 mēnešu pētījuma periodā**

	Dalībnieku īpatsvars, kuriem nebija neviena asiņošanas gadījuma 6 mēnešu laikā [Paredzami punkti — 95% ticamības intervāls]	
	ĀP populācija	
	1–3% minimālā koncentrācija (N = 57)	8–12% minimālā koncentrācija (N = 58)
<b>Kopējais ABR = 0</b>	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
<b>Spontānās ABR = 0</b>	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
<b>Spontānās AJBR = 0</b>	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]
<i>ABR = vidējais asiņošanas gadījumu biežums gadā. AJBR = vidējais locītavu asiņošanas gadījumu biežums gadā. Vidējo asiņošanas gadījumu biežumu gadā noteica, dalot asiņošanas gadījumu skaitu ar novērošanas periodu gados.</i>		
	Dalībnieku īpatsvars, kuriem nebija neviena asiņošanas gadījuma 6 mēnešu laikā [Paredzami punkti — 95% ticamības intervāls]	
	Protokola populācija	
	1–3% minimālā koncentrācija (N = 52)	8–12% minimālā koncentrācija (N = 43)
<b>Kopējais ABR = 0</b>	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
<b>Spontānās ABR = 0</b>	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
<b>Spontānās AJBR = 0</b>	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]
<i>ABR = vidējais asiņošanas gadījumu biežums gadā. AJBR = vidējais locītavu asiņošanas gadījumu biežums gadā. Protokola populācija = visi dalībnieki, kuri pabeidza otro 6 mēnešu profilaktisko ārstēšanu un kuriem nebija ievērojamu noviržu no protokola, kas ietekmētu pētījuma rezultātus. Vidējo asiņošanas gadījumu biežumu gadā noteica, dalot asiņošanas gadījumu skaitu ar novērošanas periodu gados.</i>		

Piezīme: ABR nav salīdzināms starp dažādu faktoru koncentrātiem un starp dažādiem klīniskajiem pētījumiem.

Kopējais ABR, spontānās ABR un spontānās AJBR otrajā 6 mēnešu pētījuma periodā norādīts 5. tabulā.

**5. tabula. Vidējais asiņošanas gadījumu biežums (ABR) otrajā 6 mēnešu pētījuma periodā**

	(ĀP populācija)			
	1–3% minimālā koncentrācija (N = 57)		8–12% minimālā koncentrācija (N = 53)	
	Mediāna	Vidējais (SD)	Mediāna	Vidējais (SD)
Kopējais ABR	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
Spontānās ABR	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
Spontānās AJBR	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
<i>ABR = vidējais asiņošanas gadījumu biežums gadā. AJBR = vidējais locītavu asiņošanas gadījumu biežums gadā. Vidējo asiņošanas gadījumu biežumu gadā noteica, dalot asiņošanas gadījumu skaitu ar novērošanas periodu gados.</i>				

	Protokola populācija			
	1–3% minimālā koncentrācija (N = 52)		8–12% minimālā koncentrācija (N = 43)	
	Mediāna	Vidējais (SD)	Mediāna	Vidējais (SD)
Kopējais ABR	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
Spontānās ABR	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
Spontānās AJBR	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)

*ABR = vidējais asiņošanas gadījumu biežums gadā. AJBR = vidējais locītavu asiņošanas gadījumu biežums gadā.  
Protokola populācija = visi dalībnieki, kuri pabeidza otro 6 mēnešu profilaktisko ārstēšanu un kuriem nebija ievērojama noviržu no protokola, kas ietekmētu pētījuma rezultātus.  
Vidējo asiņošanas gadījumu biežumu gadā noteica, dalot asiņošanas gadījumu skaitu ar novērošanas periodu gados.*

Pavisam ar ADYNOVI tika ārstētas 242 asiņošanas epizodes 66 pacientiem; 155 asiņošanas epizodes 40 pacientiem 1–3% minimālās koncentrācijas grupā un 87 asiņošanas epizodes 26 pacientiem 8–12% minimālās koncentrācijas grupā. Vairākums asiņošanas epizožu (86,0%, 208/242) tika izārstētas ar 1 vai 2 infūzijām; un asiņošanas ārstēšana epizodes beigās tika novērtēta kā izcila vai laba 84,7% (205/242) gadījumū.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

ADYNOVI farmakokinētika (FK) tika novērtēta krustotā pētījumā ar alfa oktokogu 26 pacientiem (18 pieaugušie un 8 pusaudži) un 22 pacientiem (16 pieaugušie un 6 pusaudži) pēc 6 mēnešu ārstēšanas ar ADYNOVI. VIII faktora aktivitāte plazmā tika noteikta, izmantojot vienas stadijas asinsreces testu un hromogēno metodi.

ADYNOVI ir par 1,4–1,5 reizēm ilgāks eliminācijas pusperiods salīdzinājumā ar pilna garuma rekombinantu cilvēka VIII asinsreces faktoru (alfa oktokogu) pusaudžu un pieaugušo populācijā, kā noteikts attiecīgi pēc vienas stadijas asinsreces testa un hromogēnās metodes. AUC palielinājums un klīrensa samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējo molekulu, alfa oktokogu, arī tikai novēroti. Pakāpeniskā atveseļošanās bija salīdzināma abām zālēm. FK parametru izmaiņas bija līdzīgas gan pieaugušo, gan pusaudžu populācijā un starp vienas stadijas asinsreces testu un hromogēnā substrāta metodi.

### Pediatriiskā farmakokinētika

Farmakokinētiskie parametri, kas aprēķināti no 39 pacientiem vecumā līdz 18 gadiem (ārstēšanai plānoto analīze), ir pieejami par 14 bērniem (2–6 gadi), 17 vecākiem bērniem (6–12 gadi) un 8 pusaudžiem (12–18 gadi). Pediatriiskajā populācijā eliminācijas pusperiods bija par 1,3–1,5 reizēm ilgāks, izmantojot gan vienas stadijas asinsreces testu, gan hromogēno metodi. ADYNOVI vidējais klīrenss (ņemot vērā ķermeņa masu) bija lielāks, un vidējais eliminācijas pusperiods bija īsāks bērniem līdz 12 gadu vecumam nekā pieaugušajiem.

Lielāka deva var būt nepieciešama bērniem līdz 12 gadu vecumam; skatīt 4.2. apakšpunktu.

**6. tabula. Farmakokinētiskie parametri, izmantojot hromogēno testu (aritmētiskā vidējā vērtība ± SD)**

FK parametri	ADYNOVI Pieaugušie (no 18 gadiem) N = 18 Deva: 45 ± 5 SV/kg	ADYNOVI Pusaudži (12–18 gadi) N = 8 Deva: 45 ± 5 SV/kg	ADYNOVI Pediatriiskie pacienti (6–12 gadi) N = 17 Deva: 50 ± 10 SV/kg	ADYNOVI Pediatriiskie pacienti (līdz 6 gadiem) N = 14 Deva: 50 ± 10 SV/kg
Pētījuma dizains	Atsevišķa FK ar pilnu paraugu ņemšanu <sup>a</sup>		Populācijas FK ar retu paraugu ņemšanu <sup>b</sup>	
Terminālais eliminācijas pusperiods [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)]	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Pakāpeniskā atjaunošanās [(SV/dl)/(SV/kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	na <sup>c</sup> (2,19 ± 0,40)	na <sup>c</sup> (1,90 ± 0,27)
AUC <sub>0-Inf</sub> [SV·h/dl]	2 589 ± 848	1 900 ± 841	2 259 ± 514	2 190 ± 1 593
V <sub>ss</sub> [dl/kg]	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
C <sub>max</sub> [SV/dl]	145 ± 29	117 ± 28	na <sup>c</sup> (130 ± 24)	na <sup>c</sup> (117 ± 16)

Saīsinājumi: C<sub>max</sub>: maksimālā novērotā aktivitāte; AUC: laukums zem līknes; MRT (*mean residence time*): vidējais uzturēšanās laiks; CL: klīrenss; V<sub>ss</sub>: ķermeņa masai pielāgots izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā.

<sup>a</sup> Atsevišķa FK ar 12 paraugiem pēc infūzijas.

<sup>b</sup> Populācijas FK modelis ar 3 paraugiem pēc infūzijas, ņemot vērā randomizētu ievilkšanu grafiku.

<sup>c</sup> NA (*not applicable*): nav piemērojams, jo pakāpenisko atvēršanos un C<sub>max</sub> bērniem noteica ar atsevišķu FK. Pakāpeniskās atvēršanās rezultāti un C<sub>max</sub>, ko nosaka ar atsevišķu FK, iekavās.

<sup>d</sup> Klīrensa analizē netika iekļauta pacienta 122001 klīrensa vērtība 12,18 ml/(kg·h), vecuma grupā no 12 līdz 18 gadu vecumam.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumā ar *Cynomolgus* pērtiķiem diviem dzīvniekiem vidējās devas grupā (350 SV/kg) tika konstatēta vakuolu veidošanās nierēs. Pēc 2 nedēļām vakuolas nebija pazudušas. Nav zināms par preklīniskā pētījumā novērotām vakuolu veidošanās sakarībām cilvēkiem.

Neklīniskie dati ir pieejami tikai par 1 mēneša pakļaušanu zāļu iedarbībai, un netika veikts neviens ADYNOVI pētījums ar juvenīliem dzīvniekiem. Tāpēc nebija iespējams izdarīt secinājumus par PEG uzkrāšanās iespējamo risku dažādos audos/orgānos attiecībā uz ADYNOVI ilgstošu lietošanu pediatriiskajā populācijā. Ar ADYNOVI nav veikti pētījumi par genotoksicitāti, kancerogenitāti vai reproduktīvo toksicitāti.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Pulveris

Mannīts (E421)  
Trehalozes dihidrāts  
Histidīns  
Glutations  
Nātrija hlorīds  
Kalcija hlorīda dihidrāts (E509)  
Tris(hidroksimetil)aminometāns  
Polisorbāts 80 (E433)

#### Šķīdinātājs

Ūdens injekcijām

### 6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

#### Neatvērts flakons

2 gadi.

Pirms atvēršanas zāles var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) līdz 3 mēnešiem. Uz zāļu kartona kastītes jānorāda 3 mēnešu istabas temperatūrā uzglabāšanas beigu datums. Šis datums nedrīkst būt vēlāks par datumu, kas sākotnēji norādīts uz ārējā iepakojuma. Šī perioda beigās zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī — tās ir jāizlieto vai jālikvidē.

#### Pēc sagatavošanas

Pagatavotā šķīduma ķīmiskā un fiziskā stabilitāte ir pierādīta 3 stundas temperatūrā, kas nepārsniedz 30 °C. Mikrobioloģijas kontekstā zāles jālieto nekavējoties, ja vien zāļu sagatavošanas metode nenovērš mikrobioloģisko piemaisījumu rašanās risku. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par pagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs. Neatdzesēt.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).  
Nesasaldēt.

ADYNOVI ar BAXJECT II HI-Flow ierīci: uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

ADYNOVI BAXJECT III sistēmā: uzglabāt noslēgto blisteri ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases stikla flakons, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas aizbāzni un satur 250 SV, 500 SV vai 1 000 SV pulvera.

I klases stikla flakons, kas noslēgts ar hlorbutilgumijas vai bromobutila gumijas aizbāzni un satur 2 ml ūdens injekcijām.

Zāles ir pieejamas vienā no tālāk norādītajām kombinācijām.

- ADYNOVI ar BAXJECT II HI-Flow ierīci: katrā iepakojumā ir pulvera flakons, šķīdinātāja flakons un ierīce zāļu sagatavošanai (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI BAXJECT III sistēmā: katrā iepakojumā ir lietošanai gatava BAXJECT III sistēma noslēgtā blisterī, ar pulvera flakonu un šķīdinātāja flakonu, kas iepriekš savienoti šķīduma sagatavošanai.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai sagatavotajā zāļu šķīdumā nav redzamas cietu vielu daļiņas un nav mainījies krāsa. Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram vai nedaudz lāsmojošam. Nelietojiet šķīdumus, kas ir duļķaini vai satur nogulsnes.

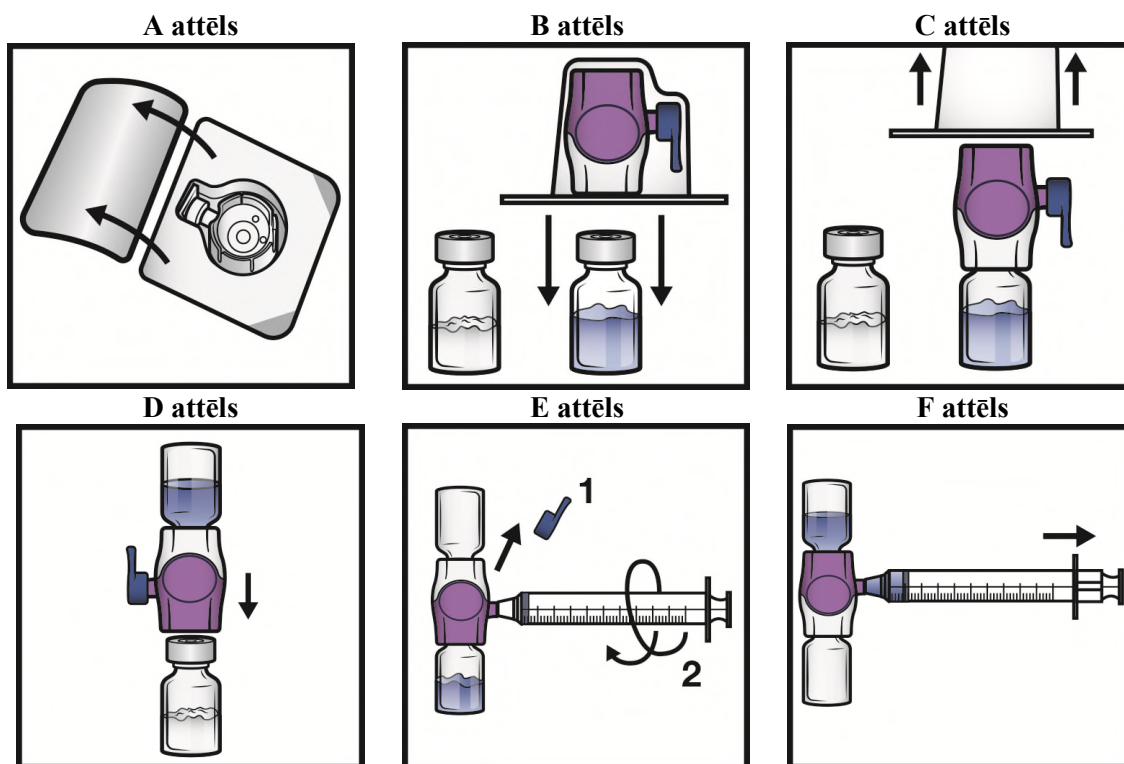
Pēc sagatavošanas šķīduma pH ir 6,7-7,3. Osmolalitāte ir  $\geq 380$  mOsmol/kg.

### Zāļu sagatavošana lietošanai, izmantojot BAXJECT II Hi-Flow ierīci

Sagatavojot zāles lietošanai, izmantojiet tikai iepakojumā pievienoto šķīdinātāja flakonu un sagatavošanai paredzēto ierīci.

1. Zāļu sagatavošanu veiciet uz līdzenas darba virsmas un izmantojiet antiseptikas metodi (tīrība bez mikrobu klātbūtnes).
2. Pirms pulvera un šķīdinātāja flakona lietošanas uzgaidiet, kamēr tie sasniedz istabas temperatūru (no 15 °C līdz 25 °C).
3. Noņemiet plastmasas vāciņus no pulvera un šķīdinātāja flakona.
4. Notīriet gumijas aizbāžņus ar spirta salveti un pirms lietošanas uzgaidiet, kamēr tie nožūst.
5. Atveriet BAXJECT II Hi-Flow ierīces iepakojumu, noplēšot aizdari un nepieskaroties iepakojuma saturam (A attēls). Neizņemiet ierīci no iepakojuma.
6. Apgrieziet iepakojumu otrādi. Spiediet taisni lejup, lai pilnībā izbīdītu caurspīdīgo plastmasas durkli cauri šķīdinātāja flakona aizbāžnim (B attēls).
7. Satveriet BAXJECT II Hi-Flow ierīces iepakojumu aiz malas un novelciet iepakojumu no ierīces (C attēls). Nenoņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II Hi-Flow ierīces. Nepieskarieties atklātajam purpurkrāsas plastmasas durklim.
8. Apgrieziet ierīci otrādi, lai šķīdinātāja flakons būtu virspusē. Ātri iespiediet purpursarkano plastmasas durkli pilnībā pulvera flakona aizbāžnī, spiežot taisni lejup (D attēls). Vakuums ievilks šķīdinātāju pulvera flakonā.
9. Viegli sakratiet, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. Pēc zāļu sagatavošanas lietošanai tās neatdzesēt.





### Ievadīšana

- Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet sagatavoto šķīdumu, vai tajā nav redzamas cietu vielu daļiņas un nav mainījies krāsa.
  - Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam.
  - Nelietot, ja ir redzamas cietu vielu daļiņas vai ir mainījies krāsa.
- Ievadiet šķīdumu pēc iespējas drīzāk, bet ne vēlāk kā 3 stundu laikā pēc sagatavošanas.

### *Ievadīšanas darbības*

1. Noņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II Hi-Flow ierīces (E attēls). **Neielieciet šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT II Hi-Flow ierīcei. Ieteicams lietot šļirci ar Luera tipa savienotāju.
2. Apgrīziet ierīci otrādi (pulvera flakons tagad ir virspusē). Ievelciet šļircē sagatavoto šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli (F attēls).
3. Atvienojiet šļirci, pievienojiet piemērotu adatu un veiciet intravenozu injekciju. Ja pacientam ir paredzams ievadīt vairāk nekā viena ADYNOVI flakona saturu, vairāku flakonu saturu var ievilkt vienā šļircē.  
Katra ADYNOVI flakona atšķaidīšanai ar šķīdinātāju ir nepieciešams izmantot atsevišķu BAXJECT II Hi Flow ierīci.
4. Ievadiet laika posmā līdz 5 minūtēm (ar maksimālo infūzijas ātrumu 10 ml minūtē).

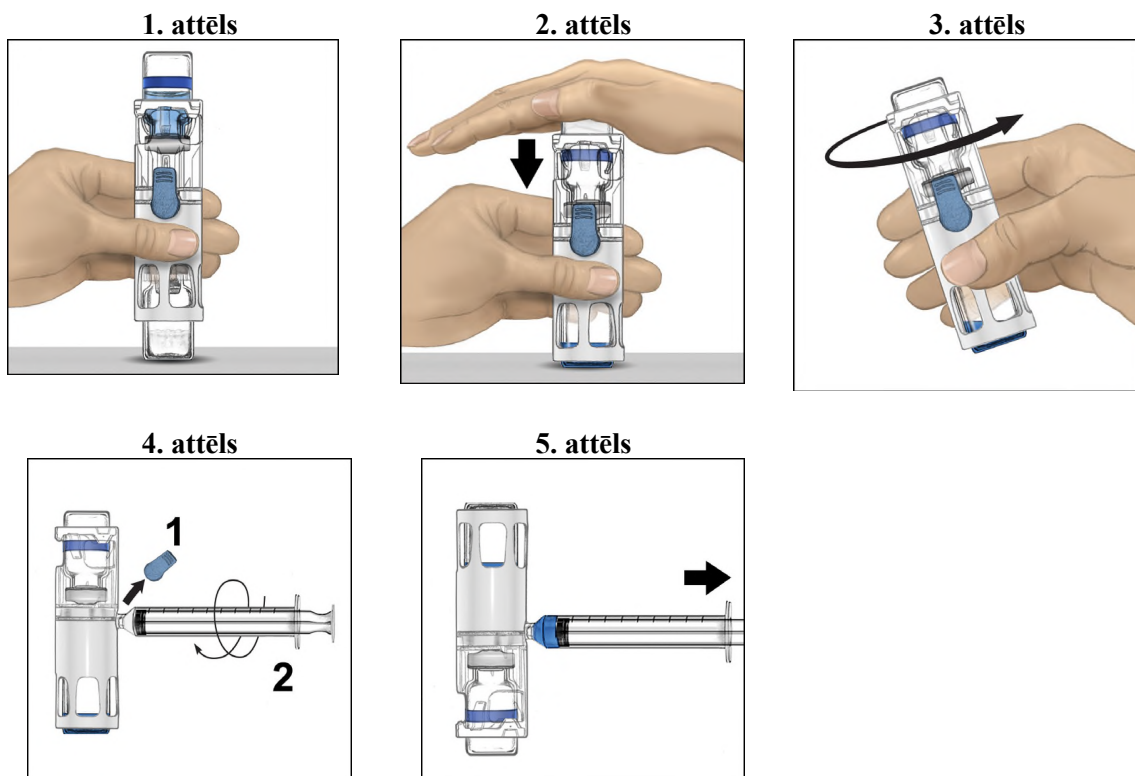
Katru reizi, ievadot ADYNOVI, ir īpaši ieteicams pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru. Uz pulvera flakona atrodas noplēšamas etiķetes.

### Zāļu sagatavošana ar BAXJECT III sistēmu

Nelietot, ja blistera vāciņš nav pilnībā hermētisks.

1. Ja zāles joprojām tiek glabātas ledusskapī, izņemiet noslēgto blisteri (satur pulvera un šķīdinātāja flakonu, kas ir iepriekš ievietoti šķīduma sagatavošanas ierīcē) no ledusskapja un ļaujiet flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C – 25 °C).
2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
3. Atveriet ADYNOVI blisteri, noplēšot aizdari. Izņemiet BAXJECT III sistēmu no blistera.

- Novietojiet pulvera flakonu uz līdzenas virsmas ar šķīdinātāja flakonu virspusē (1. attēls). Uz šķīdinātāja flakona ir zila svītra. Nenoņemiet zilo vāciņu, kamēr tas netiek prasīts nākamajās darbībās.
- BAXJECT III sistēmā ar vienu roku turot pulvera flakonu, ar otru roku stipri spiediet uz šķīdinātāja flakona, līdz ierīce ir pilnībā sakļauta un šķīdinātājs ieplūst pulvera flakonā (2. attēls). Nesasveriet ierīci, kamēr šķīduma pārnese nav pabeigta.
- Pārliecinieties, ka šķīdinātāja pārnese ir pabeigta. Viegli sakratiet, līdz viss pulveris ir izšķīdis (3. attēls). Visam pulverim ir jābūt pilnībā izšķīdušam, pretējā gadījumā ne viss sagatavotais šķīdums izplūdis cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtes laikā). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



### Ievadīšana

- Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet sagatavoto šķīdumu, vai tajā nav redzamas cietu vielu daļiņas un nav mainījies krāsa.
  - Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam.
  - Nelietot, ja ir redzamas cietu vielu daļiņas vai ir mainījies krāsa.
- Ievadiet šķīdumu pēc iespējas drīzāk, bet ne vēlāk kā 3 stundu laikā pēc sagatavošanas.

### *Ievadīšanas darbības*

- Noņemiet zilo vāciņu no BAXJECT III sistēmas (4. attēls). **Neievelciet šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT III sistēmai. Ieteicams lietot šļirci ar Luera tipa savienotāju.
- Apgrīziet ierīci otrādi (pulvera flakons tagad ir virspusē). Ievelciet šļircē sagatavoto šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli (5. attēls).
- Atvienojiet šļirci, pievienojiet piemērotu adatu un veiciet intravenozu injekciju. Ja pacientam ir paredzams ievadīt vairāk nekā viena ADYNOVI flakona saturu, vairāku flakonu saturu var ievilkt vienā šļircē.
- Ievadiet laika posmā līdz 5 minūtēm (ar maksimālo infūzijas ātrumu 10 ml minūtē).

Katru reizi, ievadot ADYNOVI, ir īpaši ieteicams pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru. Uz blistera atrodas noplēšamas etiķetes.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2018.gada 8. janvāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 9. novembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

Baxalta US Inc  
1700 Rancho Conejo Boulevard  
Thousand Oaks  
California  
CA-91320  
AMERIKAS SAVIENOTĀS VALSTIS

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes termiņš</b>
Pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): lai izpētītu PEG uzkrāšanās potenciālo ietekmi smadzeņu un citu audu/orgānu asinsvadu pinumos, reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāveic pēcreģistrācijas drošuma pētījums un jāiegūst rezultāti atbilstoši apstiprinātajam protokolam.	Q3/Q4 2030

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (BAXJECT II HI-FLOW IERĪCE)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 250 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 flakons: 250 SV alfa rurioktokoga pegola, 50 SV/ml pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutations, nātrijs hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns, polisorbāts 80

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 pulvera flakons, 1 flakons ar 5 ml šķīdinātāja, 1 BAXJECT II Hi-Flow ierīce.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.

3 mēnešu laika perioda uzglabāšanas istabas temperatūrā beigu datums:

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vīne  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1247/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADYNOVI 250

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PULVERA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT II HI-FLOW IERĪCE)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ADYNOVI 250 SV / 5 ml pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

rurioctocog alfa pegol  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Tikai vienreizējai lietošanai.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

250 SV

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (BAXJECT II HI-FLOW IERĪCE)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 500 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 flakons: 500 SV alfa rurioktokoga pegola, 100 SV/ml pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutations, nātrija hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns, polisorbāts 80

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 pulvera flakons, 1 flakons ar 5 ml šķīdinātāja, 1 BAXJECT II Hi-Flow ierīce.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.

3 mēnešu laika perioda uzglabāšanas istabas temperatūrā beigu datums:

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vīne  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1247/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADYNOVI 500

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PULVERA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT II HI-FLOW IERĪCE)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ADYNOVI 500 SV / 5 ml pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

rurioctocog alfa pegol i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

500 SV

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (BAXJECT II HI-FLOW IERĪCE)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 1 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 flakons: 1 000 SV alfa rurioktokoga pegola, 200 SV/ml pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutations, nātrijs hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns, polisorbāts 80

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 pulvera flakons, 1 flakons ar 5 ml šķīdinātāja, 1 BAXJECT II Hi-Flow ierīce.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.

3 mēnešu laika perioda uzglabāšanas istabas temperatūrā beigu datums:

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vīne  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1247/011

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADYNOVI 1000

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PULVERA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT II HI-FLOW IERĪCE)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ADYNOVI 1 000 SV / 5 ml pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

rurioctocog alfa pegol i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Tikai vienreizējai lietošanai.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1 000 SV

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (BAXJECT II HI-FLOW IERĪCE)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 2 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 flakons: 2 000 SV alfa rurioktokoga pegola, 400 SV/ml pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutations, nātrija hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns, polisorbāts 80

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 pulvera flakons, 1 flakons ar 5 ml šķīdinātāja, 1 BAXJECT II Hi-Flow ierīce.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.

3 mēnešu laika perioda uzglabāšanas istabas temperatūrā beigu datums:

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vīne  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1247/013

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADYNOVI 2000

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PULVERA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT II HI-FLOW IERĪCE)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ADYNOVI 2 000 SV / 5 ml pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

rurioctocog alfa pegol

i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

2 000 SV

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (BAXJECT II HI-FLOW IERĪCE)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 3 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 flakons: 3 000 SV alfa rurioktokoga pegola, 600 SV/ml pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutations, nātrija hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns, polisorbāts 80

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 pulvera flakons, 1 flakons ar 5 ml šķīdinātāja, 1 BAXJECT II Hi-Flow ierīce.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

3 mēnešu laika perioda uzglabāšanas istabas temperatūrā beigu datums:

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienna  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1247/015

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADYNOVI 3000

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PULVERA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT II HI-FLOW IERĪCE)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ADYNOVI 3 000 SV / 5 ml pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

rurioctocog alfa pegol  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Tikai vienreizējai lietošanai.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

3 000 SV

**6. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ŠĶĪDINĀTĀJA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECTII HI-FLOW IERĪCE)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Šķīdinātājs zālēm ADYNOVI  
Ūdens injekcijām  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

5 ml

**6. CITA**



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 250 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 flakons: 250 SV alfa rurioktokoga pegola, 50 SV/ml pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutations, nātrijs hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns, polisorbāts 80

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 pulvera flakons un 1 flakons ar 5 ml šķīdinātāja, kas iepriekš ievietoti BAXJECT III sistēmā.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.

3 mēnešu laika perioda uzglabāšanas istabas temperatūrā beigu datums:

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vīne  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1247/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADYNOVI 250

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERA ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 250 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Baxalta Innovations GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. CITA**

Intravenozai lietošanai pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Neizmantojot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.  
Pulvera flakons un šķīdinātāja flakons, kas iepriekš ievietoti BAXJECT III sistēmā.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
KOMPLEKSĀ ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 250

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Baxalta Innovations GmbH

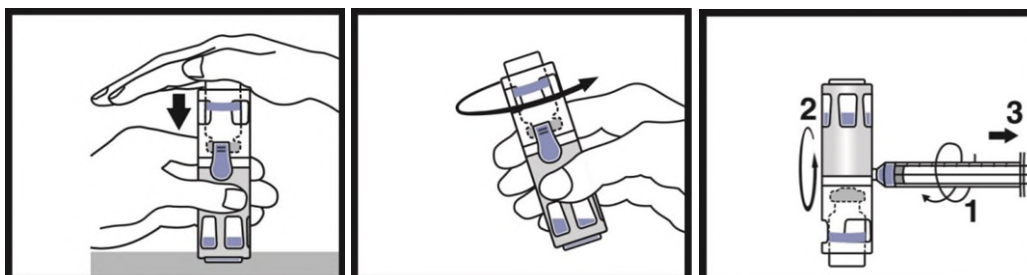
**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. CITA**



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PULVERA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ADYNOVI 250

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 500 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 flakons: 500 SV alfa rurioktokoga pegola, 100 SV/ml pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutations, nātrija hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns, polisorbāts 80

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 pulvera flakons un 1 flakons ar 5 ml šķīdinātāja, kas iepriekš ievietoti BAXJECT III sistēmā.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.

3 mēnešu laika perioda uzglabāšanas istabas temperatūrā beigu datums:

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vīne  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1247/008

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADYNOVI 500

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERA ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 500 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Baxalta Innovations GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. CITA**

Intravenozai lietošanai pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Neizmantojot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.  
Pulvera flakons un šķīdinātāja flakons, kas iepriekš ievietoti BAXJECT III sistēmā.



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
KOMPLEKSĀ ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 500

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Baxalta Innovations GmbH

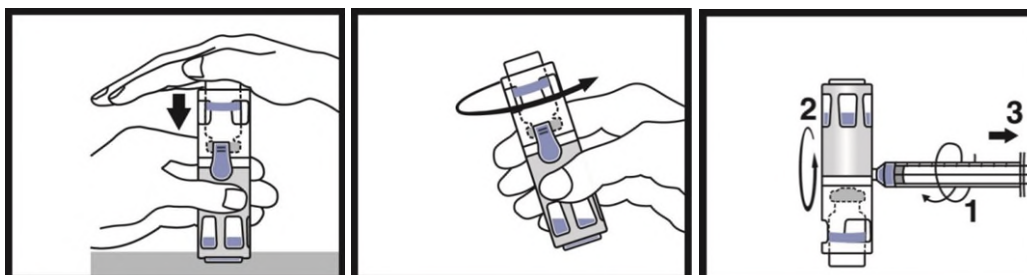
**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. CITA**



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PULVERA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ADYNOVI 500

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 1 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 flakons: 1 000 SV alfa rurioktokoga pegola, 200 SV/ml pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutations, nātrija hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns, polisorbāts 80

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 pulvera flakons un 1 flakons ar 5 ml šķīdinātāja, kas iepriekš ievietoti BAXJECT III sistēmā.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.

3 mēnešu laika perioda uzglabāšanas istabas temperatūrā beigu datums:

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vīne  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1247/012

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADYNOVI 1000

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERA ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 1 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Baxalta Innovations GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. CITA**

Intravenozai lietošanai pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Neizmantojot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.  
Pulvera flakons un šķīdinātāja flakons, kas iepriekš ievietoti BAXJECT III sistēmā.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
KOMPLEKSĀ ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 1 000

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Baxalta Innovations GmbH

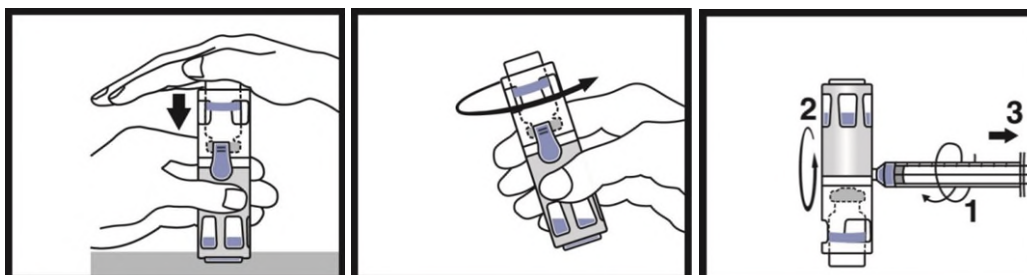
**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. CITA**



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PULVERA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ADYNOVI 1 000

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 2 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 flakons: 2 000 SV alfa rurioktokoga pegola, 400 SV/ml pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutations, nātrija hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns, polisorbāts 80

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 pulvera flakons un 1 flakons ar 5 ml šķīdinātāja, kas iepriekš ievietoti BAXJECT III sistēmā.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.



**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.

3 mēnešu laika perioda uzglabāšanas istabas temperatūrā beigu datums:

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vīne  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1247/014

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADYNOVI 2000

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERA ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 2 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Baxalta Innovations GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. CITA**

Intravenozai lietošanai pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Neizmantojot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.  
Pulvera flakons un šķīdinātāja flakons, kas iepriekš ievietoti BAXJECT III sistēmā.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
KOMPLEKSĀ ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 2 000

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Baxalta Innovations GmbH

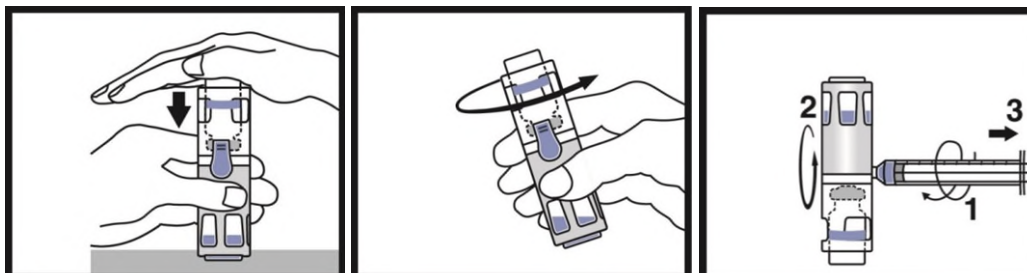
**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. CITA**



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PULVERA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ADYNOVI 2 000

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 3 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 flakons: 3 000 SV alfa rurioktokoga pegola, 600 SV/ml pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutations, nātrija hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns, polisorbāts 80

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 pulvera flakons un 1 flakons ar 5 ml šķīdinātāja, kas iepriekš ievietoti BAXJECT III sistēmā.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.

3 mēnešu laika perioda uzglabāšanas istabas temperatūrā beigu datums:

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienna  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1247/016

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADYNOVI 3000

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERA ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 3 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Baxalta Innovations GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. CITA**

Intravenozai lietošanai pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Neizmantojot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.  
Pulvera flakons un šķīdinātāja flakons, kas iepriekš ievietoti BAXJECT III sistēmā.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
KOMPLEKSĀ ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 3 000

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Baxalta Innovations GmbH

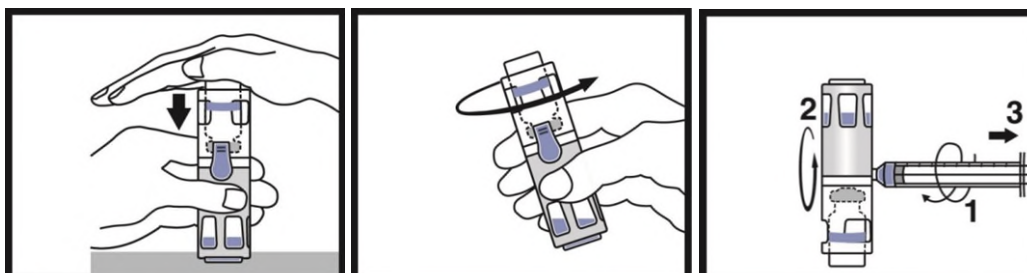
**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. CITA**





**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PULVERA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ADYNOVI 3 000

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**ŠĶĪDINĀTĀJA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Šķīdinātājs zālēm ADYNOVI  
Ūdens injekcijām  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (BAXJECT II HI-FLOW IERĪCE)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 250 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 flakons: 250 SV alfa rurioktokoga pegola, 125 SV/ml pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutations, nātrija hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns, polisorbāts 80

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 pulvera flakons, 1 flakons ar 2 ml šķīdinātāja, 1 BAXJECT II Hi-Flow ierīce.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.

3 mēnešu laika perioda uzglabāšanas istabas temperatūrā beigu datums:

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vīne  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1247/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADYNOVI 250

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PULVERA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT II HI-FLOW IERĪCE)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ADYNOVI 250 SV / 2 ml pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

rurioctocog alfa pegol  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Tikai vienreizējai lietošanai.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

250 SV

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (BAXJECT II HI-FLOW IERĪCE)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 500 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 flakons: 500 SV alfa rurioktokoga pegola, 250 SV/ml pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutations, nātrija hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns, polisorbāts 80

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 pulvera flakons, 1 flakons ar 2 ml šķīdinātāja, 1 BAXJECT II Hi-Flow ierīce.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.

3 mēnešu laika perioda uzglabāšanas istabas temperatūrā beigu datums:

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vīne  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1247/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADYNOVI 500

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PULVERA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT II HI-FLOW IERĪCE)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ADYNOVI 500 SV / 2 ml pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

rurioctocog alfa pegol  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Tikai vienreizējai lietošanai.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

500 SV

**6. CITA**



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (BAXJECT II HI-FLOW IERĪCE)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 1 000 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 flakons: 1 000 SV alfa rurioktokoga pegola, 500 SV/ml pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutations, nātrijs hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns, polisorbāts 80

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 pulvera flakons, 1 flakons ar 2 ml šķīdinātāja, 1 BAXJECT II Hi-Flow ierīce.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.

3 mēnešu laika perioda uzglabāšanas istabas temperatūrā beigu datums:

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vīne  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1247/009

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADYNOVI 1000

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PULVERA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT II HI-FLOW IERĪCE)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ADYNOVI 1 000 SV / 2 ml pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

rurioctocog alfa pegol

i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Tikai vienreizējai lietošanai.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

1 000 SV

**6. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ŠĶĪDINĀTĀJA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT II HI-FLOW IERĪCE)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Šķīdinātājs zālēm ADYNOVI  
Ūdens injekcijām  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

2 ml

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 250 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 flakons: 250 SV alfa rurioktokoga pegola, 125 SV/ml pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutations, nātrijs hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns, polisorbāts 80

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 pulvera flakons un 1 flakons ar 2 ml šķīdinātāja, kas iepriekš ievietoti BAXJECT III sistēmā.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.

3 mēnešu laika perioda uzglabāšanas istabas temperatūrā beigu datums:

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vīne  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1247/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADYNOVI 250

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERA ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 250 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Baxalta Innovations GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. CITA**

Intravenozai lietošanai pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Neizmantojot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.  
Pulvera flakons un šķīdinātāja flakons, kas iepriekš ievietoti BAXJECT III sistēmā.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
KOMPLEKSĀ ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 250

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Baxalta Innovations GmbH

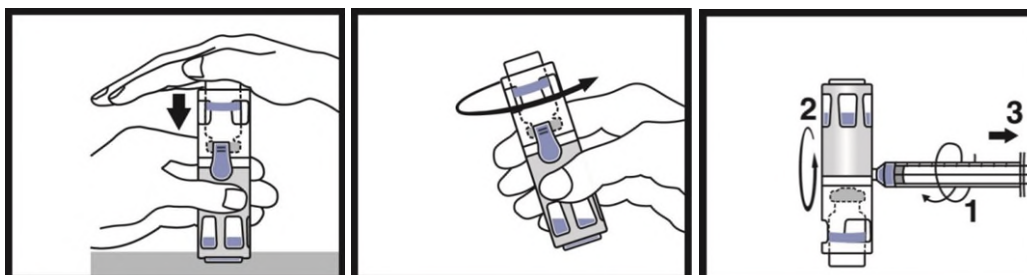
**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. CITA**





**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PULVERA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ADYNOVI 250

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 500 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 flakons: 500 SV alfa rurioktokoga pegola, 250 SV/ml pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutations, nātrija hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns, polisorbāts 80

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 pulvera flakons un 1 flakons ar 2 ml šķīdinātāja, kas iepriekš ievietoti BAXJECT III sistēmā.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļusagatavošanas lietošanai.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.

3 mēnešu laika perioda uzglabāšanas istabas temperatūrā beigu datums:

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vīne  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1247/006

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADYNOVI 500

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERA ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 500 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Baxalta Innovations GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. CITA**

Intravenozai lietošanai pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Neizmantojot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.  
Pulvera flakons un šķīdinātāja flakons, kas iepriekš ievietoti BAXJECT III sistēmā.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
KOMPLEKSĀ ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 500

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Baxalta Innovations GmbH

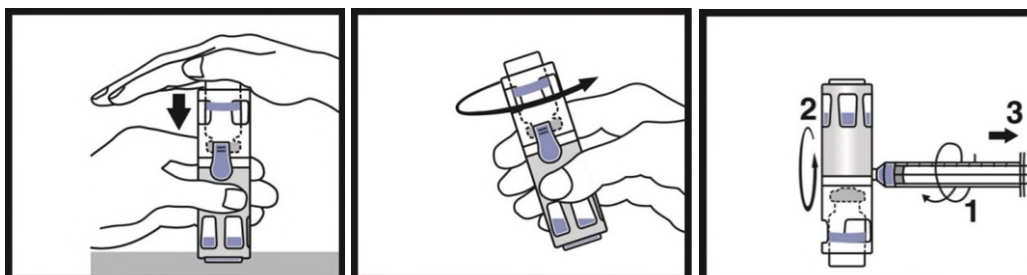
**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. CITA**



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PULVERA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ADYNOVI 500

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (BAXJECT III SISTĒMA)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 1 000 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 flakons: 1 000 SV alfa rurioktokoga pegola, 500 SV/ml pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutations, nātrija hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns, polisorbāts 80

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

1 pulvera flakons un 1 flakons ar 2 ml šķīdinātāja, kas iepriekš ievietoti BAXJECT III sistēmā.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravenozai lietošanai pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Tikai vienreizējai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.

3 mēnešu laika perioda uzglabāšanas istabas temperatūrā beigu datums:

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vīne  
Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1247/010

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADYNOVI 1000

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
BLISTERA ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 1 000 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai  
rurioctocog alfa pegol

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Baxalta Innovations GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. CITA**

Intravenozai lietošanai pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Izlietot 3 stundu laikā pēc zāļu sagatavošanas lietošanai.  
Neizmantojot, ja iepakojums ir atvērts vai bojāts.  
Pulvera flakons un šķīdinātāja flakons, kas iepriekš ievietoti BAXJECT III sistēmā.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
KOMPLEKSĀ ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADYNOVI 1 000

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Baxalta Innovations GmbH

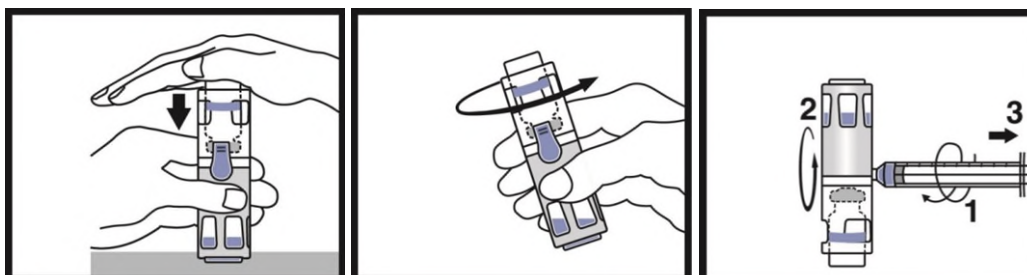
**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. CITA**



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PULVERA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ADYNOVI 1 000

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
ŠĶĪDINĀTĀJA FLAKONA ETIĶETE (BAXJECT III SISTĒMA)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Šķīdinātājs zālēm ADYNOVI  
Ūdens injekcijām  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

**ADYNOVI 250 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**ADYNOVI 500 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**ADYNOVI 1 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**ADYNOVI 2 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**ADYNOVI 3 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**

Rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir ADYNOVI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ADYNOVI lietošanas
3. Kā lietot ADYNOVI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ADYNOVI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir ADYNOVI un kādam nolūkam to lieto**

ADYNOVI satur aktīvo vielu alfa rurioktokoga pegolu, pegilētu rekombinanto cilvēka VIII asinsreces faktoru. Cilvēka VIII asinsreces faktors ir pārveidots, lai paildzinātu iedarbības ilgumu. VIII faktors ir nepieciešams asins recekļu veidošanās un asiņošanas apturēšanas procesā. Pacientiem ar A hemofiliju (iedzimts VIII faktora deficīts) šī faktora nav vai tas nedarbojas pareizi.

ADYNOVI lieto asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem no 12 gadu vecuma, kuri slimo ar A hemofiliju (iedzimti asiņošanas traucējumi, kurus izraisa VIII faktora deficīts).

### **2. Kas Jums jāzina pirms ADYNOVI lietošanas**

**Nelietojiet ADYNOVI šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret alfa rurioktokoga pegolu, alfa oktokogu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret peļu vai kāmjū proteīnu.

Ja neesat par to drošs, vaicājiet ārstam.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms ADYNOVI lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Retos gadījumos pastāv iespēja, ka Jums var attīstīties anafilaktiska reakcija (smaga, pēkšņa alerģiska reakcija) pret ADYNOVI. Jums ir jāzina, kādi ir alerģisku reakciju agrīnie simptomi, piemēram, izsitumi, nātrene, pūslīši, vispārēja nieze, lūpu un mēles pietūkums, apgrūtināta elpošana, sēkšana, spiedoša sajūta krūškurvī, vispārēja slikta pašsajūta un reibonis. Šie simptomi var ietvert agrīnas anafilaktiskā šoka pazīmes, papildu simptomi var ietvert spēcīgu reiboni, samaņas zudumu un ļoti apgrūtinātu elpošanu.

Ja novērojat kādu no šiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet injekciju un sazinieties ar ārstu. Smagu simptomu gadījumā, tostarp apgrūtinātas elpošanas un (gandrīz) ģīboņa gadījumā, nepieciešama neatliekamā medicīniskā palīdzība.

Ja slimojat ar sirds slimībām, informējiet par to ārstu, jo pastāv paaugstināts asinsreces (koagulācijas) komplikāciju risks.

### *Pacientiem, kuriem attīstās VIII faktora inhibitori*

Inhibitoru (antivienu) veidošanās ir zināma komplikācija, kas var rasties ārstēšanas laikā ar visām VIII faktora zālēm. Šie inhibitori, it īpaši lielās koncentrācijās, aptur pareizu ārstēšanas darbību, un Jūs vai Jūsu bērns tiks rūpīgi uzraudzīts, lai noteiktu šo inhibitoru veidošanos. Ja Jūsu vai Jūsu bērna asiņošana netiek kontrolēta ar ADYNOVI, nekavējoties paziņojiet ārstam.

### *Ar katetru saistītas komplikācijas*

Ja ir nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), ir jāizvērtē ar CVPI saistītie riski, tostarp lokālas infekcijas, baktēriju atrašanās asinīs un tromboze katetra ievadīšanas vietā.

## **Bērni un pusaudži**

ADYNOVI drīkst lietot tikai pusaudžiem un pieaugušajiem (no 12 gadu vecuma). Uzskaitītie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas arī uz pusaudžiem.

## **Citas zāles un ADYNOVI**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

## **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. A hemofīlija tikai retos gadījumos rodas sievietēm. Tāpēc nav pieejami dati par ADYNOVI lietošanu grūtniecības un barošanas ar krūti laikā.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

ADYNOVI neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

## **ADYNOVI satur nātriju**

ADYNOVI satur līdz 12,42 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,62% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Atkarībā no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu ADYNOVI devas, Jūs varat saņemt vairākus flakonus. Tas jāņem vērā, ja Jūs ievērojat diētu ar kontrolētu nātrija saturu.

### 3. Kā lietot ADYNOVI

Ārstēšanu ar ADYNOVI uzsāks un pārraudzīs ārsts, kuram ir pieredze pacientu ar A hemofiliju ārstēšanā.

Jūsu ārsts aprēķinās ADYNOVI devu atkarībā no Jūsu veselības stāvokļa un ķermeņa masas, un no tā, vai to lieto asiņošanas profilaksei vai ārstēšanai. Ievadīšanas biežums būs atkarīgs no tā, cik labi ADYNOVI Jums iedarbosies. Parasti aizstājterapija ar ADYNOVI ir terapija mūža garumā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

#### Asiņošanas profilakse

ADYNOVI parastā deva ir 40–50 SV kilogramu ķermeņa masas 2 reizes nedēļā.

#### Asiņošanas ārstēšana

ADYNOVI devu aprēķina atkarībā no jūsu ķermeņa masas un VIII faktora vēlamā līmeņa.

VIII faktora mērķa līmeņi būs atkarīgi no asiņošanas vietas un intensitātes.

Ja Jums šķiet, ka ADYNOVI iedarbība nav pietiekama, konsultējieties ar ārstu.

Ārsts veiks nepieciešamās laboratoriskās pārbaudes, lai pārliecinātos, ka Jums ir pietiekams VIII faktora līmenis. Tas ir īpaši svarīgi tad, ja Jums tiks veikta nopietna ķirurģiska operācija.

#### **Lietošana bērniem un pusaudžiem**

ADYNOVI drīkst lietot tikai pusaudžiem un pieaugušajiem (no 12 gadiem). Deva pusaudžiem arī tiek aprēķināta pēc ķermeņa masas un ir tāda pati kā pieaugušajiem.

#### **Kā lietot ADYNOVI**

Parasti ārsts vai medmāsa injicē ADYNOVI vēnā (intravenozi). ADYNOVI ievadīšanu injekcijas veidā varat veikt arī Jūs vai kāds cits, iepriekš saņemot atbilstošu apmācību. Sīkāku informāciju par to, kā zāles ievadīt pašam, skatīt šīs lietošanas instrukcijas beigās.

#### **Ja esat lietojis ADYNOVI vairāk nekā noteikts**

Vienmēr lietojiet ADYNOVI tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Vaicājiet ārstam, ja neesat pārliecināts(-a). Ja esat injicējis ADYNOVI vairāk nekā noteikts, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar savu ārstu.

#### **Ja esat aizmirsis lietot ADYNOVI**

Neievadiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ievadiet nākamo injekciju, kā paredzēts, un turpiniet lietot zāles, kā ārsts Jums teicis.

#### **Ja pārtraucat lietot ADYNOVI**

Nepārtrauciet lietot ADYNOVI, ja neesat konsultējies ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja sākas **smagas, pēkšņas alerģiskas reakcijas** (anafilaktiskas), injekcija **ir nekavējoties jāpārtrauc**. Ja novērojat kādu no šiem agrīnajiem alerģisko reakciju simptomiem, **nekavējoties sazinieties ar ārstu**:



- izsitumi, nātrene, pūslīši, vispārēja nieze;
- lūpu un mēles pietūkums;
- apgrūtināta elpošana, sēkšana, spiedoša sajūta krūškurvī;
- vispārēja slikta pašsajūta;
- reibonis un samaņas zudums.

Smagu simptomu gadījumā, tostarp apgrūtinātas elpošanas un (gandrīz) ģīboņa gadījumā, nepieciešama neatliekamā medicīniskā palīdzība.

Pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 dienas ilga terapija), inhibitoru antivielas (skatīt 2. punktu) var veidoties retāk (mazāk nekā 1 no 100 pacientiem). Ja veidojas šādas antivielas, var mazināties zāļu iedarbība un var rasties pastāvīga asiņošana. Ja tā notiek, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

**Ļoti biežas nevēlamās blakusparādības** (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)  
Galvassāpes

**Biežas nevēlamās blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Slikta dūša  
Caureja  
Izsitumi  
Reibonis  
Nātrene

**Retākas nevēlamās blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Pietvīkums, alergiska reakcija (paaugstināta jutība)  
VIII faktora inhibitori (pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 dienas ilga terapija))  
Dažu balto asins šūnu veidu skaita pieaugums  
Reakcija uz infūziju  
Acu apsārtums  
Nevēlamas blakusparādības uz ādas

**Blakusparādības ar nezināmu biežumu** (biežumu nevar noteikt, pamatojoties uz pieejamajiem datiem)

Potenciāli dzīvībai bīstamas reakcijas (anafilakse)

**Papildu blakusparādības bērniem**

Nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe bērniem ir paredzama tāda pati kā pieaugušajiem.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt ADYNOVI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz uzlīmes un kastītes pēc “Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas laikā pulvera flakonu var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) vienu periodu, kas nepārsniedz 3 mēnešus. Šādā gadījumā zāļu derīguma termiņš beidzas pēc šī 3 mēnešu perioda vai derīguma termiņa, kas uzdrukāts uz zāļu flakona, atkarībā no tā, kurš datums ir agrāk. Uz kartona kastītes norādiet 3 mēnešu uzglabāšanas istabas temperatūrā beigu datumu. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī. Pēc sagatavošanas šķīdumu neatdzēsēt.

Kad pulveris ir pilnībā izšķīdis, sagatavoto šķīdumu izlietojiet 3 stundu laikā.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums atbilstīgi jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko ADYNOVI satur**

- Aktīvā viela ir alfa rurioktokoga pegols (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors, ko izstrādā, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju). Katrā flakonā ar pulveri nomināli ir 250, 500, 1 000, 2 000 vai 3 000 SV alfa rurioktokoga pegola.
- Šķīdinātāja flakons satur 5 ml ūdens injekcijām.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutations, nātrija hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns un polisorbāts 80. Skatīt 2. punktu "ADYNOVI satur nātriju".

### **ADYNOVI ārējais izskats un iepakojums**

ADYNOVI ir pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai). Pulveris ir balts vai gandrīz balts irdens pulveris. Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums. Pēc zāļu sagatavošanas lietošanai šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.

Katrā iepakojumā ir viens pulvera flakons, viens šķīdinātāja flakons un ierīce zāļu sagatavošanai (BAXJECT II Hi-Flow).

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vīne

### **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>

---

**Norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu**

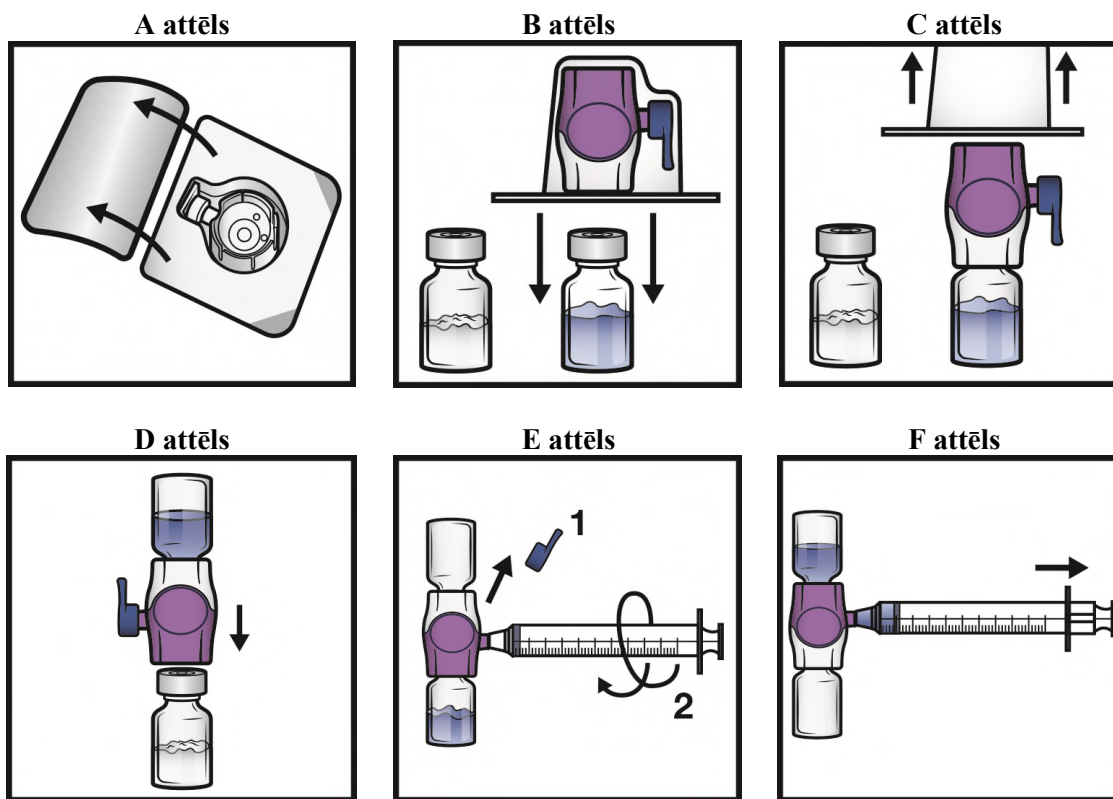
Lietojiet tikai šķīdinātāju un šķīdumu sagatavošanas ierīci, kas ir ietverta katrā ADYNOVI iepakojumā. Pulveri nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai šķīdinātājiem, kā arī lietot ar citām šķīdumu sagatavošanas ierīcēm.

Katru reizi, ievadot ADYNOVI, ir īpaši ieteicams pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru. Uz pulvera flakona atrodas noplēšamas etiķetes.

**Norādījumi par zāļu sagatavošanu lietošanai**

- Nelietot zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetēm un kartona kastītes.
  - Neizmantojiet, ja BAXJECT II Hi-Flow ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai ir saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
1. Zāļu sagatavošanu veiciet uz līdzenas darba virsmas un izmantojiet antiseptikas metodi (tīrība bez mikrobu klātbūtnes).
  2. Pirms pulvera un šķīdinātāja flakona lietošanas uzgaidiet, kamēr tas sasniedz istabas temperatūru (no 15 °C līdz 25 °C).
  3. Noņemiet plastmasas vāciņus no pulvera un šķīdinātāja flakona.
  4. Notīriet gumijas aizbāžņus ar spirta salveti un pirms lietošanas uzgaidiet, kamēr tie nožūst.
  5. Atveriet BAXJECT II Hi-Flow ierīces iepakojumu, noplēšot aizdari un nepieskaroties iepakojuma saturam (A attēls). Neizņemiet ierīci no iepakojuma.
  6. Apgrieziet iepakojumu otrādi. Spiediet taisni leju, lai pilnībā izbīdītu caurspīdīgo plastmasas durkli cauri šķīdinātāja flakona aizbāžņim (B attēls).
  7. Satveriet BAXJECT II Hi-Flow ierīces iepakojumu aiz malas un novelciet iepakojumu no ierīces (C attēls). Nenoņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II Hi-Flow ierīces. Nepieskarieties atklātajam purpurkrāsas plastmasas durklim.

8. Apgrieziet ierīci otrādi, lai šķīdinātāja flakons būtu virspusē. Ātri iespiediet purpursarkano plastmasas durkli pilnībā pulvera flakona aizbāznī, spiežot taisni lejup (D attēls). Vakuums ievilks šķīdinātāju pulvera flakonā.
9. Viegli sakratiet, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. Pēc zāļu sagatavošanas lietošanai tās neatdzesēt.



### Norādījumi injicēšanai

#### Svarīga piezīme:

- Pirms sagatavotā šķīduma lietošanas pārbaudiet, vai tajā nav redzamas cietu vielu daļiņas (šķīdumam ir jābūt dzidram, bezkrāsainam un bez daļiņām). Nelietot ADYNOVI, ja šķīdums nav pilnībā dzidrs un zāles nav pilnībā izšķīdušas.
1. Noņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II Hi-Flow ierīces (E attēls). **Neievelciet šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT II Hi-Flow ierīcei. Ieteicams lietot šļirci ar Luera tipa savienotāju.
  2. Apgrieziet ierīci otrādi (pulvera flakons tagad ir virspusē). Ievelciet šļircē sagatavoto šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli (F attēls).
  3. Atvienojiet šļirci, pievienojiet piemērotu adatu un veiciet intravenozu injekciju. Ja pacientam ir paredzams ievadīt vairāk nekā viena ADYNOVI flakona saturu, vairāku flakonu saturu var ievilkt vienā šļircē.  
Katra ADYNOVI flakona šķīdināšanai ar šķīdinātāju ir nepieciešams izmantot atsevišķu BAXJECT II Hi Flow ierīci.
  4. Ievadiet laika posmā līdz 5 minūtēm (ar maksimālo infūzijas ātrumu 10 ml minūtē).
  5. Neizlietotais šķīdums atbilstīgi jāiznīcina.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

### Ārstēšana pēc vajadzības

Attiecībā uz tālāk minētajiem asiņošanas gadījumiem, VIII faktora aktivitātes rādītāji nedrīkst būt zemāki par doto plazmas aktivitātes līmeni (izteikti procentos (%) no normas vai SV/dl) atbilstošajā periodā. Tālāk norādīto tabulu var izmantot devu noteikšanai asiņošanas gadījumos un ķirurģijā.

**1. tabula. Norādījumi devu noteikšanai asiņošanas vai operācijas gadījumā**

<b>Asiņošanas pakāpe/ķirurģiskās procedūras veids</b>	<b>Nepieciešamais VIII faktora līmenis (% vai SV/dl)</b>	<b>Devu biežums (stundas)/terapijas ilgums (dienas)</b>
<b>Asiņošana</b> Hemartroze agrīnā stadijā, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtot injekcijas ik pēc 12–24 stundām. Vismaz 1 dienu, līdz asiņošana, par ko liecina sāpes, beidzas vai tiek panākta sadzīšana.
Izteiktāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtot injekcijas ik pēc 12–24 stundām 3–4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes vai akūta nespēja.
Dzīvībai bīstama asiņošana	60 – 100	Atkārtot injekcijas ik pēc 8–24 stundām, līdz ir novērsti draudi.
<b>Operācija</b> <i>Neliela</i> Tostarp zoba ekstrakcija	30 – 60	Ik pēc 24 stundām vismaz 1 dienu, kamēr ir panākta sadzīšana.
<i>Liela</i>	80 – 100  (pirms un pēc operācijas)	Atkārtot injekcijas ik pēc 8–24 stundām, līdz brūce ir pietiekami sadzījusī, pēc tam turpināt terapiju vēl vismaz 7 dienas, lai VIII faktora aktivitāte būtu 30–60% (SV/dl) līmenī.

### Profilakse

Ilgtermiņa profilaksei ieteicamā deva ir 40–50 SV ADYNOVI uz kilogramu ķermeņa masas divas reizes nedēļā ar 3–4 dienu intervāliem. Var apsvērt devu un ievadīšanas intervālu pielāgošanu, balstoties uz sasniegto FVIII līmeni un individuālo tendenci uz asiņošanu (skatīt 5.1, 5.2 apakšpunktu).

### Pediātriskā populācija

Ārstēšanas pēc vajadzības deva bērniem (no 12 līdz 18 gadiem) ir tāda pati kā pieaugušajiem. Profilakse pacientiem no 12 līdz 18 gadu vecumam ir tāda pati kā pieaugušajiem. ADYNOVI drošums ilgtermiņā, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, līdz šim nav pierādīts. Var apsvērt devu un ievadīšanas intervālu pielāgošanu, balstoties uz sasniegto FVIII līmeni un individuālo tendenci uz asiņošanu (skatīt 5.1, 5.2 apakšpunktu).

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

**ADYNOVI 250 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**ADYNOVI 500 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**ADYNOVI 1 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**ADYNOVI 2 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**ADYNOVI 3 000 SV / 5 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**

Rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir ADYNOVI un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ADYNOVI lietošanas
3. Kā lietot ADYNOVI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ADYNOVI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir ADYNOVI un kādam nolūkam to lieto**

ADYNOVI satur aktīvo vielu alfa rurioktokoga pegolu, pegilētu rekombinanto cilvēka VIII asinsreces faktoru. Cilvēka VIII asinsreces faktors ir pārveidots, lai paildzinātu iedarbības ilgumu. VIII faktors ir nepieciešams asins recekļu veidošanās un asiņošanas apturēšanas procesā. Pacientiem ar A hemofiliju (iedzimts VIII faktora deficīts) šī faktora nav vai tas nedarbojas pareizi.

ADYNOVI lieto asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem no 12 gadu vecuma, kuri slimo ar A hemofiliju (iedzimti asiņošanas traucējumi, kurus izraisa VIII faktora deficīts).

### **2. Kas Jums jāzina pirms ADYNOVI lietošanas**

**Nelietojiet ADYNOVI šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret alfa rurioktokoga pegolu, alfa oktokogu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret peļu vai kāmjū proteīnu.

Ja neesat par to drošs, vaicājiet ārstam.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms ADYNOVI lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Retos gadījumos pastāv iespēja, ka Jums var attīstīties anafilaktiska reakcija (smaga, pēkšņa alerģiska reakcija) pret ADYNOVI. Jums ir jāzina, kādi ir alerģisku reakciju agrīnie simptomi, piemēram, izsitumi, nātrene, pūslīši, vispārēja nieze, lūpu un mēles pietūkums, apgrūtināta elpošana, sēkšana, spiedoša sajūta krūškurvī, vispārēja slikta pašsajūta un reibonis. Šie simptomi var ietvert agrīnas anafilaktiskā šoka pazīmes, papildu simptomi var ietvert spēcīgu reiboni, samaņas zudumu un ļoti apgrūtinātu elpošanu.

Ja novērojat kādu no šiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet injekciju un sazinieties ar ārstu. Smagu simptomu gadījumā, tostarp apgrūtinātas elpošanas un (gandrīz) ģīboņa gadījumā, nepieciešama neatliekamā medicīniskā palīdzība.

Ja slimojat ar sirds slimībām, informējiet par to ārstu, jo pastāv paaugstināts asinsreces (koagulācijas) komplikāciju risks.

#### *Pacientiem, kuriem attīstās VIII faktora inhibitori*

Inhibitoru (antivielu) veidošanās ir zināma komplikācija, kas var rasties ārstēšanas laikā ar visām VIII faktora zālēm. Šie inhibitori, it īpaši lielās koncentrācijās, aptur pareizu ārstēšanas darbību, un Jūs vai Jūsu bērns tiks rūpīgi uzraudzīts, lai noteiktu šo inhibitoru veidošanos. Ja Jūsu vai Jūsu bērna asiņošana netiek kontrolēta ar ADYNOVI, nekavējoties paziņojiet ārstam.

#### *Ar katetru saistītas komplikācijas*

Ja ir nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), ir jāizvērtē ar CVPI saistītie riski, tostarp lokālas infekcijas, baktēriju atrašanās asinīs un tromboze katetra ievadīšanas vietā.

### **Bērni un pusaudži**

ADYNOVI drīkst lietot tikai pusaudžiem un pieaugušajiem (no 12 gadiem). Uzskaitītie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas arī uz pusaudžiem.

### **Citas zāles un ADYNOVI**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. A hemofilija tikai retos gadījumos rodas sievietēm. Tāpēc nav pieejami dati par ADYNOVI lietošanu grūtniecības un barošanas ar krūti laikā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

ADYNOVI neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

### **ADYNOVI satur nātriju**

ADYNOVI satur līdz 12,42 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,62% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Atkarībā no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu ADYNOVI devas, Jūs varat saņemt vairākus flakonus. Tas jāņem vērā, ja Jūs ievērojat diētu ar kontrolētu nātrija saturu.

## **3. Kā lietot ADYNOVI**

Ārstēšanu ar ADYNOVI uzsāks un pārraudzīs ārsts, kuram ir pieredze pacientu ar A hemofiliju ārstēšanā.



Jūsu ārsts aprēķinās ADYNOVI devu atkarībā no Jūsu veselības stāvokļa un ķermeņa masas, un no tā, vai to lieto asiņošanas profilaksei vai ārstēšanai. Ievadīšanas biežums būs atkarīgs no tā, cik labi ADYNOVI Jums iedarbosies. Parasti aizstājterapija ar ADYNOVI ir terapija mūža garumā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

#### Asiņošanas profilakse

ADYNOVI parastā deva ir 40–50 SV kilogramu ķermeņa masas 2 reizes nedēļā.

#### Asiņošanas ārstēšana

ADYNOVI devu aprēķina atkarībā no jūsu ķermeņa masas un VIII faktora vēlamā līmeņa.

VIII faktora mērķa līmeņi būs atkarīgi no asiņošanas vietas un intensitātes.

Ja Jums šķiet, ka ADYNOVI iedarbība nav pietiekama, konsultējieties ar ārstu.

Ārsts veiks nepieciešamās laboratoriskās pārbaudes, lai pārliecinātos, ka Jums ir pietiekams VIII faktora līmenis. Tas ir īpaši svarīgi tad, ja Jums tiks veikta nopietna ķirurģiska operācija.

### **Lietošana bērniem un pusaudžiem**

ADYNOVI drīkst lietot tikai pusaudžiem un pieaugušajiem (no 12 gadiem). Deva pusaudžiem arī tiek aprēķināta pēc ķermeņa masas un ir tāda pati kā pieaugušajiem.

### **Kā lietot ADYNOVI**

Parasti ārsts vai medmāsa injicē ADYNOVI vēnā (intravenozi). ADYNOVI ievadīšanu injekcijas veidā varat veikt arī Jūs vai kāds cits, iepriekš saņemot atbilstošu apmācību. Sīkāku informāciju par to, kā zāles ievadīt pašam, skatīt šīs lietošanas instrukcijas beigās.

### **Ja esat lietojis ADYNOVI vairāk nekā noteikts**

Vienmēr lietojiet ADYNOVI tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Vaicājiet ārstam, ja neesat pārliecināts(-a). Ja esat injicējis ADYNOVI vairāk nekā noteikts, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar savu ārstu.

### **Ja esat aizmirsis lietot ADYNOVI**

Neievadiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ievadiet nākamo injekciju, kā paredzēts, un turpiniet lietot zāles, kā ārsts Jums teicis.

### **Ja pārtraucat lietot ADYNOVI**

Nepārtrauciet lietot ADYNOVI, ja neesat konsultējies ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja sākas **smagas, pēkšņas alerģiskas reakcijas** (anafilaktiskas), injekcija **ir nekavējoties jāpārtrauc**. Ja novērojat kādu no šiem agrīnajiem alerģisko reakciju simptomiem, **nekavējoties sazinieties ar ārstu**:

- izsitumi, nātrene, pūslīši, vispārēja nieze;
- lūpu un mēles pietūkums;
- apgrūtināta elpošana, sēkšana, spiedoša sajūta krūškurvī;
- vispārēja slikta pašsajūta;
- reibonis un samaņas zudums.

Smagu simptomu gadījumā, tostarp apgrūtinātas elpošanas un (gandrīz) ģīboņa gadījumā, nepieciešama neatliekamā medicīniskā palīdzība.

Pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 dienas ilga terapija), inhibitoru antivielas (skatīt 2. punktu) var veidoties retāk (mazāk nekā 1 no 100 pacientiem). Ja veidojas šādas antivielas, var mazināties zāļu iedarbība un var rasties pastāvīga asiņošana. Ja tā notiek, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

**Ļoti biežas nevēlamās blakusparādības** (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)  
Galvassāpes

**Biežas nevēlamās blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Slikta dūša

Caureja

Izsitumi

Reibonis

Nātrene

**Retākas nevēlamās blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Pietvīkums, alerģiska reakcija (paaugstināta jutība)

VIII faktora inhibitori (pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 dienas ilga terapija))

Dažu balto asins šūnu veidu skaita pieaugums

Reakcija uz infūziju

Acu apsārtums

Nevēlamas blakusparādības uz ādas

**Blakusparādības ar nezināmu biežumu** (biežumu nevar noteikt, pamatojoties uz pieejamajiem datiem)

Potenciāli dzīvībai bīstamas reakcijas (anafilakse)

**Papildu blakusparādības bērniem**

Nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe bērniem ir paredzama tāda pati kā pieaugušajiem.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt ADYNOVI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz uzlīmes un kastītes pēc “Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Nesasadēt.

Uzglabāt blisteri ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas laikā pulvera flakonu var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) vienu periodu, kas nepārsniedz 3 mēnešus. Šādā gadījumā zāļu derīguma termiņš beidzas pēc šī 3 mēnešu perioda vai derīguma termiņa, kas uzdrukāts uz zāļu flakona, atkarībā no tā, kurš datums ir agrāk. Uz kartona kastītes norādiet 3 mēnešu uzglabāšanas istabas temperatūrā beigu datumu. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī. Pēc sagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.

Kad pulveris ir pilnībā izšķīdis, sagatavoto šķīdumu izlietojiet 3 stundu laikā.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums atbilstīgi jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko ADYNOVI satur**

- Aktīvā viela ir alfa rurioktokoga pegols (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors, ko izstrādā, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju). Katrā flakonā ar pulveri nomināli ir 250, 500, 1 000, 2 000 vai 3 000 SV alfa rurioktokoga pegola.
- Šķīdinātāja flakons satur 5 ml ūdens injekcijām.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutatons, nātrija hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns un polisorbāts 80. Skatīt 2. punktu "ADYNOVI satur nātriju".

### **ADYNOVI ārējais izskats un iepakojums**

ADYNOVI ir pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai). Pulveris ir balts vai gandrīz balts irdens pulveris. Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums. Pēc zāļu sagatavošanas lietošanai šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vīne

### **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

**България**  
Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36

**Luxembourg/Luxemburg**  
Takeda Belgium NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11

medinfoEMEA@takeda.com

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

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

### **Hrvatska**

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

### **Ireland**

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

### **Ísland**

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

### **Italia**

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

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

### **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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>

---

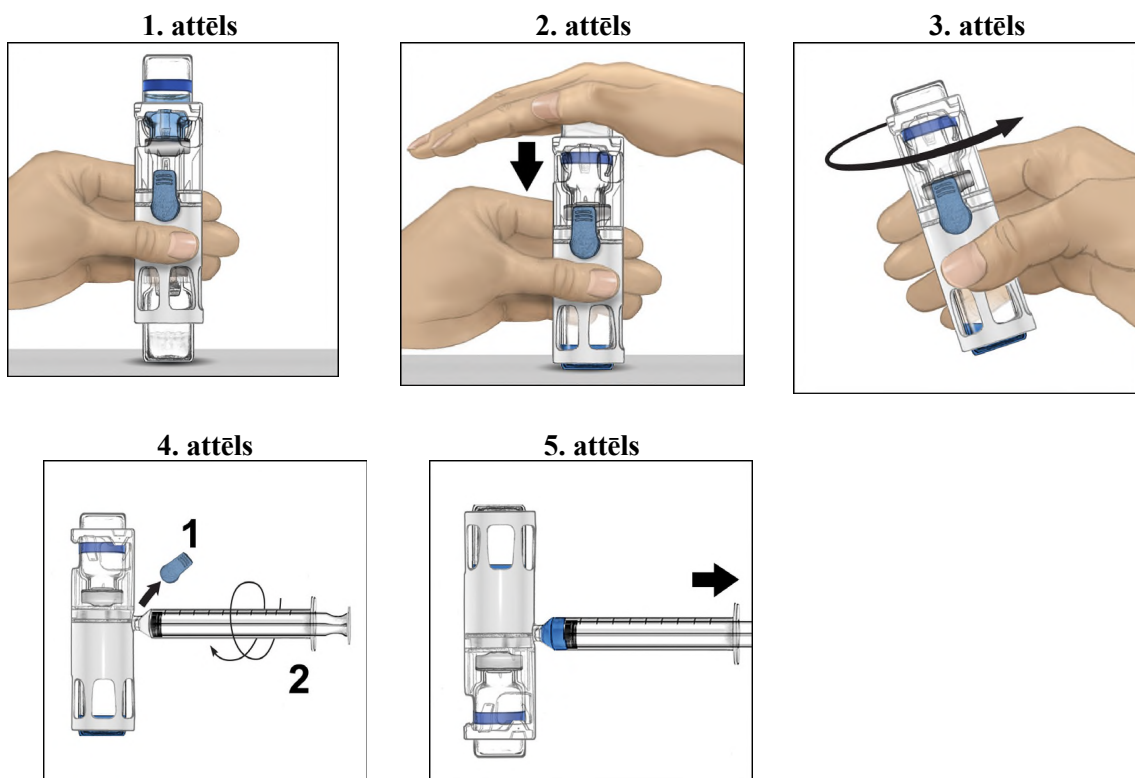
**Norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu**

ADYNOVI nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm un šķīdinātājiem.

Katru reizi, ievadot ADYNOVI, ir īpaši ieteicams pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru. Uz blistera atrodas noplēšamas etiķetes.

**Norādījumi par zāļu sagatavošanu lietošanai**

- Nelietot zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetēm un kartona kastītes.
  - Nelietot, ja blistera vāciņš nav pilnībā hermētisks.
  - Pēc sagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.
1. Ja zāles joprojām tiek glabātas ledusskapī, izņemiet noslēgto blisteri (satur pulvera un šķīdinātāja flakonu, kas ir iepriekš ievietoti šķīduma sagatavošanas ierīcē) no ledusskapja un ļaujiet flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C – 25 °C).
  2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
  3. Atveriet ADYNOVI blisteri, noplēšot aizdāri. Izņemiet BAXJECT III sistēmu no blistera.
  4. Novietojiet pulvera flakonu uz līdzenas virsmas ar šķīdinātāja flakonu virspusē (1. attēls). Uz šķīdinātāja flakona ir zila svītra. Nenoņemiet zilo vāciņu, kamēr tas netiek prasīts nākamajās darbībās.
  5. BAXJECT III sistēmā ar vienu roku turot pulvera flakonu, ar otru roku stipri spiediet uz šķīdinātāja flakona, līdz ierīce ir pilnībā sakļauta un šķīdinātājs ieplūst pulvera flakonā (2. attēls). Nesasveriet ierīci, kamēr šķidruma pārnese nav pabeigta.
  6. Pārlicinieties, ka šķīdinātāja pārnese ir pabeigta. Viegli sakratiet, līdz viss pulveris ir izšķīdis (3. attēls). Visam pulverim ir jābūt pilnībā izšķīdušam, pretējā gadījumā ne viss sagatavotais šķīdums izplūdis cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtes laikā). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



### Norādījumi injicēšanai

Visā šķīduma sagatavošanas un ievadišanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi (tīrība bez mikrobu klātbūtnes).

#### Svarīga piezīme:

- Pirms sagatavotā šķīduma lietošanas pārbaudiet, vai tajā nav redzamas cietu vielu daļiņas (šķīdumam ir jābūt dzidram, bezkrāsainam un bez daļiņām). Nelietot, ja šķīdums nav pilnībā dzidrs un zāles nav pilnībā izšķīdušas.
1. Noņemiet zilo vāciņu no BAXJECT III (4. attēls). **Neievelciet šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT III sistēmai. Ieteicams lietot šļirci ar Luera tipa savienotāju.
  2. Apgrieziet ierīci otrādi (pulvera flakons tagad ir virspusē). Ievelciet šļircē sagatavoto šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli (5. attēls).
  3. Atvienojiet šļirci, pievienojiet šļircei tauriņadatu un injicējiet sagatavoto šķīdumu vēnā. Šķīdums jāievada lēnām ar ātrumu, kas nerada pacientam diskomfortu, taču nepārsniedzot 10 ml minūtē. (Skatiet 4. punktu "Iespējamās blakusparādības".)
  4. Neizlietotais šķīdums atbilstīgi jāiznīcina.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

#### Ārstēšana pēc vajadzības

Attiecībā uz tālāk minētajiem asiņošanas gadījumiem, VIII faktora aktivitātes rādītāji nedrīkst būt zemāki par doto plazmas aktivitātes līmeni (izteikti procentos (%)) no normas vai SV/dl) atbilstošajā periodā. Tālāk norādīto tabulu var izmantot devu noteikšanai asiņošanas gadījumos un ķirurģijā.

1. tabula. Norādījumi devu noteikšanai asiņošanas vai operācijas gadījumā

Asiņošanas pakāpe/ķirurģiskās procedūras veids	Nepieciešamais VIII faktora līmenis (% vai SV/dl)	Devu biežums (stundas)/terapijas ilgums (dienas)
<b>Asiņošana</b> Hemartroze agrīnā stadijā, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtot injekcijas ik pēc 12–24 stundām. Vismaz 1 dienu, līdz asiņošana, par ko liecina sāpes, beidzas vai tiek panākta sadzīšana.
Izteiktāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtot injekcijas ik pēc 12–24 stundām 3–4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes vai akūta nespēja.
Dzīvībai bīstama asiņošana	60 – 100	Atkārtot injekcijas ik pēc 8–24 stundām, līdz ir novērsti draudi.
<b>Operācija</b> <i>Neliela</i> Tostarp zoba ekstrakcija	30 – 60	Ik pēc 24 stundām vismaz 1 dienu, kamēr ir panākta sadzīšana.
<i>Liela</i>	80 – 100 (pirms un pēc operācijas)	Atkārtot injekcijas ik pēc 8–24 stundām, līdz brūce ir pietiekami sadzījusī, pēc tam turpināt terapiju vēl vismaz 7 dienas, lai VIII faktora aktivitāte būtu 30–60% (SV/dl) līmenī.

#### Profilakse

Ilgtermiņa profilaksei ieteicamā deva ir 40–50 SV ADYNOVI uz kilogramu ķermeņa masas divas reizes nedēļā ar 3–4 dienu intervāliem. Var apsvērt devu un ievadīšanas intervālu pielāgošanu, balstoties uz sasniegto FVIII līmeni un individuālo tendenci uz asiņošanu (skatīt 5.1, 5.2 apakšpunktu).

#### Pediātriskā populācija

Ārstēšanas pēc vajadzības deva bērniem (no 12 līdz 18 gadiem) ir tāda pati kā pieaugušajiem. Profilakse pacientiem no 12 līdz 18 gadu vecumam ir tāda pati kā pieaugušajiem. ADYNOVI drošums ilgtermiņā, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, līdz šim nav pierādīts. Var apsvērt devu un ievadīšanas intervālu pielāgošanu, balstoties uz sasniegto FVIII līmeni un individuālo tendenci uz asiņošanu (skatīt 5.1, 5.2 apakšpunktu).

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

**ADYNOVI 250 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**ADYNOVI 500 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**ADYNOVI 1 000 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**

Rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir ADYNOVI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ADYNOVI lietošanas
3. Kā lietot ADYNOVI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ADYNOVI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir ADYNOVI un kādam nolūkam to lieto**

ADYNOVI satur aktīvo vielu alfa rurioktokoga pegolu, pegilētu rekombinanto cilvēka VIII asinsreces faktoru. Cilvēka VIII asinsreces faktors ir pārveidots, lai paildzinātu iedarbības ilgumu. VIII faktors ir nepieciešams asins recekļu veidošanās un asiņošanas apturēšanas procesā. Pacientiem ar A hemofiliju (iedzimts VIII faktora deficīts) šī faktora nav vai tas nedarbojas pareizi.

ADYNOVI lieto asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem no 12 gadu vecuma, kuri slimo ar A hemofiliju (iedzimti asiņošanas traucējumi, kurus izraisa VIII faktora deficīts).

### **2. Kas Jums jāzina pirms ADYNOVI lietošanas**

**Nelietojiet ADYNOVI šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret alfa rurioktokoga pegolu, alfa oktokogu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret peļu vai kāmjū proteīnu.

Ja neesat par to drošs, vaicājiet ārstam.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms ADYNOVI lietošanas konsultējieties ar ārstu.



Retos gadījumos pastāv iespēja, ka Jums var attīstīties anafilaktiska reakcija (smaga, pēkšņa alerģiska reakcija) pret ADYNOVI. Jums ir jāzina, kādi ir alerģisku reakciju agrīnie simptomi, piemēram, izsitumi, nātrene, pūslīši, vispārēja nieze, lūpu un mēles pietūkums, apgrūtināta elpošana, sēkšana, spiedoša sajūta krūškurvī, vispārēja slikta pašsajūta un reibonis. Šie simptomi var ietvert agrīnas anafilaktiskā šoka pazīmes, papildu simptomi var ietvert spēcīgu reiboni, samaņas zudumu un ļoti apgrūtinātu elpošanu.

Ja novērojat kādu no šiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet injekciju un sazinieties ar ārstu. Smagu simptomu gadījumā, tostarp apgrūtinātas elpošanas un (gandrīz) ģīboņa gadījumā, nepieciešama neatliekamā medicīniskā palīdzība.

Ja slimojat ar sirds slimībām, informējiet par to ārstu, jo pastāv paaugstināts asinsreces (koagulācijas) komplikāciju risks.

#### *Pacientiem, kuriem attīstās VIII faktora inhibitori*

Inhibitoru (antivielu) veidošanās ir zināma komplikācija, kas var rasties ārstēšanas laikā ar visām VIII faktora zālēm. Šie inhibitori, it īpaši lielās koncentrācijās, aptur pareizu ārstēšanas darbību, un Jūs vai Jūsu bērns tiks rūpīgi uzraudzīts, lai noteiktu šo inhibitoru veidošanos. Ja Jūsu vai Jūsu bērna asiņošana netiek kontrolēta ar ADYNOVI, nekavējoties paziņojiet ārstam.

#### *Ar katetru saistītas komplikācijas*

Ja ir nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), ir jāizvērtē ar CVPI saistītie riski, tostarp lokālas infekcijas, baktēriju atrašanās asinīs un tromboze katetra ievadīšanas vietā.

### **Bērni un pusaudži**

ADYNOVI drīkst lietot tikai pusaudžiem un pieaugušajiem (no 12 gadiem). Uzskaitītie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas arī uz pusaudžiem.

### **Citas zāles un ADYNOVI**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. A hemofilija tikai retos gadījumos rodas sievietēm. Tāpēc nav pieejami dati par ADYNOVI lietošanu grūtniecības un barošanas ar krūti laikā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

ADYNOVI neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

### **ADYNOVI satur nātriju**

ADYNOVI satur līdz 12,42 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,62% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Atkarībā no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu ADYNOVI devas, Jūs varat saņemt vairākus flakonus. Tas jāņem vērā, ja Jūs ievērojat diētu ar kontrolētu nātrija saturu.

## **3. Kā lietot ADYNOVI**

Ārstēšanu ar ADYNOVI uzsāks un pārtrauks ārstam, kuram ir pieredze pacientu ar A hemofiliju ārstēšanā.

Jūsu ārsts aprēķinās ADYNOVI devu atkarībā no Jūsu veselības stāvokļa un ķermeņa masas, un no tā, vai to lieto asiņošanas profilaksei vai ārstēšanai. Ievadīšanas biežums būs atkarīgs no tā, cik labi ADYNOVI Jums iedarbosies. Parasti aizstājterapija ar ADYNOVI ir terapija mūža garumā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

#### Asiņošanas profilakse

ADYNOVI parastā deva ir 40–50 SV kilogramu ķermeņa masas 2 reizes nedēļā.

#### Asiņošanas ārstēšana

ADYNOVI devu aprēķina atkarībā no jūsu ķermeņa masas un VIII faktora vēlamā līmeņa.

VIII faktora mērķa līmeņi būs atkarīgi no asiņošanas vietas un intensitātes.

Ja Jums šķiet, ka ADYNOVI iedarbība nav pietiekama, konsultējieties ar ārstu.

Ārsts veiks nepieciešamās laboratoriskās pārbaudes, lai pārliecinātos, ka Jums ir pietiekams VIII faktora līmenis. Tas ir īpaši svarīgi tad, ja Jums tiks veikta nopietna ķirurģiska operācija.

### **Lietošana bērniem un pusaudžiem**

ADYNOVI drīkst lietot tikai pusaudžiem un pieaugušajiem (no 12 gadiem). Deva pusaudžiem arī tiek aprēķināta pēc ķermeņa masas un ir tāda pati kā pieaugušajiem.

### **Kā lietot ADYNOVI**

Parasti ārsts vai medmāsa injicē ADYNOVI vēnā (intravenozi). ADYNOVI ievadīšanu injekcijas veidā varat veikt arī Jūs vai kāds cits, iepriekš saņemot atbilstošu apmācību. Sīkāku informāciju par to, kā zāles ievadīt pašam, skatīt šīs lietošanas instrukcijas beigās.

### **Ja esat lietojis ADYNOVI vairāk nekā noteikts**

Vienmēr lietojiet ADYNOVI tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Vaicājiet ārstam, ja neesat pārliecināts(-a). Ja esat injicējis ADYNOVI vairāk nekā noteikts, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar savu ārstu.

### **Ja esat aizmirsis lietot ADYNOVI**

Neievadiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ievadiet nākamo injekciju, kā paredzēts, un turpiniet lietot zāles, kā ārsts Jums teicis.

### **Ja pārtraucat lietot ADYNOVI**

Nepārtrauciet lietot ADYNOVI, ja neesat konsultējies ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja sākas **smagas, pēkšņas alerģiskas reakcijas** (anafilaktiskas), injekcija **ir nekavējoties jāpārtrauc**. Ja novērojat kādu no šiem agrīnajiem alerģisko reakciju simptomiem, **nekavējoties sazinieties ar ārstu**:

- izsitumi, nātrene, pūslīši, vispārēja nieze;
- lūpu un mēles pietūkums;
- apgrūtināta elpošana, sēkšana, spiedoša sajūta krūškurvī;
- vispārēja slikta pašsajūta;
- reibonis un samaņas zudums.

Smagu simptomu gadījumā, tostarp apgrūtinātas elpošanas un (gandrīz) ģīboņa gadījumā, nepieciešama neatliekamā medicīniskā palīdzība.

Pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 dienas ilga terapija), inhibitoru antivielas (skatīt 2. punktu) var veidoties retāk (mazāk nekā 1 no 100 pacientiem). Ja veidojas šādas antivielas, var mazināties zāļu iedarbība un var rasties pastāvīga asiņošana. Ja tā notiek, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

**Ļoti biežas nevēlamas blakusparādības** (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)  
Galvassāpes

**Biežas nevēlamās blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Slikta dūša

Caureja

Izsitumi

Reibonis

Nātrene

**Retākas nevēlamās blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Pietvīkums, alerģiska reakcija (paaugstināta jutība)

VIII faktora inhibitori (pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 dienas ilga terapija)).

Dažu balto asins šūnu veidu skaita pieaugums

Reakcija uz infūziju

Acu apsārtums

Nevēlamas blakusparādības uz ādas

**Blakusparādības ar nezināmu biežumu** (biežumu nevar noteikt, pamatojoties uz pieejamajiem datiem)

Potenciāli dzīvībai bīstamas reakcijas (anafilakse)

**Papildu blakusparādības bērniem**

Nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe bērniem ir paredzama tāda pati kā pieaugušajiem.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt ADYNOVI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz uzlīmes un kastītes pēc "Der. līdz". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas laikā pulvera flakonu var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) vienu periodu, kas nepārsniedz 3 mēnešus. Šādā gadījumā zāļu derīguma termiņš beidzas pēc šī 3 mēnešu perioda vai derīguma termiņa, kas uzdrukāts uz zāļu flakona, atkarībā no tā, kurš datums ir agrāk. Uz kartona kastītes norādiet 3 mēnešu uzglabāšanas istabas temperatūrā beigu datumu. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī. Pēc sagatavošanas šķīdumu neatdzēsēt.

Kad pulveris ir pilnībā izšķīdis, sagatavoto šķīdumu izlietojiet 3 stundu laikā.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums atbilstīgi jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko ADYNOVI satur**

- Aktīvā viela ir alfa rurioktokoga pegols (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors, ko izstrādā, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju). Katrā flakonā ar pulveri nomināli ir 250, 500 vai 1 000 SV alfa rurioktokoga pegola.
- Šķīdinātāja flakons satur 2 ml ūdens injekcijām.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutations, nātrijs hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns un polisorbāts 80. Skatīt 2. punktu "ADYNOVI satur nātriju".

### **ADYNOVI ārējais izskats un iepakojums**

ADYNOVI ir pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai). Pulveris ir balts vai gandrīz balts irdens pulveris. Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums. Pēc zāļu sagatavošanas lietošanai šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.

Katrā iepakojumā ir viens pulvera flakons, viens šķīdinātāja flakons un ierīce zāļu sagatavošanai (BAXJECT II Hi-Flow).

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vīne

### **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>

---

**Norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu**

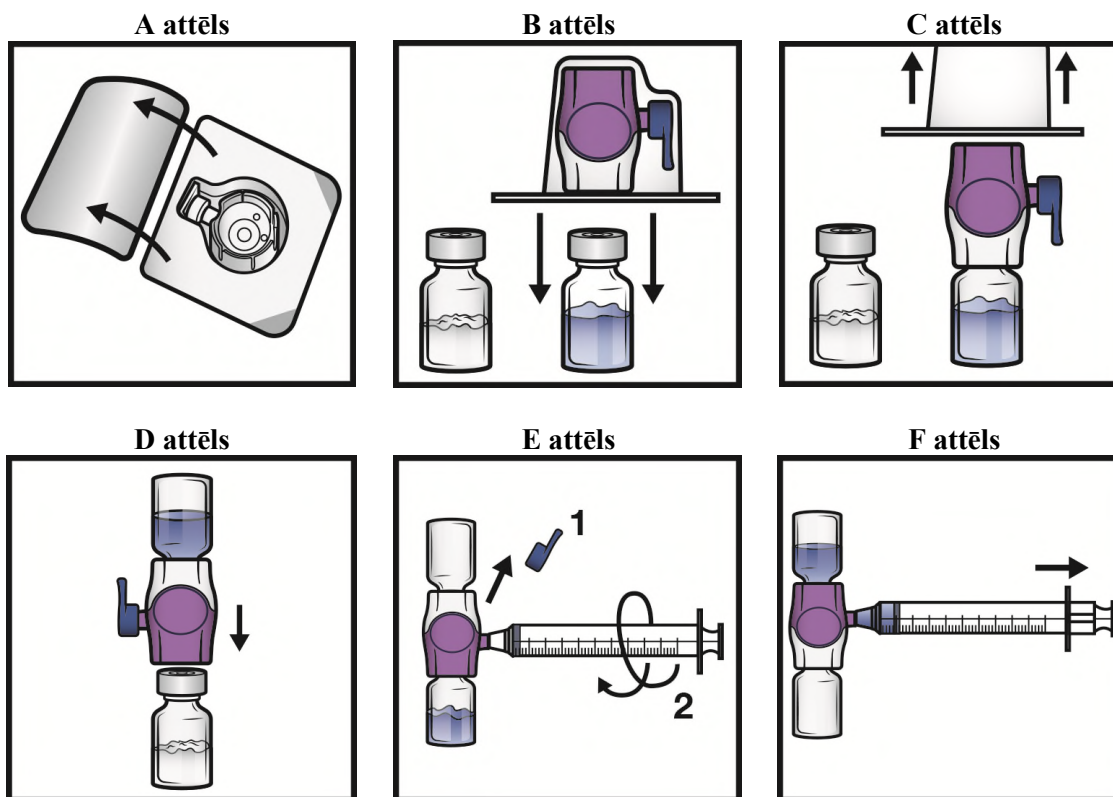
Lietojiet tikai šķīdinātāju un šķīdumu sagatavošanas ierīci, kas ir ietverta katrā ADYNOVI iepakojumā. Pulveri nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm vai šķīdinātājiem, kā arī lietot ar citām šķīdumu sagatavošanas ierīcēm.

Katru reizi, ievadot ADYNOVI, ir īpaši ieteicams pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru. Uz pulvera flakona atrodas noplēšamas etiķetes.

**Norādījumi par zāļu sagatavošanu lietošanai**

- Nelietot zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetēm un kartona kastītes.
  - Neizmantojiet, ja BAXJECT II Hi-Flow ierīce, tās sterilā barjeras sistēma vai iepakojums ir bojāts vai ir saskatāmas jebkādas bojājuma pazīmes.
1. Zāļu sagatavošanu veiciet uz līdzenas darba virsmas un izmantojiet antiseptikas metodi (tīrība bez mikrobu klātbūtnes).
  2. Pirms pulvera un šķīdinātāja flakona lietošanas uzgaidiet, kamēr tas sasniedz istabas temperatūru (no 15 °C līdz 25 °C).
  3. Noņemiet plastmasas vāciņus no pulvera un šķīdinātāja flakona.
  4. Notīriet gumijas aizbāžņus ar spirta salveti un pirms lietošanas uzgaidiet, kamēr tie nožūst.
  5. Atveriet BAXJECT II Hi-Flow ierīces iepakojumu, noplēšot aizdari un nepieskaroties iepakojuma saturam (A attēls). Neizņemiet ierīci no iepakojuma.
  6. Apgrieziet iepakojumu otrādi. Spiediet taisni leļup, lai pilnībā izbīdītu caurspīdīgo plastmasas durkli cauri šķīdinātāja flakona aizbāžnim (B attēls).
  7. Satveriet BAXJECT II Hi-Flow ierīces iepakojumu aiz malas un novelciet iepakojumu no ierīces (C attēls). Nenoņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II Hi-Flow ierīces. Nepieskarities atklātajam purpurkrāsas plastmasas durklim.

8. Apgrieziet ierīci otrādi, lai šķīdinātāja flakons būtu virspusē. Ātri iespiediet purpursarkano plastmasas durkli pilnībā pulvera flakona aizbāznī, spiežot taisni lejup (D attēls). Vakuums ievilks šķīdinātāju pulvera flakonā.
9. Viegli sakratiet, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. Pēc zāļu sagatavošanas lietošanai tās neatdzesēt.



### Norādījumi injicēšanai

#### Svarīga piezīme:

- Pirms sagatavotā šķīduma lietošanas pārbaudiet, vai tajā nav redzamas cietu vielu daļiņas (šķīdumam ir jābūt dzidram, bezkrāsainam un bez daļiņām). Nelietot ADYNOVI, ja šķīdums nav pilnībā dzidrs un zāles nav pilnībā izšķīdušas.
1. Noņemiet zilo vāciņu no BAXJECT II Hi-Flow ierīces (E attēls). **Neievelciet šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT II Hi-Flow ierīcei. Ieteicams lietot šļirci ar Luera tipa savienotāju.
  2. Apgrieziet ierīci otrādi (pulvera flakons tagad ir virspusē). Ievelciet šļircē sagatavoto šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli (F attēls).
  3. Atvienojiet šļirci, pievienojiet piemērotu adatu un veiciet intravenozu injekciju. Ja pacientam ir paredzams ievadīt vairāk nekā viena ADYNOVI flakona saturu, vairāku flakonu saturu var ievilkt vienā šļircē.  
Katra ADYNOVI flakona šķīdināšanai ar šķīdinātāju ir nepieciešams izmantot atsevišķu BAXJECT II Hi Flow ierīci.
  4. Ievadiet laika posmā līdz 5 minūtēm (ar maksimālo infūzijas ātrumu 10 ml minūtē).
  5. Neizlietotais šķīdums atbilstīgi jāiznīcina.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

### Ārstēšana pēc vajadzības

Attiecībā uz tālāk minētajiem asiņošanas gadījumiem, VIII faktora aktivitātes rādītāji nedrīkst būt zemāki par doto plazmas aktivitātes līmeni (izteikti procentos (%) no normas vai SV/dl) atbilstošajā periodā. Tālāk norādīto tabulu var izmantot devu noteikšanai asiņošanas gadījumos un ķirurģijā.

**1. tabula. Norādījumi devu noteikšanai asiņošanas vai operācijas gadījumā**

<b>Asiņošanas pakāpe/ķirurģiskās procedūras veids</b>	<b>Nepieciešamais VIII faktora līmenis (% vai SV/dl)</b>	<b>Devu biežums (stundas)/terapijas ilgums (dienas)</b>
<b>Asiņošana</b> Hemartroze agrīnā stadijā, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtot injekcijas ik pēc 12–24 stundām. Vismaz 1 dienu, līdz asiņošana, par ko liecina sāpes, beidzas vai tiek panākta sadzīšana.
Izteiktāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtot injekcijas ik pēc 12–24 stundām 3–4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes vai akūta nespēja.
Dzīvībai bīstama asiņošana	60 – 100	Atkārtot injekcijas ik pēc 8–24 stundām, līdz ir novērsti draudi.
<b>Operācija</b> <i>Neliela</i> Tostarp zoba ekstrakcija	30 – 60	Ik pēc 24 stundām vismaz 1 dienu, kamēr ir panākta sadzīšana.
<i>Liela</i>	80 – 100  (pirms un pēc operācijas)	Atkārtot injekcijas ik pēc 8–24 stundām, līdz brūce ir pietiekami sadzījusī, pēc tam turpināt terapiju vēl vismaz 7 dienas, lai VIII faktora aktivitāte būtu 30–60% (SV/dl) līmenī.

### Profilakse

Ilgtermiņa profilaksei ieteicamā deva ir 40–50 SV ADYNOVI uz kilogramu ķermeņa masas divas reizes nedēļā ar 3–4 dienu intervāliem. Var apsvērt devu un ievadīšanas intervālu pielāgošanu, balstoties uz sasniegto FVIII līmeni un individuālo tendenci uz asiņošanu (skatīt 5.1, 5.2 apakšpunktu).

### Pediātriskā populācija

Ārstēšanas pēc vajadzības deva bērniem (no 12 līdz 18 gadiem) ir tāda pati kā pieaugušajiem. Profilakse pacientiem no 12 līdz 18 gadu vecumam ir tāda pati kā pieaugušajiem. ADYNOVI drošums ilgtermiņā, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, līdz šim nav pierādīts. Var apsvērt devu un ievadīšanas intervālu pielāgošanu, balstoties uz sasniegto FVIII līmeni un individuālo tendenci uz asiņošanu (skatīt 5.1, 5.2 apakšpunktu).



## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

**ADYNOVI 250 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**ADYNOVI 500 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**  
**ADYNOVI 1 000 SV / 2 ml pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai**

Rurioctocog alfa pegol (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir ADYNOVI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ADYNOVI lietošanas
3. Kā lietot ADYNOVI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ADYNOVI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir ADYNOVI un kādam nolūkam to lieto**

ADYNOVI satur aktīvo vielu alfa rurioktokoga pegolu, pegilētu rekombinanto cilvēka VIII asinsreces faktoru. Cilvēka VIII asinsreces faktors ir pārveidots, lai paildzinātu iedarbības ilgumu. VIII faktors ir nepieciešams asins recekļu veidošanās un asiņošanas apturēšanas procesā. Pacientiem ar A hemofiliju (iedzimts VIII faktora deficīts) šī faktora nav vai tas nedarbojas pareizi.

ADYNOVI lieto asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem no 12 gadu vecuma, kuri slimo ar A hemofiliju (iedzimti asiņošanas traucējumi, kurus izraisa VIII faktora deficīts).

### **2. Kas Jums jāzina pirms ADYNOVI lietošanas**

**Nelietojiet ADYNOVI šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret alfa rurioktokoga pegolu, alfa oktokogu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret peļu vai kāmjū proteīnu.

Ja neesat par to drošs, vaicājiet ārstam.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms ADYNOVI lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Retos gadījumos pastāv iespēja, ka Jums var attīstīties anafilaktiska reakcija (smaga, pēkšņa alerģiska reakcija) pret ADYNOVI. Jums ir jāzina, kādi ir alerģisku reakciju agrīnie simptomi, piemēram, izsitumi, nātrene, pūslīši, vispārēja nieze, lūpu un mēles pietūkums, apgrūtināta elpošana, sēkšana, spiedoša sajūta krūškurvī, vispārēja slikta pašsajūta un reibonis. Šie simptomi var ietvert agrīnas anafilaktiskā šoka pazīmes, papildu simptomi var ietvert spēcīgu reiboni, samaņas zudumu un ļoti apgrūtinātu elpošanu.

Ja novērojat kādu no šiem simptomiem, nekavējoties pārtrauciet injekciju un sazinieties ar ārstu. Smagu simptomu gadījumā, tostarp apgrūtinātas elpošanas un (gandrīz) ģīboņa gadījumā, nepieciešama neatliekamā medicīniskā palīdzība.

Ja slimojat ar sirds slimībām, informējiet par to ārstu, jo pastāv paaugstināts asinsreces (koagulācijas) komplikāciju risks.

#### *Pacientiem, kuriem attīstās VIII faktora inhibitori*

Inhibitoru (antivielu) veidošanās ir zināma komplikācija, kas var rasties ārstēšanas laikā ar visām VIII faktora zālēm. Šie inhibitori, it īpaši lielās koncentrācijās, aptur pareizu ārstēšanas darbību, un Jūs vai Jūsu bērns tiks rūpīgi uzraudzīts, lai noteiktu šo inhibitoru veidošanos. Ja Jūsu vai Jūsu bērna asiņošana netiek kontrolēta ar ADYNOVI, nekavējoties paziņojiet ārstam.

#### *Ar katetru saistītas komplikācijas*

Ja ir nepieciešama centrālās venozās piekļuves ierīce (CVPI), ir jāizvērtē ar CVPI saistītie riski, tostarp lokālas infekcijas, baktēriju atrašanās asinīs un tromboze katetra ievadīšanas vietā.

### **Bērni un pusaudži**

ADYNOVI drīkst lietot tikai pusaudžiem un pieaugušajiem (no 12 gadu vecuma). Uzskaitītie brīdinājumi un piesardzības pasākumi attiecas arī uz pusaudžiem.

### **Citas zāles un ADYNOVI**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. A hemofilija tikai retos gadījumos rodas sievietēm. Tāpēc nav pieejami dati par ADYNOVI lietošanu grūtniecības un barošanas ar krūti laikā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

ADYNOVI neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

### **ADYNOVI satur nātriju**

ADYNOVI satur līdz 12,42 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,62% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Atkarībā no Jūsu ķermeņa masas un Jūsu ADYNOVI devas, Jūs varat saņemt vairākus flakonus. Tas jāņem vērā, ja Jūs ievērojat diētu ar kontrolētu nātrija saturu.

## **3. Kā lietot ADYNOVI**

Ārstēšanu ar ADYNOVI uzsāks un pārtrauks ārstam, kuram ir pieredze pacientu ar A hemofiliju ārstēšanā.

Jūsu ārsts aprēķinās ADYNOVI devu atkarībā no Jūsu veselības stāvokļa un ķermeņa masas, un no tā, vai to lieto asiņošanas profilaksei vai ārstēšanai. Ievadīšanas biežums būs atkarīgs no tā, cik labi ADYNOVI Jums iedarbosies. Parasti aizstājterapija ar ADYNOVI ir terapija mūža garumā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

#### Asiņošanas profilakse

ADYNOVI parastā deva ir 40–50 SV kilogramu ķermeņa masas 2 reizes nedēļā.

#### Asiņošanas ārstēšana

ADYNOVI devu aprēķina atkarībā no jūsu ķermeņa masas un VIII faktora vēlamā līmeņa.

VIII faktora mērķa līmeņi būs atkarīgi no asiņošanas vietas un intensitātes.

Ja Jums šķiet, ka ADYNOVI iedarbība nav pietiekama, konsultējieties ar ārstu.

Ārsts veiks nepieciešamās laboratoriskās pārbaudes, lai pārliecinātos, ka Jums ir pietiekams VIII faktora līmenis. Tas ir īpaši svarīgi tad, ja Jums tiks veikta nopietna ķirurģiska operācija.

### **Lietošana bērniem un pusaudžiem**

ADYNOVI drīkst lietot tikai pusaudžiem un pieaugušajiem (no 12 gadiem). Deva pusaudžiem arī tiek aprēķināta pēc ķermeņa masas un ir tāda pati kā pieaugušajiem.

### **Kā lietot ADYNOVI**

Parasti ārsts vai medmāsa injicē ADYNOVI vēnā (intravenozi). ADYNOVI ievadīšanu injekcijas veidā varat veikt arī Jūs vai kāds cits, iepriekš saņemot atbilstošu apmācību. Sīkaku informāciju par to, kā zāles ievadīt pašam, skatīt šīs lietošanas instrukcijas beigās.

### **Ja esat lietojis ADYNOVI vairāk nekā noteikts**

Vienmēr lietojiet ADYNOVI tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Vaicājiet ārstam, ja neesat pārliecināts(-a). Ja esat injicējis ADYNOVI vairāk nekā noteikts, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar savu ārstu.

### **Ja esat aizmirsis lietot ADYNOVI**

Neievadiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ievadiet nākamo injekciju, kā paredzēts, un turpiniet lietot zāles, kā ārsts Jums teicis.

### **Ja pārtraucat lietot ADYNOVI**

Nepārtrauciet lietot ADYNOVI, ja neesat konsultējies ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja sākas **smagas, pēkšņas alerģiskas reakcijas** (anafilaktiskas), injekcija **ir nekavējoties jāpārtrauc**. Ja novērojat kādu no šiem agrīnajiem alerģisko reakciju simptomiem, **nekavējoties sazinieties ar ārstu**:

- izsitumi, nātrene, pūslīši, vispārēja nieze;
- lūpu un mēles pietūkums;
- apgrūtināta elpošana, sēkšana, spiedoša sajūta krūškurvī;
- vispārēja slikta pašsajūta;
- reibonis un samaņas zudums.

Smagu simptomu gadījumā, tostarp apgrūtinātas elpošanas un (gandrīz) ģīboņa gadījumā, nepieciešama neatliekamā medicīniskā palīdzība.

Pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 dienas ilga terapija), inhibitoru antivielas (skatīt 2. punktu) var veidoties retāk (mazāk nekā 1 no 100 pacientiem). Ja veidojas šādas antivielas, var mazināties zāļu iedarbība un var rasties pastāvīga asiņošana. Ja tā notiek, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

**Ļoti biežas nevēlamas blakusparādības** (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)  
Galvassāpes

**Biežas nevēlamās blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Slikta dūša

Caureja

Izsitumi

Reibonis

Nātrene

**Retākas nevēlamās blakusparādības** (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Pietvīkums, alerģiska reakcija (paaugstināta jutība)

VIII faktora inhibitori (pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar VIII faktoru (vairāk nekā 150 dienas ilga terapija))

Dažu balto asins šūnu veidu skaita pieaugums

Reakcija uz infūziju

Acu apsārtums

Nevēlamas blakusparādības uz ādas.

**Blakusparādības ar nezināmu biežumu** (biežumu nevar noteikt, pamatojoties uz pieejamajiem datiem)

Potenciāli dzīvībai bīstamas reakcijas (anafilakse)

**Papildu blakusparādības bērniem**

Nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe bērniem ir paredzama tāda pati kā pieaugušajiem.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt ADYNOVI

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz uzlīmes un kastītes pēc “Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt blisteri ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas laikā pulvera flakonu var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) vienu periodu, kas nepārsniedz 3 mēnešus. Šādā gadījumā zāļu derīguma termiņš beidzas pēc šī 3 mēnešu perioda vai derīguma termiņa, kas uzdrukāts uz zāļu flakona, atkarībā no tā, kurš datums ir agrāk. Uz kartona kastītes norādiet 3 mēnešu uzglabāšanas istabas temperatūrā datumu. Pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā zāles nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī. Pēc sagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.

Kad pulveris ir pilnībā izšķīdis, sagatavoto šķīdumu izlietojiet 3 stundu laikā.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums atbilstīgi jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko ADYNOVI satur**

- Aktīvā viela ir alfa rurioktokoga pegols (pegilēts rekombinants cilvēka VIII asinsreces faktors, ko izstrādā, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju). Katrā flakonā ar pulveri nomināli ir 250, 500 vai 1 000 SV alfa rurioktokoga pegola.
- Šķīdinātāja flakons satur 2 ml ūdens injekcijām.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, trehalozes dihidrāts, histidīns, glutatons, nātrijs hlorīds, kalcija hlorīda dihidrāts, tris(hidroksimetil)aminometāns un polisorbāts 80. Skatīt 2. punktu "ADYNOVI satur nātriju".

### **ADYNOVI ārējais izskats un iepakojums**

ADYNOVI ir pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai). Pulveris ir balts vai gandrīz balts irdens pulveris. Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums. Pēc zāļu sagatavošanas lietošanai šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vīne

### **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

**България**  
Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36

**Luxembourg/Luxemburg**  
Takeda Belgium NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11

medinfoEMEA@takeda.com

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

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

### **Hrvatska**

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

### **Ireland**

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

### **Ísland**

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

### **Italia**

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

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

### **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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>

---

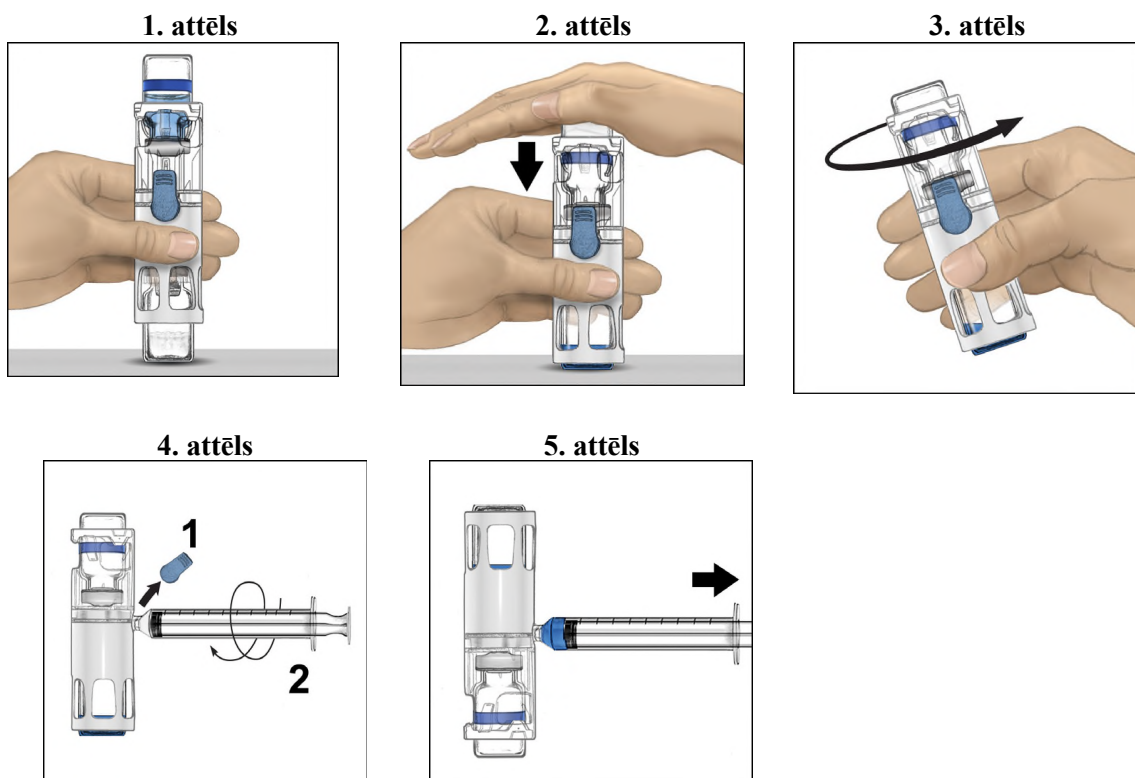
**Norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu**

ADYNOVI nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm un šķīdinātājiem.

Katru reizi, ievadot ADYNOVI, ir īpaši ieteicams pierakstīt zāļu nosaukumu un sērijas numuru. Uz blistera atrodas noplēšamas etiķetes.

**Norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

- Nelietot zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetēm un kartona kastītes.
  - Nelietot, ja blistera vāciņš nav pilnībā hermētisks.
  - Pēc sagatavošanas šķīdumu neatdzesēt.
1. Ja zāles joprojām tiek glabātas ledusskapī, izņemiet noslēgto blisteri (satur pulvera un šķīdinātāja flakonu, kas ir iepriekš ievietoti šķīduma sagatavošanas sistēmā) no ledusskapja un ļaujiet flakoniem sasilt līdz istabas temperatūrai (15 °C – 25 °C).
  2. Ar ziepēm un siltu ūdeni rūpīgi nomazgājiet rokas.
  3. Atveriet ADYNOVI blisteri, noplēšot aizdaru. Izņemiet BAXJECT III sistēmu no blistera.
  4. Novietojiet pulvera flakonu uz līdzenas virsmas ar šķīdinātāja flakonu virspusē (1. attēls). Uz šķīdinātāja flakona ir zila svītra. Nenoņemiet zilo vāciņu, kamēr tas netiek prasīts nākamajās darbībās.
  5. BAXJECT III sistēmā ar vienu roku turot pulvera flakonu, ar otru roku stipri spiediet uz šķīdinātāja flakona, līdz ierīce ir pilnībā sakļauta un šķīdinātājs ieplūst pulvera flakonā (2. attēls). Nesasveriet ierīci, kamēr šķidruma pārnese nav pabeigta.
  6. Pārlicinieties, ka šķīdinātāja pārnese ir pabeigta. Viegli sakratiet, līdz viss pulveris ir izšķīdis (3. attēls). Visam pulverim ir jābūt pilnībā izšķīdušam, pretējā gadījumā ne viss sagatavotais šķīdums izplūdis cauri ierīces filtram. Zāles izšķīst ātri (parasti mazāk nekā 1 minūtes laikā). Pēc sagatavošanas šķīdumam jābūt dzidram, bezkrāsainam, tas nedrīkst saturēt daļiņas.



### Norādījumi injicēšanai

Visā šķīduma sagatavošanas un ievadišanas laikā jāievēro aseptikas noteikumi (tīrība bez mikrobu klātbūtnes).

#### Svarīga piezīme:

- Pirms sagatavotā šķīduma lietošanas pārbaudiet, vai tajā nav redzamas cietu vielu daļiņas (šķīdumam ir jābūt dzidram, bezkrāsainam un bez daļiņām). Nelietot, ja šķīdums nav pilnībā dzidrs un zāles nav pilnībā izšķīdušas.
1. Noņemiet zilo vāciņu no BAXJECT III (4. attēls). **Neievelciet šļircē gaisu.** Pievienojiet šļirci BAXJECT III sistēmai. Ieteicams lietot šļirci ar Luera tipa savienotāju.
  2. Apgrieziet ierīci otrādi (pulvera flakons atrodas augšpusē). Ievelciet šļircē sagatavoto šķīdumu, lēnām atvelkot virzuli (5. attēls).
  3. Atvienojiet šļirci, pievienojiet šļircei tauriņadatu un injicējiet sagatavoto šķīdumu vēnā. Šķīdums jāievada lēnām ar ātrumu, kas nerada pacientam diskomfortu, taču nepārsniedzot 10 ml minūtē. (Skatiet 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”.)
  4. Neizlietotais šķīdums atbilstīgi jāiznīcina.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

#### Ārstēšana pēc vajadzības

Attiecībā uz tālāk minētajiem asiņošanas gadījumiem, VIII faktora aktivitātes rādītāji nedrīkst būt zemāki par doto plazmas aktivitātes līmeni (izteikti procentos (%)) no normas vai SV/dl) atbilstošajā periodā. Tālāk norādīto tabulu var izmantot devu noteikšanai asiņošanas gadījumos un ķirurģijā.



1. tabula. Norādījumi devu noteikšanai asiņošanas vai operācijas gadījumā

Asiņošanas pakāpe/ķirurģiskās procedūras veids	Nepieciešamais VIII faktora līmenis (% vai SV/dl)	Devu biežums (stundas)/terapijas ilgums (dienas)
<b>Asiņošana</b> Hemartroze agrīnā stadijā, muskuļu asiņošana vai asiņošana mutes dobumā.	20 – 40	Atkārtot injekcijas ik pēc 12–24 stundām. Vismaz 1 dienu, līdz asiņošana, par ko liecina sāpes, beidzas vai tiek panākta sadzīšana.
Izteiktāka hemartroze, muskuļu asiņošana vai hematoma.	30 – 60	Atkārtot injekcijas ik pēc 12–24 stundām 3–4 dienas vai ilgāk, līdz izzūd sāpes vai akūta nespēja.
Dzīvībai bīstama asiņošana	60 – 100	Atkārtot injekcijas ik pēc 8–24 stundām, līdz ir novērsti draudi.
<b>Operācija</b> <i>Neliela</i> Tostarp zoba ekstrakcija	30 – 60	Ik pēc 24 stundām vismaz 1 dienu, kamēr ir panākta sadzīšana.
<i>Liela</i>	80 – 100 (pirms un pēc operācijas)	Atkārtot injekcijas ik pēc 8–24 stundām, līdz brūce ir pietiekami sadzijusi, pēc tam turpināt terapiju vēl vismaz 7 dienas, lai VIII faktora aktivitāte būtu 30–60% (SV/dl) līmenī.

#### Profilakse

Ilgtermiņa profilaksei ieteicamā deva ir 40–50 SV ADYNOVI uz kilogramu ķermeņa masas divas reizes nedēļā ar 3–4 dienu intervāliem. Var apsvērt devu un ievadīšanas intervālu pielāgošanu, balstoties uz sasniegto FVIII līmeni un individuālo tendenci uz asiņošanu.

#### Pediātriskā populācija

Ārstēšanas pēc vajadzības deva bērniem (no 12 līdz 18 gadiem) ir tāda pati kā pieaugušajiem. Profilakse pacientiem no 12 līdz 18 gadu vecumam ir tāda pati kā pieaugušajiem. ADYNOVI drošums ilgtermiņā, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, līdz šim nav pierādīts. Var apsvērt devu un ievadīšanas intervālu pielāgošanu, balstoties uz sasniegto FVIII līmeni un individuālo tendenci uz asiņošanu.