VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 250 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADYNOVI 500 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADYNOVI 1 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADYNOVI 2 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADYNOVI 3 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

ADYNOVI 250 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 250 IE human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, som tilsvarer en konsentrasjon på 50 IE/ml etter rekonstituering med 5 ml oppløsningsvæske.

ADYNOVI 500 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 500 IE human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, som tilsvarer en konsentrasjon på 100 IE/ml etter rekonstituering med 5 ml oppløsningsvæske.

ADYNOVI 1 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 1 000 IE human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, som tilsvarer en konsentrasjon på 200 IE/ml etter rekonstituering med 5 ml oppløsningsvæske.

ADYNOVI 2 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 2 000 IE human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, som tilsvarer en konsentrasjon på 400 IE/ml etter rekonstituering med 5 ml oppløsningsvæske.

ADYNOVI 3 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 3 000 IE human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, som tilsvarer en konsentrasjon på 600 IE/ml etter rekonstituering med 5 ml oppløsningsvæske.

Potens (internasjonale enheter) blir fastslått ved bruk av kromogen analyse. Den spesifikke aktiviteten til ADYNOVI er ca. 3 800-6 000 IE/mg protein.

Rurioktokog alfa pegol (PEGylert human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA)) er et protein som har 2 332 aminosyrer med en molekylvekt på ca. 280 kDa, konjugert med et 20 kDa polyetylenglykol (PEG). Det produseres i cellelinje fra kinesisk hamsterovarium (CHO) ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Hvert hetteglass med pulver inneholder 0,45 mmol (10 mg) natrium, se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske).

Pulver: Hvitt til gulhvitt løst pulver.
Oppløsningsvæske: Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødning hos pasienter over 12 år med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal skje under oppsyn av lege med erfaring i behandling av hemofili.

Tidligere ubehandlede pasienter

Sikkerhet og effekt av ADYNOVI hos tidligere ubehandlede pasienter har ennå ikke blitt fastslått.
Det finnes ingen tilgjengelige data.

Overvåking av behandling

Under behandlingen anbefales egnet fastsettelse av faktor VIII-nivåer som veiledning for valg av dose som administreres og hyppigheten av gjentatte infusjoner. Individuelle pasienter kan reagere ulikt på faktor VIII og vise ulike halveringstider og ulik bedring. Dose basert på kroppsvekt kan kreve justering hos undervektige eller overvektige pasienter. Spesielt ved større kirurgiske inngrep er nøye overvåking av substitusjonsterapien gjennom koagulasjonsanalyse (plasma faktor VIII-aktivitet) helt nødvendig. En feltstudie har indikert at plasma faktor VIII-nivåer kan overvåkes, enten ved hjelp av en kromogen substratanalyse eller en ett-trinns koaguleringsanalyse som rutinemessig brukes i kliniske laboratorier.

Dosering

Dosen og varigheten av substitusjonsterapien avhenger av alvorlighetsgraden av faktor VIII-mangelen, plasseringen til og omfanget av blødningen samt pasientens kliniske tilstand.

Antallet administrerte faktor VIII-enheter uttrykkes i internasjonale enheter (IE), som er relatert til gjeldende WHO (Verdens helseorganisasjon)-konsentratstandard for faktor VIII-legemidler. Faktor VIII-aktivitet i plasma uttrykkes enten som en prosentandel (i forhold til normalt humant plasma) eller helst i internasjonale enheter (i forhold til en internasjonal standard for faktor VIII i plasma).

Aktiviteten til én internasjonal enhet (IE) av faktor VIII er ekvivalent med mengden av faktor VIII i én ml av normalt humant plasma.

Behandling ved behov

Beregning av nødvendig dose av faktor VIII er basert på empiriske funn som viser at 1 IE faktor VIII per kg kroppsvekt øker faktor VIII-aktiviteten i plasma med 2 IE/dl. Den nødvendige dosen bestemmes ved bruk av følgende formel:

Nødvendig antall internasjonale enheter (IE) = kroppsvekt (kg) × ønsket økning i faktor VIII (%) × 0,5

Mengden som skal administreres og hyppigheten av administrering skal alltid innrettes mot klinisk effektivitet i det enkelte tilfellet.

I følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke synke under det oppgitte plasmaaktivitetsnivået (i % av det normale eller IE/dl) i den tilsvarende perioden.

Tabell 1 nedenfor kan brukes som retningslinje for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi:

Tabell 1: Retningslinje for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi

Grad av blødning / type kirurgisk prosedyre	**Nødvendig faktor VIII-nivå (%) eller (IE/dl)**	**Hyppighet av doser (timer) / varighet av behandling (dager)**
Blødning		
Tidlig hemartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20 – 40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24. time. Minst 1 dag til blødningsepisoden, indikert ved smerte, er over eller tilheling er oppnådd.
Mer omfattende hemartrose, muskelblødning eller hematom	30 – 60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24. time i 3–4 dager eller mer til smerte og akutt uførhet er borte.
Livstruende blødninger.	60 – 100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24. time til trusselen er borte.
Kirurgi		
Mindre Inkludert tanntrekking.	30 – 60	Hver 24. time minst 1 dag, til tilheling er oppnådd.
Større	80 – 100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24. time til adekvat sårtilheling, fortsett deretter behandling i minst ytterligere 7 dager for å opprettholde en faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Profylakse

For langsiktig profylakse er anbefalt dose 40 til 50 IE ADYNOVI per kg kroppsvekt to ganger i uken med intervaller på 3–4 dager. Justering av doser og administrasjonsintervaller kan vurderes basert på oppnådde FVIII-nivåer og individuell blødningstendens (se pkt. 5.1, 5.2).

Pediatrisk populasjon

Dosering ved behandling etter behov hos pediatriske pasienter (fra 12 til 18 år) er den samme som hos voksne pasienter. Profylaktisk behandling for pasienter fra 12 til <18 år er den samme som hos voksne pasienter. Tilgjengelige data for pasienter under 12 år er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. Justering av doser og administrasjonsintervaller kan vurderes basert på oppnådde FVIII-nivåer og individuell blødningstendens (se pkt. 5.1, 5.2).

Administrasjonsmåte

ADYNOVI er til intravenøs bruk.

Administrasjonshastigheten bør sikre pasientens komfort, opptil maksimalt 10 ml/min.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor modermolekylet oktokog alfa eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kjent allergisk reaksjon på muse- eller hamsterprotein.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner av allergisk type, inkludert anafylaksi, har vært rapportert med ADYNOVI. Legemidlet inneholder spormengder av muse- og hamsterproteiner. Pasienter skal tilrådes å avslutte bruken av legemiddelet umiddelbart og kontakte lege dersom det oppstår symptomer på overfølsomhet. Pasienter må informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner som elveblest, generell urtikaria, tetthet i brystet, pipende pust, hypotensjon og anafylaksi.

Dersom sjokk skulle forekomme, skal medisinsk standardbehandling av sjokk følges.

Inhibitorer

Dannelsen av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG immunglobuliner rettet mot faktor VIIIs prokoagulerende aktivitet, som er kvantifisert i Bethesda enheter (BE) per ml plasma ved bruk av den modifiserte analysen. Risikoen for å utvikle inhibitorer er korrelert til alvorligheten av sykdommen samt eksponeringen for faktor VIII, med den største risikoen innen de første 50 eksponeringsdagene, men fortsetter gjennom hele livet selv om risikoen er mindre vanlig.

Den kliniske relevansen av inhibitorutvikling avhenger av inhibitorens titer. Inhibitorer med lavt titer, utgjør en mindre risiko for utilstrekkelig klinisk respons enn inhibitorer med høy titer.

Generelt bør alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII-legemidler, overvåkes nøye for utviklingen av inhibitorer ved hjelp av hensiktsmessige kliniske observasjoner og laboratorietester. Hvis den forventede faktor VIII aktiviteten i plasma ikke oppnås, eller dersom blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dose, skal det testes for tilstedeværelse av faktor VIII inhibitor. Hos pasienter med høye inhibitornivåer er det mulig at behandling med faktor VIII ikke har effekt, og andre terapeutiske muligheter må vurderes. Behandlingen av slike pasienter skal ledes av leger med erfaring i behandling av hemofili og faktor VIII- inhibitorer.

Induksjon av immuntoleranse (ITI)

Det foreligger ingen kliniske data for bruk av ADYNOVI i ITI.

Kardiovaskulære hendelser

Hos pasienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitusjonsterapi med faktor VIII øke den kardiovaskulære risikoen.

Kateterrelaterte komplikasjoner ved behandling

Hvis en enhet for sentralvenøs tilgang er påkrevd, bør risikoen for komplikasjoner relatert til sentralvenøs tilgang, inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, vurderes.

Vurderinger relatert til hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder inntil 12,42 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 0,62 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Avhengig av kroppsvekt og dosering kan pasienten motta flere enn et hetteglass. Dette skal tas med i vurderingen av pasiententer med saltredusert kosthold.

Det anbefales sterkt at produktets navn og batchnummer registreres hver gang ADYNOVI administreres til en pasient slik at det opprettes en kobling mellom pasienten og legemidlets batchnummer.

Pediatrisk populasjon

De oppgitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjoner mellom legemidler med human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA) og andre legemidler er blitt rapportert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Dyrestudier er ikke blitt utført med faktor VIII. Basert på den sjeldne forekomsten av hemofili A hos kvinner er erfaring når det gjelder bruk av faktor VIII under graviditet og amming, ikke tilgjengelig. Faktor VIII må derfor kun brukes under graviditet og amming hvis det er klart indisert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

ADYNOVI har ingen eller minimal påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Det er observert sjeldne tilfeller av overfølsomhet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, svie og stikking på injeksjonsstedet, frysninger, flushing, generell urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, uro, takykardi, tetthet i brystet, kribling, brekninger, pipende pust), og disse kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk).

Utvikling av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) kan forekomme hos pasienter med hemofili A som behandles med faktor VIII, inkludert med ADYNOVI. Hvis slike inhibitorer dannes, vil tilstanden vises som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili (se pkt. 5.1).

Bivirkningstabell

Sikkerheten til ADYNOVI ble evaluert hos 365 tidligere behandlede pasienter med alvorlig hemofili A (faktor VIII under 1 % av normalen), som fikk minst én dose ADYNOVI i 6 fullførte, prospektive, åpne kliniske multisenter-utprøvninger og 1 pågående klinisk utprøvning.

Tabellen nedenfor er satt opp i henhold til MedDRA-organklassesystemet (organklassesystem og foretrukket term-nivå).

Frekvenser er blitt evaluert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000), svært

sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetsgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger rapportert for ADYNOVI

MedDRA standard organklassesystem	**Bivirkninger**	**Hyppighet per pasient**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Faktor VIII-hemming	Mindre vanlige (PTPs)*
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Mindre vanlige
	Anafylaktisk reaksjon**	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
	Svimmelhet	Vanlige
Øyesykdommer	Okular hyperemi	Mindre vanlige
Karsykdommer	Flushing	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Vanlige
	Kvalme	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Vanlige
	Pruritisk utslett	Mindre vanlige
	Urticaria	Vanlige
Undersøkelser	Økt antall eosinofile granulocytter	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelatert reaksjon	Mindre vanlige
* Frekvensen er basert på studier med alle FVIII-legemidler som inkluderte pasienter med alvorlig hemofili A. PTPs = tidligere behandlede pasienter (previously treated patients). Angitt frekvens er beregnet basert på alle bivirkninger, både relaterte og ikke-relaterte. ** Bivirkning identifisert under overvåking etter markedsføring.		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet

Den observerte hendelsen med overfølsomhet var et lett, forbigående, ikke-alvorlig utslett hos en 2 år gammel pasient, som tidligere hadde fått utslett under behandling med ADYNOVI.

Pediatrisk populasjon

Hyppighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventes å være de samme som hos voksne. Sikkerheten til ADYNOVI ble evaluert hos 38 pasienter < 6 år og 34 pasienter 6 til < 12 år som hadde akkumulert henholdsvis 2 880 eksponeringsdager (EDs) og 2 975 eksponeringsdager (EDs) totalt. Gjennomsnittsalderen (SD) var henholdsvis 3,3 (1,55) og 8,1 (1,92) år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V

4.9 Overdosering

Ingen symptomer på overdose med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er rapportert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika, koagulasjonsfaktor VIII, ATC-kode: B02BD02.

Faktor VIII/von Willebrand-faktorkomplekset består av to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med ulike fysiologiske funksjoner. Ved infusjon hos en pasient med hemofili binder faktor VIII seg til von Willebrand-faktor (vWF) i pasientens sirkulasjon. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, og akselererer omdanning av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner deretter fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hemofili A er en kjønnsrelatert arvelig defekt i blodkoagulasjonen som skyldes reduserte nivåer av faktor VIII:C, og som fører til større blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge av ulykke eller kirurgisk traume. Ved erstatningsterapi øker faktor VIII-nivåene i plasma, og dermed muliggjøres en midlertidig korrigering av faktormangelen og korrigering av blødningstendensene.

Rurioktokog alfa pegol, er en pegylert rekombinant human faktor VIII med forlenget halveringstid. Rurioktokog alfa pegol er et kovalent konjugat av oktokog alfa, som består av 2 332 aminosyrer med polyetylenglykol (PEG)-reagens (MW 20 kDa). Den terapeutiske aktiviteten til rurioktokog alfa pegoler avledet av oktokog alfa, som fremstilles med rekombinant DNA-teknologi i ovariecellelinje fra kinesisk hamster. Oktokog alfa blir deretter kovalent konjugert med PEG-reagensen. PEG-delen konjugeres til oktokog alfa for å øke halveringstiden i plasma.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerheten, effekten og farmakokinetikken til ADYNOVI ble evaluert i en åpen, pivotal, prospektiv klinisk multisenterstudie, som sammenlignet effekten av et profylaktisk behandlingsregime to ganger i uken med behandling ved behov og bestemte hemostatisk effekt i behandling av blødningsepisoder. Totalt 137 tidligere behandlede mannlige pasienter (i alderen 12 til 65 år) med alvorlig hemofili A fikk minst én infusjon med ADYNOVI. Tjuefem av de 137 pasientene var ungdommer (12 til under 18 år).

Immunogenisitet

Ingen av pasientene som deltok i én eller flere av 6 fullførte kliniske studier med tidligere behandlede pasienter (PTP), utviklet vedvarende nøytraliserende (inhiberende) antistoffer mot FVIII på ≥ 0,6 BE/ml (basert på en modifisering av Nijmegen-variasjonen av Bethesda-analysen). Èn pasient utviklet forbigående FVIII-inhibitor med den laveste grensen for positivitet (0,6 BE) under personlig profylakse med et mål om et FVIII-nivå på 8–12 %.

I en pågående studie som inkluderte tidligere ubehandlede pasienter < 6 år med alvorlig hemofili A, ble det mottatt prelimenære rapporter om 9 tilfeller av utvikling av FVIII-inhibitor i forbindelse med ADYNOVI-behandling.

Profylaktisk behandling

Pasientene fikk enten profylaktisk behandling (n = 120) med ADYNOVI med en dose på 40–50 IE per kg to ganger i uken, eller behandling med ADYNOVI ved behov (n = 17) med en dose på 10–60 IE per kg i en periode på 6 måneder. Median doseintervall var 3,6 dager, og gjennomsnittsdosen (SD) var 48,7 (4,4) IE/kg. Etthundre og atten av 120 (98 %) pasienter som fikk profylaktisk behandling, beholdt anbefalt startregime uten dosejustering, og 2 pasienter økte dosen til 60 IE/kg under profylakse på grunn av blødning i de utsatte leddene.

I per protokoll-populasjonen, altså dosert i henhold til de protokollspesifikke dosekravene, ble totalt 101 pasienter behandlet to ganger i uken i profylaksearmen, og 17 pasienter ble behandlet episodisk i behovsarmen. Median årlig blødningsfrekvens (ABR) i behovsarmen var 41,5 sammenlignet med 1,9 i profylaksearmen med behandling to ganger i uken. Median ABR for ledd (Q1; Q3) i behovsarmen var 38,1 (24,5; 44,6) sammenlignet med 0,0 (0,0; 2,0) på profylakse, og median spontan ABR var 21,6 (11,2; 33,2) i behovsarmen sammenlignet med 0,0 (0,0; 2,2) på profylakse. Resultatene for fullanalysepopulasjonen tilsvarte resultatene for per protokoll-populasjonen. Merk at ABR ikke kan sammenlignes mellom ulike faktorkonsentrater og mellom ulike kliniske utprøvninger.

Førti av 101 pasienter (40 %) opplevde ingen blødningsepisoder, 58 av 101 pasienter (57 %) opplevde ingen leddblødningsepisoder, og 58 av 101 pasienter (57 %) opplevde ingen spontane blødningsepisoder i profylaksearmen. Alle pasientene i behovsarmen opplevde en blødningsepisode, inkludert en leddblødnings- eller spontan blødningsepisode.

Behandling av blødningsepisoder

Totalt 518 blødningsepisoder ble behandlet med ADYNOVI i per protokoll-populasjonen. Av disse inntraff 361 blødningsepisoder (n = 17 pasienter) i behovsarmen, og 157 (n = 61 pasienter) i profylaksearmen. Mediandosen per infusjon for behandling av alle blødningsepisoder i per protokoll-populasjonen var 32,0 (interkvartilområde (IQR): 21,5) IE per kg. Totalt ble 95,9 % av blødningsepisodene kontrollert med 1 til 2 infusjoner, og 85,5 % ble kontrollert med bare 1 infusjon. Av de 518 blødningsepisodene ble 96,1 % vurdert til å ha utmerket (full smertelindring og opphør av objektive tegn på blødning etter en enkelt infusjon) eller god (klar smertelindring og/eller forbedring i tegn på blødning etter en enkelt infusjon) respons på behandling med ADYNOVI.

Pediatrisk populasjon < 12 år

Totalt 66 tidligere behandlede pasienter med alvorlig hemofili A ble dosert (32 pasienter i alderen < 6 år og 34 pasienter i alderen 6 til < 12 år) i den pediatriske studien. Det profylaktiske regimet var 40 til 60 IE/kg ADYNOVI to ganger i uken. Gjennomsnittsdosen (SD) var 54,3 (6,3) IE/kg, og median ukentlig infusjonshyppighet var 1,87. Median total ABR var 2,0 (IQR: 3,9) for de 65 pasientene i per protokoll-populasjonen, og median ABR for spontane blødningsepisoder og leddblødningsepisoder var begge 0 (IQR: 1,9). Av 65 pasienter var det 24 (37 %) som ikke opplevde enblødningsepisode, 47 av 65 pasienter (72 %) opplevde ingen leddblødningsepisode og 43 av 65 pasienter (66 %) opplevde ingen spontane blødningsepisoder på profylakse.

Av de 70 blødningsepisodene som ble observert under den pediatriske studien, ble 82,9 % kontrollert med 1 infusjon, og 91,4 % ble kontrollert med 1 eller 2 infusjoner. Kontroll av blødning ble vurdert til å være utmerket (full smertelindring og opphør av objektive tegn på blødning etter en enkelt infusjon) eller god (klar smertelindring og/eller forbedring i tegn på blødning etter en enkelt infusjon) i 63 av 70 (90,0 %) blødningsepisoder.

Perioperativ behandling (kirurgisk profylakse)

Totalt 21 større kirurgiske prosedyrer og 5 mindre kirurgiske inngrep ble utført og vurdert hos 21 unike pasienter i kirurgistudien. For større kirurgiske inngrep varierte den preoperative bolusdosen fra 36 IE/kg til 109 IE/kg (median: 63 IE/kg); og postoperativ totaldose varierte fra 186 IE/kg til 1320 IE/kg (median: 490 IE/kg). Median totaldose for større kirurgiske inngrep var 553 IE/kg (område: 248–1394 IE/kg), og median totaldose for mindre inngrep var 106 IE/kg (område: 76–132 IE/kg).

Perioperativ hemostatisk effekt ble vurdert til å være utmerket (blodtap mindre enn eller likt som forventet for samme type prosedyre utført på en ikke-hemofil pasient, og nødvendige blodkomponenter for transfusjoner mindre enn eller likt som forventet i en ikke-hemofil populasjon) for alle de 26 (21 større, 5 mindre) prosedyrene. Mediant (IQR) observert intraoperativt blodtap

(n = 14) var 10,0 (20,0) ml sammenlignet med beregnet gjennomsnittlig blodtap (n = 14) på 150,0 (140,0) ml for større ortopediske inngrep.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ADYNOVI i én eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av medfødt faktor VIII-mangel. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk.

Langsiktig profylaksebehandling hos pediatriske og voksne pasienter

Langsiktig sikkerhet og effekt av ADYNOVI ved forebyggende behandling og behandling av blødningsepisoder ble vurdert hos 216 pediatriske og voksne tidligere behandlede pasienter med alvorlig hemofili A som enten hadde deltatt tidligere i andre ADYNOVI-studier eller var naive for ADYNOVI. I den behandlede populasjonen hadde pasientene et fast doseregime der de fikk 40 til 50 IE/kg i alderen ≥ 12 år eller 40 til 60 IE/kg i alderen < 12 år. Dosen ble justert opp til 80 IE/kg to ganger i uken ved behov for å opprettholde FVIII-bunnkonsentrasjoner på > 1 %. Pasienter som valgte et individuelt profylaktisk regime (farmakokinetisk tilpasset), fikk doser opptil 80 IE/kg per infusjon med mål om FVIII-bunnkonsentrasjoner på ≥ 3 % minst to ganger i uken. ABR per profylaktiske regime, blødningssted og etiologi er fremstilt i tabell 3.

Tabell 3: Årlig blødningsfrekvens (ABR) etter profylaktisk regime (ITT-populasjon)

Blødningsstedsetiologi	To ganger i uken (N=186)	Hver femte dag (N=56)	Hver sjuende dag (N=15)	PK-tilpasset[a] (N=25)
	Gjennomsnitt [punktestimat – 95 % konfidensintervall]			
Total	2,2 [1,85–2,69]	2,1 [1,54–2,86]	2,7 [1,44–5,20]	2,6 [1,70–4,08]
Ledd	1,2 [0,96–1,58]	1,1 [0,81–1,55]	2,0 [0,90–4,62]	1,4 [0,91–2,17]
Spontan	1,2 [0,92–1,56]	1,3 [0,87–2,01]	1,8 [0,78–4,06]	1,0 [0,54–1,71]

Punktestimater og 95 % konfidensintervaller innhentet fra en generalisert lineær modell med en negativ binomiell distribusjon med logaritmisk lenkefunksjon.
Pasienter som fikk doser under flere regimer, er inkludert i sammendragene for flere regimer.
Inkluderer alle personer i studien (voksne og pediatriske pasienter < 18 år) behandlet 2 ganger daglig og med PK tilpasseet doseing.
Ingen psersoner under12 år ble inkludert i Hver fente & sjuende dags dosering
ITT = behandlingstintensjon (intent to treat); N = antall pasienter inkludert i analysen
[a] Mål om FVIII-aktivitet med bunnkonsentrasjon på ≥ 3 % av det normale

Merknad; Årlig blødningsfrekvens (ABR) er ikke sammenlignbar mellom ulike faktorkonsentrater og mellom ulike kliniske utprøvninger.

Langsiktig hemostatisk effekt ble vurdert for 910 blødningsepisoder behandlet med ADYNOVI og ble vurdert som utmerket eller god for 88,5 % av blødningsepisodene. På tvers av alderskategorier og for både doseregimer med fast dose og PK-tilpasset, ble > 85 % av blødningsbehandlingene vurdert som utmerket eller god. Flesteparten av blødningsepisodene ble behandlet med én (74,0 %) eller to (15,4 %) infusjoner.

Personlig klinisk profylaksestudie (PROPEL) hos ungdom og voksne pasienter

Sikkerheten og effekten av ADYNOVI ble vurdert i en prospektiv, randomisert åpen multisenterstudie på 121 (115 randomiserte) ungdommer (12–18 år) og voksne PTP-er med alvorlig hemofili A i en behandlingsperiode på 12 måneder. Studien sammenlignet 2 PK-veiledede profylaktiske doseregimer for ADYNOVI med mål om faktor VIII-bunnkonsentrasjoner på 1–3 % ved dosering to ganger i uken (N=57) eller 8–12 % med doser annenhver dag (N=58) ved å vurdere andel pasienter som oppnådde en total ABR på 0 i den andre 6-månedersperioden av studien.

Gjennomsnittlige profylaktiske doser administrert i gruppen med bunnkonsentrasjon på henholdsvis 1–3 % og 8–12 % var 3 866,1 IE/kg per år [gjennomsnittlige (SD) infusjoner/uke = 2,3 (0,58)] og 7 532,8 IE/kg per år [(gjennomsnittlige (SD) infusjoner/uke = 3,6 (1,18)]. Etter dosejustering under

den første 6-månedersperioden med profylakse, varierte median bunnkonsentrasjon i den andre 6-månedersperioden (basert på ett-trinns koaguleringsanalysen og beregnet til slutten av det planlagte infusjonsintervallet) fra 2,10 IE/dl til 3,00 IE/dl i gruppen med bunnkonsentrasjon på 1–3 % og fra 10,70 IE/dl til 11,70 IE/dl i gruppen med bunnkonsentrasjon på 8–12 %, noe som viste at doseringen i de 2 profylakseregimene var generelt tilstrekkelige for å oppnå og opprettholde ønskede FVIII-bunnkonsentrasjoner.

Det primære endepunktet for studien, andel pasienter som hadde en total ABR på 0 i andre 6-månedersperiode ble ikke nådd i ITT pasientpopulasjonen (p=0,0545), men ble nådd i per-protokollpopulasjonen (p=0,0154) Andelene av randomiserte pasienter som hadde totale ABR-er, spontane ABR-er og spontan årlig blødningsfrekvens for ledd (AJBR) på 0 i den andre 6-månedersperioden av studien, er angitt i tabell 4.

Tabell 4: Årlig blødningsfrekvens (ABR) på 0 for den andre 6-månederperioden av studien

	Andel pasienter uten blødninger i 6 måneder [punktestimat – 95 % konfidensintervall]	
	ITT-populasjon	
	1–3 % bunnkonsentrasjon (N=57)	**8–12 % bunnkonsentrasjon (N=58)**
Total ABR på 0	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
Spontan ABR på 0	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
Spontan AJBR på 0	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]
ABR = årlig blødningsfrekvens. AJBR = årlig blødningsfrekvens i ledd. ***Årlig blødningsfrekvens bestemmes ved å dele antall blødninger på observasjonsperioden i antall år.***		
	Andel pasienter uten blødninger i 6 måneder [punktestimat – 95 % konfidensintervall]	
	Per protokoll-populasjon	
	1–3 % bunnkonsentrasjon (N=52)	**8–12 % bunnkonsentrasjon (N=43)**
Total ABR på 0	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
Spontan ABR på 0	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
Spontan AJBR på 0	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]
ABR = årlig blødningsfrekvens. AJBR = årlig blødningsfrekvens i ledd. ***Per protokoll-populasjon = alle pasienter som fullførte den andre 6-månedersperioden med profylaktisk behandling og som ikke hadde store avvik fra protokollen som berørte studieresultatene.*** ***Årlig blødningsfrekvens bestemmes ved å dele antall blødninger på observasjonsperioden i antall år.***		

Merknad; ABR er ikke sammenliknbar mellom ulike faktorkonsentrater og mellom ulike kliniske utprøvninger.

Totale ABR-er, spontane ABR-er og spontane AJBR-er under den andre 6-månedersperioden er angitt i tabell 5.

Tabell 5: Årlig blødningsfrekvens (ABR) for den andre 6-månedersperioden for studien

	(ITT-populasjon)			
	1–3 % bunnkonsentrasjon (N=57)		**8–12 % bunnkonsentrasjon (N=53)**	
	Median	Gjennomsnitt (SD)	Median	Gjennomsnitt (SD)
Total ABR	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
Spontan ABR	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
Spontan AJBR	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
ABR = årlig blødningsfrekvens. AJBR = årlig blødningsfrekvens i ledd. ***Årlig blødningsfrekvens bestemmes ved å dele antall blødninger på observasjonsperioden i antall år.***				
	Per protokoll-populasjon			
	1–3 % bunnkonsentrasjon (N=52)		**8–12 % bunnkonsentrasjon (N=43)**	
	Median	Gjennomsnitt (SD)	Median	Gjennomsnitt (SD)
Total ABR	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
Spontan ABR	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
Spontan AJBR	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
ABR = årlig blødningsfrekvens. AJBR = Årlig blødningsfrekvens i ledd. *Per protokoll-populasjon = alle pasienter som har fullført den andre 6-månedersperioden med profylaktisk behandling og hadde ingen store avvik fra protokollen som berørte studieresultatene.* *Årlig blødningsfrekvens bestemmes ved å dele antall blødninger på observasjonsperioden i antall år.*				

Totalt 242 blødningsepisoder hos 66 pasienter ble behandlet med ADYNOVI; 155 blødninger hos 40 pasienter i gruppen med bunnkonsentrasjon på 1–3 % og 87 blødninger hos 26 pasienter i gruppen med bunnkonsentrasjon på 8–12 %. De fleste blødningene (86,0 %, 208/242) ble behandlet med 1 eller 2 infusjoner, og blødningsbehandlingen ble vurdert som utmerket eller god for 84,7 % (205/242) av blødningene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken (PK) til ADYNOVI ble evaluert i en overkryssningsstudie med oktokog alfa hos 26 pasienter (18 voksne og 8 ungdommer) og hos 22 pasienter (16 voksne og 6 ungdommer) etter 6 måneders behandling med ADYNOVI. Faktor VIII-aktivitet i plasma ble målt ved hjelp av ett-trinns koaguleringsanalyse og kromogen analyse.

ADYNOVI har en forlenget halveringstid på 1,4 til 1,5 ganger sammenlignet med rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa) i ungdomspopulasjonen og den voksne populasjonen, som bestemt ved henholdsvis ett-trinns koaguleringsanalyse og kromogen analyse. Det ble også observert en økning i AUC og en reduksjon i clearance sammenlignet med modermolekylet oktokog alfa. Inkrementell recovery var sammenlignbar med begge legemidlene. Endringen i PK-parametere var lik i både den voksne populasjonen og ungdomspopulasjonen, og mellom ett-trinns koaguleringsanalyse og kromogen substratanalyse.

Pediatrisk farmakokinetikk

Farmakokinetiske parametere beregnet fra 39 pasienter under 18 år ("intent-to-treat"-analyse) er tilgjengelig for 14 barn (2 til under 6 år), 17 eldre barn (6 til under 12 år) og 8 ungdommer (12 til < 18 år). Forlengelsen av halveringstiden i den pediatriske populasjonen var 1,3 til 1,5 ganger ved bruk av både ett-trinns koaguleringsanalyse og kromogen analyse. Gjennomsnittlig clearance (basert på kroppsvekt) av ADYNOVI var høyere og gjennomsnittlig halveringstid var lavere hos barn under 12 år enn hos voksne.

En høyere dose kan være nødvendig hos barn under 12 år, se pkt. 4.2.

Tabell 6: Farmakokinetiske parametere ved bruk av kromogen analyse (Aritmetisk gjennomsnitt ± SD)

PK-parametere	ADYNOVI Voksne (18 år og eldre) N = 18 Dose: 45 ± 5 IE/kg	ADYNOVI Ungdom (12–<18 år) N = 8 Dose: 45 ± 5 IE/kg	ADYNOVI Pediatriske pasienter (6–<12 år) N = 17 Dose: 50 ± 10 IE/kg	ADYNOVI Pediatriske pasienter (< 6 år) N = 14 Dose: 50 ± 10 IE/kg
Design	Individuell PK med full prøvetaking[a]		Populasjons-PK med spredt prøvetaking[b]	
Terminal halveringstid [t]	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
MRT [t]	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
CL [ml/(kg·t)][d]	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Inkrementell bedring [(IE/dl)/(IE/kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	na[c] (2,19 ± 0,40)	na[c] (1,90 ± 0,27)
$AUC_{0\text{-}Inf}$ [IE·t/dl]	2 589 ± 848	1 900 ± 841	2 259 ± 514	2 190 ± 1 593
Vss [dl/kg]	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
C_{max} [IE/dl]	145 ± 29	117 ± 28	na[c] (130 ± 24)	na[c] (117 ± 16)

Forkortelser: C_{max}: maksimal observert aktivitet; AUC: areal under kurven; MRT: gjennomsnittlig residenstid; CL: clearance; V_{ss}: kroppsvektjustert distribusjonsvolum ved likevekt,

[a] Individuell PK med 12 prøvetakinger etter infusjon.

[b] Populasjons-PK-modell med 3 prøvetakinger etter infusjon basert på randomisert plan.

[c] NA, ikke relevant, da inkrementell bedring og C_{max} hos barn ble bestemt etter individuell PK. Resultater for inkrementell bedring og C_{max} bestemt med individuell PK i parentes.

[d] Clearance-verdien på 12,18 ml/(kg·t) for pasient 122001 i aldersgruppen 12 til < 18 år er ikke tatt med i analysen av clearance.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetsstudien med gjentatt doseringhos javaaper, hadde to av dyrene i mellomdosegruppen (350 IE/kg) vakuolisering i nyrene. Vakuoliseringen var ikke forsvunnet etter to uker. Det er ikke kjent hvorvidt vakuoliseringen i nyrene, som ble observert i den prekliniske studien, er relevant for mennesker.

Prekliniske data er begrenset til én måneds eksponering, ogdet ble ikke utført studier med ADYNOVI hos unge dyr. Det var således ikke mulig å konkludere om den potensielle risikoen for PEG-opphopning i ulike vev/organer, noe som er relevant for kronisk bruk av ADYNOVI i den pediatriske populasjonen. Det er ikke utført studier på gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet med ADYNOVI.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Mannitol (E421)
Trehalosedihydrat
Histidin
Glutation
Natriumklorid
Kalsiumkloriddihydrat (E509)
Tris(hydroksymetyl)aminometan
Polysorbat 80 (E433)

Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år.

Før åpning kan legemidlet oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i en periode på opptil 3 måneder. Utløpet av 3-månedersperioden med oppbevaring i romtemperatur bør registreres på legemiddelkartongen. Denne datoen skal aldri overskride den som opprinnelig er angitt på den ytre kartongen. Ved slutten av denne perioden skal legemidlet ikke settes tilbake i kjøleskap, men brukes eller kastes.

Etter rekonstituering

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er påvist i 3 timer ved en temperatur som ikke overstiger 30 °C. Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart, med mindre rekonstitueringsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon. Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil brukeren være ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før bruk. Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.

ADYNOVI med BAXJECT II Hi-Flow-enhet: Hetteglasset skal oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

ADYNOVI i BAXJECT III-system: Den forseglede blisterpakningen skal oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I-hetteglass, lukket med klorbutylgummipropp, som inneholder 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE eller 3 000 IE pulver.

Type I-hetteglass, lukket med klorbutyl- eller brombutyl gummipropp, som inneholder 5 ml vann til injeksjonsvæsker.

Legemidlet leveres i én av følgende konfigurasjoner:

- ADYNOVI med BAXJECT II Hi-Flow-enhet: Hver pakning inneholder et hetteglass med pulver, et hetteglass med oppløsningsvæske og en enhet til rekonstituering (BAXJECT II Hi - Flow).
- ADYNOVI i BAXJECT III-system: Hver pakning inneholder et bruksklart BAXJECT III-system i en forseglet blisterpakning, hvor hetteglasset med pulver og hetteglasset med oppløsningsvæske er ferdigmontert for rekonstituering.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

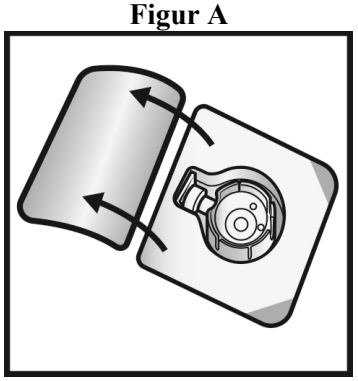
Det rekonstituerte legemidlet skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering. Oppløsningen skal være klar eller svakt opaliserende. Ikke bruk oppløsninger som er grumsete eller har bunnfall.
Etter rekonstituering har oppløsningen en pH på 6,7 til 7,3. Osmolaliteten er ≥ 380 m osmol/kg.

Klargjøring og rekonstituering med BAXJECT II Hi-Flow-enheten

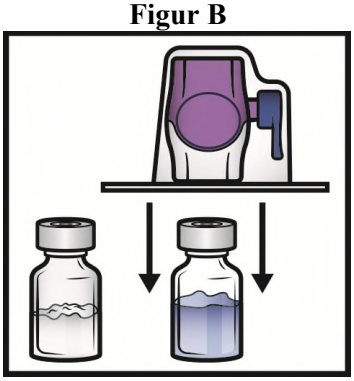
Til rekonstitusjon skal kun hetteglasset med oppløsningsvæsken og rekonstitusjonsenheten i pakningen brukes.

1. Bruk antiseptisk teknikk (rent og lavt bakterienivå) og et flatt arbeidsunderlag ved rekonstitueringen.
2. La hetteglassene med pulver og oppløsningsvæske nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C) før bruk.
3. Fjern plastlokkene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsvæske.
4. Rengjør gummiproppene med desinfeksjonstørk, og la dem tørke før bruk.
5. Åpne pakningen med BAXJECT II Hi-Flow-enheten ved å ta av lokket uten å berøre innsiden (figur A). Ikke ta enheten ut av pakningen.
6. Snu pakningen. Trykk rett ned for å stikke den klare plastspiken helt gjennom proppen på hetteglasset med oppløsningsvæske (figur B).
7. Ta tak i kanten av BAXJECT II Hi-Flow-pakningen, og trekk pakningen av enheten (figur C). Ikke fjern det blå lokket fra BAXJECT II Hi-Flow-enheten. Ikke berør den frittliggende lilla plastspiken.
8. Snu systemet slik at hetteglasset med oppløsningsvæsken er øverst. Stikk raskt den lilla plastspiken helt inn i proppen på hetteglasset med pulver ved å skyve rett ned (figur D). Vakuumet vil trekke oppløsningsvæsken inn i hetteglasset med pulver.
9. Virvle forsiktig til pulveret er helt oppløst. Skal ikke oppbevares i kjøleskap etter rekonstituering.

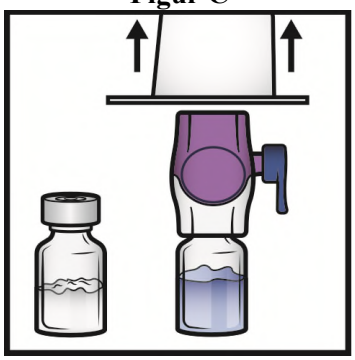
Figur A



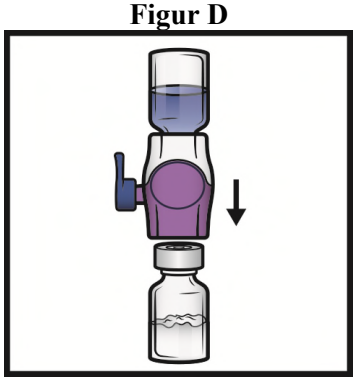
Figur B



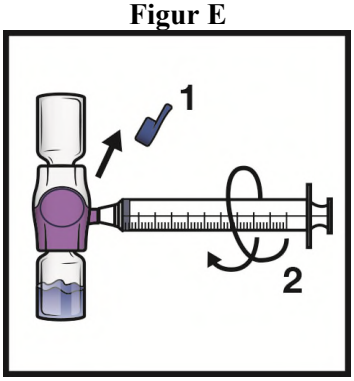
Figur C



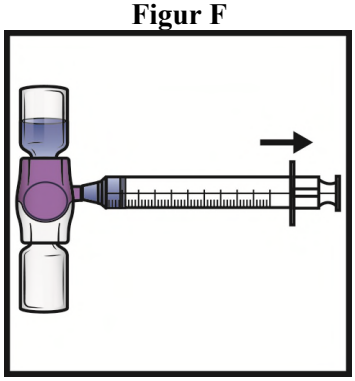
Figur D



Figur E



Figur F



Administrering

- Inspiser den rekonstituerte oppløsningen visuelt for partikler og misfarging før administrering.
  - Den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs.
  - Skal ikke brukes hvis det observeres partikler eller misfarging.
- Administrer så snart som mulig, og ikke lenger enn 3 timer etter rekonstituering.

Trinn for administrering

1. Fjern det blå lokket fra BAXJECT II Hi-Flow-enheten (figur E). **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT II Hi-Flow-enheten. Bruk av en luer-lock-sprøyte er anbefalt.
2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med pulver er nå øverst). Trekk den rekonstituerte oppløsningen inn i sprøyten ved å trekke stempelet langsomt tilbake (figur F).
3. Koble fra sprøyten, sett på en passende nål og injiser intravenøst. Hvis en pasient skal få mer enn ett hetteglass med ADYNOVI, kan innholdet fra flere hetteglass trekkes opp i samme sprøyte.
   Det trengs en separat BAXJECT II Hi-Flow-enhet for å rekonstituere hvert hetteglass med ADYNOVI med oppløsningsvæsken.
4. Administrer over en periode på opptil 5 minutter (maksimal infusjonshastighet 10 ml per minutt).

Det anbefales sterkt at legemidlets navn og produksjonsnummer registreres hver gang ADYNOVI administreres. Avtakbare etiketter finnes på hetteglasset med pulver.

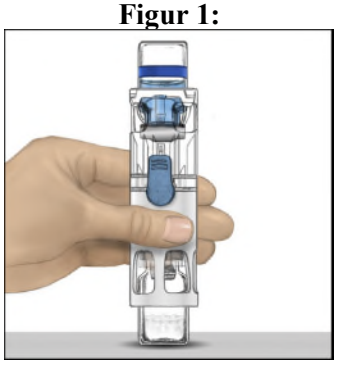
Rekonstituering med BAXJECT III-systemet

Må ikke brukes hvis lokket ikke er helt forseglet på blisterpakningen

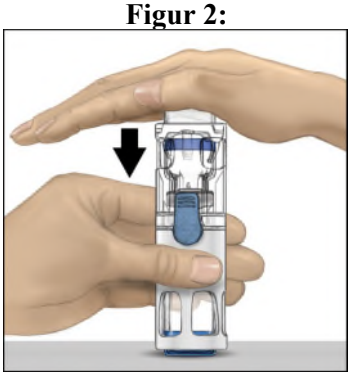
1. Hvis legemidlet fremdeles ligger i kjøleskap, skal du ta den forseglede blisterpakningen (inneholder hetteglass med pulver og hetteglass med oppløsningsvæske ferdigmontert med systemet for rekonstituering) ut av kjøleskapet og la den nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C).

2. Vask hendene dine grundig med såpe og varmt vann.
3. ÅpneADYNOVI-blisterpakningen ved å trekke av lokket. Ta BAXJECT III-systemet ut av blisterpakningen.
4. Sett hetteglasset med pulver på et flatt underlag med hetteglasset med oppløsningsvæske øverst (figur 1). Hetteglasset med oppløsningsvæske har en blå stripe. Ikke fjern det blå lokket før dette står beskrevet i et senere trinn.
5. Hold hetteglasset med pulver i BAXJECT III-systemet med den ene hånden, og trykk hetteglasset med oppløsningsvæske fast ned med den andre hånden inntil systemet er helt sammenpresset og oppløsningsvæsken strømmer inn i hetteglasset med pulver (figur 2). Ikke hell på systemet før overføringen er ferdig.
6. Kontroller at all oppløsningsvæsken er overført. Virvle forsiktig til alt materialet er oppløst (figur 3). Sørg for at pulveret løser seg helt opp, ellers vil ikke hele den rekonstituerte oppløsningen passere gjennom filteret i enheten. Legemidlet løser seg opp raskt (vanligvis på under 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og uten partikler.

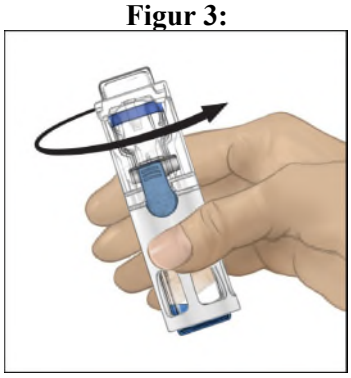
Figur 1:



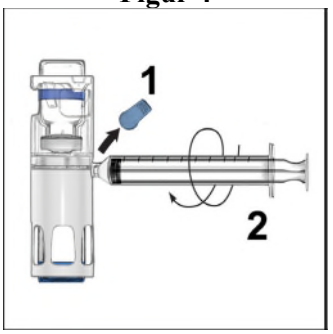
Figur 2:



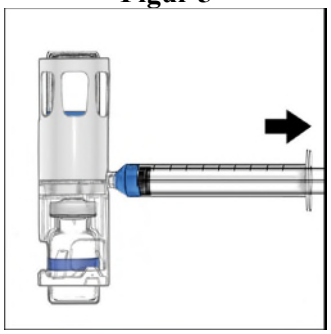
Figur 3:



Figur 4



Figur 5



Administrering

- Inspiser den rekonstituerte oppløsningen visuelt for partikler og misfarging før administrering.
  - Den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs.
  - Skal ikke brukes hvis det observeres partikler eller misfarging.
- Administrer så snart som mulig, og ikke lenger enn 3 timer etter rekonstituering.

Trinn for administrering

1. Fjern den blå hetten fra BAXJECT III-enheten (figur 4). **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT III-enheten. Bruk av en luer-lock-sprøyte er anbefalt.
2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med pulver er nå øverst). Trekk den rekonstituerte væsken inn i sprøyten ved å trekke stempelet langsomt tilbake (figur 5).
3. Koble fra sprøyten, sett på en passende nål og injiser intravenøst. Hvis en pasient skal få mer enn ett hetteglass med ADYNOVI, kan innholdet fra flere hetteglass trekkes opp i samme sprøyte.
4. Administrer over en periode på opptil 5 minutter (maksimal infusjonshastighet 10 ml per minutt).

Det anbefales sterkt at legemidlets navn og produksjonsnummer registreres hver gang ADYNOVI administreres. Avtakbare etiketter finnes på blisterpakningen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. januar 2018
Dato for siste fornyelse: 09. november 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/.

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 250 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADYNOVI 500 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADYNOVI 1 000 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

ADYNOVI 250 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 250 IE human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, som tilsvarer en konsentrasjon på 125 IE/ml etter rekonstituering med 2 ml oppløsningsvæske.

ADYNOVI 500 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 500 IE human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, som tilsvarer en konsentrasjon på 250 IE/ml etter rekonstituering med 2 ml oppløsningsvæske.

ADYNOVI 1 000 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder nominelt 1 000 IE human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, som tilsvarer en konsentrasjon på 500 IE/ml etter rekonstituering med 2 ml oppløsningsvæske.

Potens (internasjonale enheter) blir fastslått ved bruk av kromogen analyse. Den spesifikke aktiviteten til ADYNOVI er ca. 3 800-6 000 IE/mg protein.

Rurioktokog alfa pegol (PEGylert human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA)) er et protein som har 2 332 aminosyrer med en molekylær vekt på ca. 280 kDa, konjugert med et 20 kDa polyetylenglykol (PEG). Det er produsert i cellelinje fra kinesisk hamsterovarium (CHO) ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt
Hvert hetteglass med pulver inneholder 0,45 mmol (10 mg) natrium, se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske)

Pulver: Hvitt til gulhvitt løst pulver.
Oppløsningsvæske: Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødning hos pasienter over 12 år med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal skje under oppsyn av lege med erfaring i behandling av hemofili.

Tidligere ubehandlede pasienter

Sikkerhet og effekt av ADYNOVI hos tidligere ubehandlede pasienter har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Overvåking av behandling:

Under behandlingen anbefales egnet fastsettelse av faktor VIII-nivåer som veiledning for valg av dose som administreres og hyppigheten av gjentatte infusjoner. Individuelle pasienter kan reagere ulikt på faktor VIII og vise ulike halveringstider og ulik bedring. Dose basert på kroppsvekt kan kreve justering hos undervektige eller overvektige pasienter. Spesielt ved større kirurgiske inngrep er nøye overvåking av substitusjonsterapien gjennom koagulasjonsanalyse (plasma faktor VIII-aktivitet) helt nødvendig.

En feltstudie har indikert at plasma faktor VIII-nivåer kan overvåkes, enten ved hjelp av en kromogen substratanalyse eller en ett-trinns koaguleringsanalyse som rutinemessig brukes i kliniske laboratorier.

Dosering

Dosen og varigheten av substitusjonsterapien avhenger av alvorlighetsgraden av faktor VIII-mangelen, plasseringen til og omfanget av blødningen samt pasientens kliniske tilstand.

Antallet administrerte faktor VIII-enheter uttrykkes i internasjonale enheter (IE), som er relatert til gjeldende WHO (Verdens helseorganisasjon)-konsentratstandard for faktor VIII-legemidler. Faktor VIII-aktivitet i plasma uttrykkes enten som en prosentandel (i forhold til normalt humant plasma) eller helst i internasjonale enheter (i forhold til en internasjonal standard for faktor VIII i plasma).

Aktiviteten til én internasjonal enhet (IE) av faktor VIII er ekvivalent med mengden av faktor VIII i én ml av normalt humant plasma.

Behandling etter behov

Beregning av nødvendig dose av faktor VIII er basert på empiriske funn som viser at 1 IE faktor VIII per kg kroppsvekt øker faktor VIII-aktiviteten i plasma med 2 IE/dl. Den nødvendige dosen bestemmes ved bruk av følgende formel:

Nødvendig antall internasjonale enheter (IE) = kroppsvekt (kg) × ønsket økning i faktor VIII (%) × 0,5

Mengden som skal administreres og hyppigheten av administrering skal alltid innrettes mot klinisk effektivitet i det enkelte tilfellet.

I følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke synke under det oppgitte plasmaaktivitetsnivået (i % av det normale eller IE/dl) i den tilsvarende perioden.

Tabell 1 nedenfor kan brukes som retningslinje for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi:

Tabell 1: Retningslinje for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi

Grad av blødning / type kirurgisk prosedyre	**Nødvendig faktor VIII-nivå (%) eller (IE/dl)**	**Hyppighet av doser (timer) / varighet av behandling (dager)**
Blødning		
Tidlig hemartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20 – 40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24. time. Minst 1 dag til blødningsepisoden, indikert ved smerte, er over eller tilheling er oppnådd.
Mer omfattende hemartrose, muskelblødning eller hematom	30 – 60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24. time i 3–4 dager eller mer til smerte og akutt uførhet er borte.
Livstruende blødninger.	60 – 100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24. time til trusselen er borte.
Kirurgi		
Mindre Inkludert tanntrekking.	30 – 60	Hver 24. time minst 1 dag, til tilheling er oppnådd.
Større	80 – 100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24. time til adekvat sårtilheling, fortsett deretter behandling i minst ytterligere 7 dager for å opprettholde en faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Profylakse

For langsiktig profylakse er anbefalt dose 40 til 50 IE ADYNOVI per kg kroppsvekt to ganger i uken med intervaller på 3–4 dager. Justering av doser og administrasjonsintervaller kan vurderes basert på oppnådde FVIII-nivåer og individuell blødningstendens (se pkt. 5.1, 5.2).

Pediatrisk populasjon

Dosering ved behandling etter behov hos pediatriske pasienter (fra 12 til 18 år) er den samme som hos voksne pasienter. Profylaktisk behandling for pasienter fra 12 til <18 år er den samme som hos voksne pasienter. Tilgjengelige data for pasienter under 12 år er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2. Justering av doser og administrasjonsintervaller kan vurderes basert på oppnådde FVIII-nivåer og individuell blødningstendens (se pkt. 5.1, 5.2).

Administrasjonsmåte

ADYNOVI er til intravenøs bruk.
Administrasjonshastigheten bør sikre pasientens komfort, opptil maksimalt 10 ml/min.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor modermolekylet oktokog alfa eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kjent allergisk reaksjon på muse- eller hamsterprotein.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner av allergisk type, inkludert anafylaksi, har vært rapportert med ADYNOVI. Legemidlet inneholder spormengder av muse- og hamsterproteiner. Pasienter skal tilrådes å avslutte bruken av legemiddelet umiddelbart og kontakte lege dersom det oppstår symptomer på overfølsomhet. Pasienter må informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner som elveblest, generell urtikaria, tetthet i brystet, pipende pust, hypotensjon og anafylaksi.

Dersom sjokk skulle forekomme, skal medisinsk standardbehandling av sjokk følges.

Inhibitorer

Dannelsen av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG immunglobuliner rettet mot faktor VIIIs prokoagulerende aktivitet, som er kvantifisert i Bethesda enheter (BE) per ml plasma ved bruk av den modifiserte analysen. Risikoen for å utvikle inhibitorer er korrelert til alvorligheten av sykdommen samt eksponeringen for faktor VIII. Denne risikoen er høyest innen de første 50 eksponeringsdagene, men fortsetter hele livet selv om risikoen er mindre vanlig.

Den kliniske relevansen av inhibitorutvikling avhenger av inhibitorens titer. Inhibitorer med lavt titer utgjør en mindre risiko for utilstrekkelig klinisk respons enn inhibitorer med høy titer.

Generelt bør alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII-legemidler, overvåkes nøye for utviklingen av inhibitorer ved hjelp av hensiktsmessige kliniske observasjoner og laboratorietester. Hvis den forventede faktor VIII aktiviteten i plasma ikke oppnås, eller dersom blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dose, skal det testes for tilstedeværelse av faktor VIII inhibitor. Hos pasienter med høye inhibitornivåer er det mulig at behandling med faktor VIII ikke har effekt, og andre terapeutiske muligheter må vurderes. Behandlingen av slike pasienter skal ledes av leger med erfaring i behandling av hemofili og faktor VIII- inhibitorer.

Induksjon av immuntoleranse (ITI)

Det foreligger ingen kliniske data for bruk av ADYNOVI i ITI.

Kardiovaskulære hendelser

Hos pasienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitusjonsterapi med faktor VIII øke den kardiovaskulære risikoen.

Kateterrelaterte komplikasjoner ved behandling

Hvis en enhet for sentralvenøs tilgang er påkrevd, bør risikoen for komplikasjoner relatert til sentralvenøs tilgang, inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet, vurderes.

Vurderinger relatert til hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder inntil 12,42 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 0,62 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.. Avhengig av kroppsvekt

og dosering kan pasienten motta flere enn et hetteglass. Dette skal tas med i vurderingen av pasiententer med saltredusert kosthold.

Det anbefales sterkt at produktets navn og batchnummer registreres hver gang ADYNOVI administreres til en pasient slik at det opprettes en kobling mellom pasienten og legemidlets batchnummer.

Pediatrisk populasjon

De oppgitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder både voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjoner mellom legemidler med human koagulasjonsfaktor VIII (rDNA) og andre legemidler er blitt rapportert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Dyrestudier er ikke blitt utført med faktor VIII. Basert på den sjeldne forekomsten av hemofili A hos kvinner er erfaring når det gjelder bruk av faktor VIII under graviditet og amming, ikke tilgjengelig. Faktor VIII må derfor kun brukes under graviditet og amming hvis det er klart indisert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

ADYNOVI har ingen eller minimal påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Det er observert sjeldne tilfeller av overfølsomhet eller allergiske reaksjoner (som kan omfatte angioødem, svie og stikking på injeksjonsstedet, frysninger, flushing, generell urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, uro, takykardi, tetthet i brystet, kribling, brekninger, pipende pust), og disse kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk).
Utvikling av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) kan forekomme hos pasienter med hemofili A som behandles med faktor VIII, inkludert med ADYNOVI. Hvis slike inhibitorer dannes, vil tilstanden vises som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili (se pkt. 5.1).

Bivirkningstabell

Sikkerheten til ADYNOVI ble evaluert hos 365 tidligere behandlede pasienter med alvorlig hemofili A (faktor VIII under 1 % av normalen), som fikk minst én dose ADYNOVI i 6 fullførte, prospektive, åpne kliniske multisenter-utprøvninger og 1 pågående klinisk utprøvning.

Tabellen nedenfor er satt opp i henhold til MedDRA-organklassesystemet (organklassesystem og foretrukket term-nivå).

Frekvenser er blitt evaluert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetsgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger rapportert for ADYNOVI

MedDRA standard organklassesystem	**Bivirkninger**	**Hyppighet per pasient**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Faktor VIII-hemming	Mindre vanlige (PTPs)*
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Mindre vanlige
	Anafylaktisk reaksjon**	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
	Svimmelhet	Vanlige
Øyesykdommer	Okular hyperemi	Mindre vanlige
Karsykdommer	Flushing	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Vanlige
	Kvalme	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Vanlige
	Pruritisk utslett	Mindre vanlige
	Urticaria	Vanlige
Undersøkelser	Økt antall eosinofile granulocytter	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelatert reaksjon	Mindre vanlige

* Frekvensen er basert på studier med alle FVIII-legemidler som inkluderte pasienter med alvorlig hemofili A. PTPs = tidligere behandlede pasienter (previously treated patients).
Angitt frekvens er beregnet basert på alle bivirkninger, både relaterte og ikke-relaterte.
** Bivirkning identifisert under overvåking etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet

Den observerte hendelsen med overfølsomhet var et lett, forbigående, ikke-alvorlig utslett hos en 2 år gammel pasient, som tidligere hadde fått utslett under behandling med ADYNOVI.

Pediatrisk populasjon

Hyppighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventes å være de samme som hos voksne. Sikkerheten til ADYNOVI ble evaluert hos 38 pasienter < 6 år og 34 pasienter 6 til < 12 år som hadde akkumulert henholdsvis 2880 ekponeringsdager (EDs) og 2975 eksponeringsdager EDs totalt. Gjennomsnittsalderen (SD) var henholdsvis 3,3 (1,55) og 8,1 (1,92) år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V

4.9 Overdosering

Ingen symptomer på overdose med rekombinant koagulasjonsfaktor VIII er rapportert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihemoragika, koagulasjonsfaktor VIII, ATC-kode: B02B D02.

Faktor VIII/von Willebrand-faktorkomplekset består av to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med ulike fysiologiske funksjoner. Ved infusjon hos en pasient med hemofili binder faktor VIII seg til von Willebrand-faktor (vWF) i pasientens sirkulasjon. Aktivert faktor VIII fungerer som en kofaktor for aktivert faktor IX, og akselererer omdanning av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner deretter fibrinogen til fibrin, og et koagel kan dannes. Hemofili A er en X-kjønnsrelatert arvelig defekt i blodkoagulasjonen som skyldes reduserte nivåer av faktor VIII:C, og som fører til større blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge av ulykke eller kirurgisk traume. Ved erstatningsterapi øker faktor VIII-nivåene i plasma, og dermed muliggjøres en midlertidig korrigering av faktormangelen og korrigering av blødningstendensene.

Rurioktokog alfa pegol, er en pegylert rekombinant human faktor VIIImed forlenget halveringstid. Rurioktokog alfa pegol er et kovalent konjugat av oktokog alfa, som består av 2 332 aminosyrer med polyetylenglykol (PEG)-reagens (MW 20 kDa). Den terapeutiske aktiviteten til rurioktokog alfa pegol er avledet av oktokog alfa, som fremstilles med rekombinant DNA-teknologi i ovariecellelinje fra kinesisk hamster. Oktokog alfa blir deretter kovalent konjugert med PEG-reagensen. PEG-delen konjugeres til oktokog alfa for å øke halveringstiden i plasma.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerheten, effekten og farmakokinetikken til ADYNOVI ble evaluert i en åpen, pivotal, prospektiv klinisk multisenterstudie, som sammenlignet effekten av et profylaktisk behandlingsregime to ganger i uken med behandling ved behov og bestemte hemostatisk effekt i behandling av blødningsepisoder. Totalt 137 tidligere behandlede mannlige pasienter (i alderen 12 til 65 år) med alvorlig hemofili A fikk minst én infusjon med ADYNOVI. Tjuefem av de 137 pasientene var ungdommer (12 til under 18 år).

Immunogenisitet

Ingen av pasientene som deltok i én eller flere av 6 fullførte kliniske studier med tidligere behandlede pasienter (PTP), utviklet vedvarende nøytraliserende (inhiberende) antistoffer mot FVIII på ≥0,6 BE/ml (basert på en modifisering av Nijmegen-variasjonen av Bethesda-analysen). Èn pasient utviklet forbigående FVIII-inhibitor med den laveste grensen for positivitet (0,6 BE) under personlig profylakse med et mål om et FVIII-nivå på 8–12 %.

I en pågående studie som inkluderte tidligere ubehandlede pasienter <6 år med alvorlig hemofili A, ble det mottatt foreløpige rapporter om 9 tilfeller av utvikling av FVIII-inhibitor i forbindelse med ADYNOVI-behandling.

Profylaktisk behandling

Pasientene fikk enten profylaktisk behandling (n = 120) med ADYNOVI med en dose på 40–50 IE per kg to ganger i uken, eller behandling med ADYNOVI ved behov (n = 17) med en dose på 10–60 IE per kg i en periode på 6 måneder. Median doseintervall var 3,6 dager, og gjennomsnittsdosen (SD) var 48,7 (4,4) IE/kg. Etthundre og atten av 120 (98 %) pasienter som fikk profylaktisk behandling, beholdt anbefalt startregime uten dosejustering, og 2 pasienter økte dosen til 60 IE/kg under profylakse på grunn av blødning i de utsatte leddene.

I per protokoll-populasjonen, altså dosert i henhold til de protokollspesifikke dosekravene, ble totalt 101 pasienter behandlet to ganger i uken i profylaksearmen, og 17 pasienter ble behandlet episodisk i behovsarmen. Median årlig blødningsfrekvens (ABR) i behovsarmen var 41,5

sammenlignet med 1,9 i profylaksearmen med behandling to ganger i uken. Median ABR for ledd (Q1; Q3) i behovsarmen var 38,1 (24,5; 44,6) sammenlignet med 0,0 (0,0; 2,0) på profylakse, og median spontan ABR var 21,6 (11,2; 33,2) i behovsarmen sammenlignet med 0,0 (0,0; 2,2) på profylakse. Resultatene for fullanalysepopulasjonen tilsvarte resultatene for per protokoll-populasjonen. Merk at ABR ikke kan sammenlignes mellom ulike faktorkonsentrater og mellom ulike kliniske utprøvninger.

Førti av 101 pasienter (40 %) opplevde ingen blødningsepisoder, 58 av 101 pasienter (57 %) opplevde ingen leddblødningsepisoder, og 58 av 101 pasienter (57 %) opplevde ingen spontane blødningsepisoder i profylaksearmen. Alle pasientene i behovsarmen opplevde en blødningsepisode, inkludert en leddblødnings- eller spontan blødningsepisode.

Behandling av blødningsepisoder

Totalt 518 blødningsepisoder ble behandlet med ADYNOVI i per protokoll-populasjonen. Av disse inntraff 361 blødningsepisoder (n = 17 pasienter) i behovsarmen, og 157 (n = 61 pasienter) i profylaksearmen. Mediandosen per infusjon for behandling av alle blødningsepisoder i per protokoll-populasjonen var 32,0 (interkvartilområde (IQR): 21,5) IE per kg. Totalt ble 95,9 % av blødningsepisodene kontrollert med 1 til 2 infusjoner, og 85,5 % ble kontrollert med bare 1 infusjon. Av de 518 blødningsepisodene ble 96,1 % vurdert til å ha utmerket (full smertelindring og opphør av objektive tegn på blødning etter en enkelt infusjon) eller god (klar smertelindring og/eller forbedring i tegn på blødning etter en enkelt infusjon) respons på behandling med ADYNOVI.

Pediatrisk populasjon < 12 år

Totalt 66 tidligere behandlede pasienter med alvorlig hemofili A ble dosert (32 pasienter i alderen < 6 år og 34 pasienter i alderen 6 til < 12 år) i den pediatriske studien. Det profylaktiske regimet var 40 til 60 IE/kg ADYNOVI to ganger i uken. Gjennomsnittsdosen (SD) var 54,3 (6,3) IE/kg, og median ukentlig infusjonshyppighet var 1,87. Median total ABR var 2,0 (IQR: 3,9) for de 65 pasientene i per protokoll-populasjonen, og median ABR for spontane blødningsepisoder og leddblødningsepisoder var begge 0 (IQR: 1,9). Av 65 pasienter var det 24 (37 %) som ikke opplevde en blødningsepisode, 47 av 65 pasienter (72 %) opplevde ingen leddblødningsepisode og 43 av 65 pasienter (66 %) opplevde ingen spontane blødningsepisoder på profylakse.

Av de 70 blødningsepisodene som ble observert under den pediatriske studien, ble 82,9 % kontrollert med 1 infusjon, og 91,4 % ble kontrollert med 1 eller 2 infusjoner. Kontroll av blødning ble vurdert til å være utmerket (full smertelindring og opphør av objektive tegn på blødning etter en enkelt infusjon) eller god (klar smertelindring og/eller forbedring i tegn på blødning etter en enkelt infusjon) i 63 av 70 (90,0 %) blødningsepisoder.

Perioperativ behandling (kirurgisk profylakse)

Totalt 21 større kirurgiske prosedyrer og 5 mindre kirurgiske inngrep ble utført og vurdert hos 21 unike pasienter i kirurgistudien. For større kirurgiske inngrep varierte den preoperative bolusdosen fra 36 IE/kg til 109 IE/kg (median: 63 IE/kg); og postoperativ totaldose varierte fra 186 IE/kg til 1 320 IE/kg (median: 490 IE/kg). Median totaldose for større kirurgiske inngrep var 553 IE/kg (område: 248–1 394 IE/kg), og median totaldose for mindre inngrep var 106 IE/kg (område: 76–132 IE/kg).

Perioperativ hemostatisk effekt ble vurdert til å være utmerket (blodtap mindre enn eller likt som forventet for samme type prosedyre utført på en ikke-hemofil pasient, og nødvendige blodkomponenter for transfusjoner mindre enn eller likt som forventet i en ikke-hemofil populasjon) for alle de 26 (21 større, 5 mindre) prosedyrene. Mediant (IQR) observert intraoperativt blodtap (n = 14) var 10,0 (20,0) ml sammenlignet med beregnet gjennomsnittlig blodtap (n = 14) på 150,0 (140,0) ml for større ortopediske inngrep.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ADYNOVI i én eller flere undergrupper av den pediatriske

populasjonen ved behandling av medfødt faktor VIII-mangel. Se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk.

Langsiktig profylaksebehandling hos pediatriske og voksne pasienter

Langsiktig sikkerhet og effekt av ADYNOVI ved forebyggende behandling og behandling av blødningsepisoder ble vurdert hos 216 pediatriske og voksne tidligere behandlede pasienter med alvorlig hemofili A som enten hadde deltatt tidligere i andre ADYNOVI-studier eller var naive for ADYNOVI. I den behandlede populasjonen hadde pasientene et fast doseregime der de fikk 40 til 50 IE/kg i alderen ≥12 år eller 40 til 60 IE/kg i alderen <12 år. Dosen ble justert opp til 80 IE/kg to ganger i uken ved behov for å opprettholde FVIII-bunnkonsentrasjoner på >1 %. Pasienter som valgte et individuelt profylaktisk regime (farmakokinetisk tilpasset), fikk doser opptil 80 IE/kg per infusjon med mål om FVIII-bunnkonsentrasjoner på ≥3 % minst to ganger i uken. ABR per profylaktiske regime, blødningssted og etiologi er fremstilt i tabell 3.

Tabell 3: Årlig blødningsfrekvens (ABR) etter profylaktisk regime (ITT-populasjon)

Blødningsstedsetiologi	To ganger i uken (N=186)	Hver femte dag (N=56)	Hver sjuende dag (N=15)	PK-tilpasset[a] (N=25)
	Gjennomsnitt [punktestimat – 95 % konfidensintervall]			
Total	2,2 [1,85–2,69]	2,1 [1,54–2,86]	2,7 [1,44–5,20]	2,6 [1,70–4,08]
Ledd	1,2 [0,96–1,58]	1,1 [0,81–1,55]	2,0 [0,90–4,62]	1,4 [0,91–2,17]
Spontan	1,2 [0,92–1,56]	1,3 [0,87–2,01]	1,8 [0,78–4,06]	1,0 [0,54–1,71]

Punktestimater og 95 % konfidensintervaller innhentet fra en generalisert lineær modell med en negativ binomiell distribusjon med logaritmisk lenkefunksjon.
Pasienter som fikk doser under flere regimer, er inkludert i sammendragene for flere regimer.
Inkluderer alle personer i studien(voksne og pediatriske pasienter < 18 år) behandlet 2 ganger dagligog med PK tilpasseet doseing. Ingen psersoner under12 år ble inkludert i Hver fente & sjuende dags doseringITT=Behandlingsintensjon (intent to treat) N = antall pasienter inkludert i analysen
[a] Mål om FVIII-aktivitet med bunnkonsentrasjon på ≥3 % av det normale

Merknad; ABR er ikke sammenlignbar mellom ulike faktorkonsentrater og mellom ulike kliniske utprøvninger.

Langsiktig hemostatisk effekt ble vurdert for 910 blødningsepisoder behandlet med ADYNOVI og ble vurdert som utmerket eller god for 88,5 % av blødningsepisodene. På tvers av alderskategorier og for både doseregimer med fast dose og PK-tilpasset, ble >85 % av blødningsbehandlingene vurdert som utmerket eller god. Flesteparten av blødningsepisodene ble behandlet med én (74,0 %) eller to (15,4 %) infusjoner.

Personlig klinisk profylaksestudie (PROPEL) hos ungdom og voksne pasienter

Sikkerheten og effekten av ADYNOVI ble vurdert i en prospektiv, randomisert åpen multisenterstudie på 121 (115 randomiserte) ungdommer (12–18 år) og voksne PTP-er med alvorlig hemofili A i en behandlingsperiode på 12 måneder. Studien sammenlignet 2 PK-veiledede profylaktiske doseregimer for ADYNOVI med mål om faktor VIII-bunnkonsentrasjoner på 1–3 % ved dosering to ganger i uken (N=57) eller 8–12 % med doser annenhver dag (N=58) ved å vurdere andel pasienter som oppnådde en total ABR på 0 i den andre 6-månedersperioden av studien.

Gjennomsnittlige profylaktiske doser administrert i gruppen med bunnkonsentrasjon på henholdsvis 1–3 % og 8–12 % var 3 866,1 IE/kg per år [gjennomsnittlige (SD) infusjoner/uke = 2,3 (0,58)] og 7 532,8 IE/kg per år [(gjennomsnittlige (SD) infusjoner/uke = 3,6 (1,18)]. Etter dosejustering under den første 6-månedersperioden med profylakse, varierte median bunnkonsentrasjon i den andre 6-månedersperioden (basert på koaguleringsanalysen i ett trinn og beregnet til slutten av det planlagte infusjonsintervallet) fra 2,10 IE/dl til 3,00 IE/dl i gruppen med bunnkonsentrasjon på 1–3 % og fra 10,70 IE/dl til 11,70 IE/dl i gruppen med bunnkonsentrasjon på 8–12 %, noe som viste at doseringen i de 2 profylakseregimene var generelt tilstrekkelige for å oppnå og opprettholde ønskede FVIII-bunnkonsentrasjoner.

Det primære endepunktet for studien, andel pasienter som hadde en total ABR på 0 i andre 6-månedersperiode ble ikke nådd i ITT pasientpopulasjonen (p=0,0545), men ble nådd i per-protokollpopulasjonen (p=0,0154). Andelene av randomiserte pasienter som hadde totale ABR-er, spontane ABR-er og spontan årlig blødningsfrekvens for ledd (AJBR) på 0 i den andre 6-månedersperioden av studien, er angitt i tabell 4.

Tabell 4: Årlig blødningsfrekvens (ABR) på 0 for den andre 6-månederperioden av studien

	Andel pasienter uten blødninger i 6 måneder [punktestimat – 95 % konfidensintervall]	
	ITT-populasjon	
	1–3 % bunnkonsentrasjon (N=57)	**8–12 % bunnkonsentrasjon (N=58)**
Total ABR på 0	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
Spontan ABR på 0	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
Spontan AJBR på 0	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]
ABR = årlig blødningsfrekvens. AJBR = årlig blødningsfrekvens i ledd. ***Årlig blødningsfrekvens bestemmes ved å dele antall blødninger på observasjonsperioden i år.***		
	Andel pasienter uten blødninger i 6 måneder [punktestimat – 95 % konfidensintervall]	
	Per protokoll-populasjon	
	1–3 % bunnkonsentrasjon (N=52)	**8–12 % bunnkonsentrasjon (N=43)**
Total ABR på 0	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
Spontan ABR på 0	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
Spontan AJBR på 0	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]
ABR = årlig blødningsfrekvens. AJBR = årlig blødningsfrekvens i ledd. ***Per protokoll-populasjon = alle pasienter som fullførte den andre 6-månedersperioden med profylaktiske behandling og som ikke hadde store avvik fra protokollen som berørte studieresultatene.*** ***Årlig blødningsfrekvens bestemmes ved å dele antall blødninger på observasjonsperioden i år.***		

Merknad; ABR er ikke sammenlignbar mellom ulike faktorkonsentrater og mellom ulike kliniske utprøvninger.

Totale ABR-er, spontane ABR-er og spontane AJBR-er under den andre 6-månedersperioden er angitt i tabell 5.

Tabell 5: Årlig blødningsfrekvens (ABR) for den andre 6-månedersperioden for studien

	(ITT-populasjon)			
	1–3 % bunnkonsentrasjon (N=57)		**8–12 % bunnkonsentrasjon (N=53)**	
	Median	Gjennomsnitt (SD)	Median	Gjennomsnitt (SD)
Total ABR	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
Spontan ABR	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
Spontan AJBR	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
ABR = årlig blødningsfrekvens. AJBR = årlig blødningsfrekvens i ledd. ***Årlig blødningsfrekvens bestemmes ved å dele antall blødninger på observasjonsperioden i år.***				
	Per protokoll-populasjon			
	1–3 % bunnkonsentrasjon (N=52)		**8–12 % bunnkonsentrasjon (N=43)**	
	Median	Gjennomsnitt (SD)	Median	Gjennomsnitt (SD)
Total ABR	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
Spontan ABR	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
Spontan AJBR	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
ABR = årlig blødningsfrekvens. AJBR = Årlig blødningsfrekvens i ledd. *Per protokoll-populasjon = alle pasienter som har fullført den andre 6-månedersperioden med profylaktisk behandling og hadde ingen store avvik fra protokollen som berørte studieresultatene.* *Arlig blødningsfrekvens bestemmes ved å dele antall blødninger på observasjonsperioden i år.*				

Totalt 242 blødningsepisoder hos 66 pasienter ble behandlet med ADYNOVI; 155 blødninger hos 40 pasienter i gruppen med bunnkonsentrasjon på 1–3 % og 87 blødninger hos 26 pasienter i gruppen

med bunnkonsentrasjon på 8–12 %. De fleste blødningene (86,0 %, 208/242) ble behandlet med 1 eller 2 infusjoner, og blødningsbehandlingen ble vurdert som utmerket eller god for 84,7 % (205/242) av blødningene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken (PK) til ADYNOVI ble evaluert i en overkryssningsstudie med oktokog alfa hos 26 pasienter (18 voksne og 8 ungdommer) og hos 22 pasienter (16 voksne og 6 ungdommer) etter 6 måneders behandling med ADYNOVI. Faktor VIII-aktivitet i plasma ble målt ved hjelp av ett-trinns koaguleringsanalyse og kromogen analyse.

ADYNOVI har en forlenget halveringstid på 1,4 til 1,5 ganger sammenlignet med rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII (oktokog alfa) i ungdomspopulasjonen og den voksne populasjonen, som bestemt ved henholdsvis ett-trinns koaguleringsanalyse og kromogen analyse. Det ble også observert en økning i AUC og en reduksjon i clearance sammenlignet med modermolekylet oktokog alfa. Inkrementell recovery var sammenlignbar med begge legemidlene. Endringen i PK-parametere var lik i både den voksne populasjonen og ungdomspopulasjonen, og mellom ett-trinns koaguleringsanalyse og kromogen substratanalyse.

Pediatrisk farmakokinetikk

Farmakokinetiske parametere beregnet fra 39 pasienter under 18 år ("intent-to-treat"-analyse) er tilgjengelig for 14 barn (2 til under 6 år), 17 eldre barn (6 til under 12 år) og 8 ungdommer (12 til < 18 år). Forlengelsen av halveringstiden i den pediatriske populasjonen var 1,3 til 1,5 ganger ved bruk av både ett-trinns koaguleringsanalyse og kromogen analyse. Gjennomsnittlig clearance (basert på kroppsvekt) av ADYNOVI var høyere og gjennomsnittlig halveringstid var lavere hos barn under 12 år enn hos voksne.

En høyere dose kan være nødvendig hos barn under 12 år, se pkt. 4.2.

Tabell 6: Farmakokinetiske parametere ved bruk av kromogen analyse (Aritmetisk gjennomsnitt ± SD)

PK-parametere	**ADYNOVI Voksne (18 år og eldre) N = 18 Dose: 45 ± 5 IE/kg**	**ADYNOVI Ungdom (12–<18 år) N = 8 Dose: 45 ± 5 IE/kg**	**ADYNOVI Pediatriske pasienter (6–<12 år) N = 17 Dose: 50 ± 10 IE/kg**	**ADYNOVI Pediatriske pasienter (< 6 år) N = 14 Dose: 50 ± 10 IE/kg**
Design	Individuell PK med full prøvetaking[a]		Populasjons-PK med spredt prøvetaking[b]	
Terminal halveringstid [t]	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
MRT [t]	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
CL [ml/(kg·t)][d]	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Inkrementell bedring [(IE/dl)/(IE/kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	na[c] (2,19 ± 0,40)	na[c] (1,90 ± 0,27)
$AUC_{0\text{-}Inf}$ [IE·t/dl]	2 589 ± 848	1 900 ± 841	2 259 ± 514	2 190 ± 1 593
Vss [dl/kg]	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
Cmax [IE/dl]	145 ± 29	117 ± 28	na[c] (130 ± 24)	na[c] (117 ± 16)

Forkortelser: C_{max}: maksimal observert aktivitet; AUC: areal under kurven; MRT: gjennomsnittlig residenstid; CL: clearance; V_{ss}: kroppsvektjustert distribusjonsvolum ved likevekt,

[a] Individuell PK med 12 prøvetakinger etter infusjon.

[b] Populasjons-PK-modell med 3 prøvetakinger etter infusjon basert på randomisert plan.

[c] NA, ikke relevant, da inkrementell bedring og C_{max} hos barn ble bestemt etter individuell PK. Resultater for inkrementell bedring og C_{max} bestemt med individuell PK i parentes.

[d] Clearance-verdien på 12,18 ml/(kg·t) for pasient 122001 i aldersgruppen 12 til < 18 år er ikke tatt med i analysen av clearance.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetsstudien med gjentatt dosering hos javaaper, hadde to av dyrene i mellomdosegruppen (350 IE/kg) vakuolisering i nyrene. Vakuoliseringen var ikke forsvunnet etter to uker. Det er ikke kjent hvorvidt vakuoliseringen i nyrene, som ble observert i den prekliniske studien, er relevant for mennesker.

Prekliniske data er begrenset til én måneds eksponering, og det ble ikke utført studier med ADYNOVI hos unge dyr. Det var således ikke mulig å konkludere om den potensielle risikoen for PEG-opphopning i ulike vev/organer, noe som er relevant for kronisk bruk av ADYNOVI i den pediatriske populasjonen. Det er ikke utført studier på gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet med ADYNOVI.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver

Mannitol (E421)
Trehalosedihydrat
Histidin
Glutation
Natriumklorid
Kalsiumkloriddihydrat (E509)
Tris(hydroksymetyl)aminometan
Polysorbat 80 (E433)

Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år.

Før åpning kan legemidlet oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i en periode på opptil 3 måneder. Utløpet av 3-månedersperioden med oppbevaring i romtemperatur bør registreres på legemiddelkartongen. Denne datoen skal aldri overskride den som opprinnelig er angitt på den ytre kartongen. Ved slutten av denne perioden skal legemidlet ikke settes tilbake i kjøleskap, men brukes eller kastes.

Etter rekonstituering

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er påvist i 3 timer ved en temperatur som ikke overstiger 30 °C. Av mikrobiologiske hensyn skal legemidlet brukes umiddelbart, med mindre rekonstitueringsmetoden

utelukker risiko for mikrobiell kontaminasjon. Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil brukeren være ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før bruk. Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.

ADYNOVI med BAXJECT II Hi-Flow-enhet: Hetteglasset skal oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

ADYNOVI i BAXJECT III-system: Den forseglede blisterpakningen skal oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I-hetteglass, lukket med klorbutylgummipropp, som inneholder 250 IE, 500 IE eller 1 000 IE pulver.

Type I-hetteglass, lukket med klorbutyl- eller bromobutylgummipropp, som inneholder 2 ml vann til injeksjonsvæsker.

Legemidlet leveres i én av følgende konfigurasjoner:

- ADYNOVI med BAXJECT II Hi-Flow-enhet: Hver pakning inneholder et hetteglass med pulver, et hetteglass med oppløsningsvæske og en enhet til rekonstituering (BAXJECT II Hi - Flow).
- ADYNOVI i BAXJECT III-system: Hver pakning inneholder et bruksklart BAXJECT III-system i en forseglet blisterpakning, hvor hetteglasset med pulver og hetteglasset med oppløsningsvæske er ferdigmontert for rekonstituering).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Det rekonstituerte legemidlet skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering. Oppløsningen skal være klar eller svakt opaliserende. Ikke bruk oppløsninger som er grumsete eller har bunnfall.
Etter rekonstituering har oppløsningen en pH på 6,7 til 7,3. Osmolaliteten er ≥ 380 m osmol/kg.

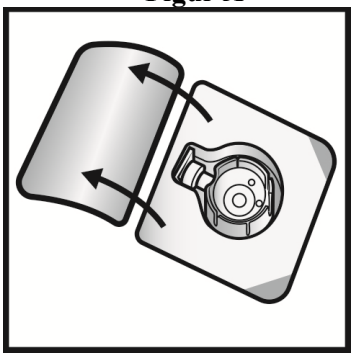
<u>Klargjøring og rekonstituering med BAXJECT II Hi-Flow-enheten:</u>

Til rekonstitusjon skal kun hetteglasset med oppløsningsvæsken og rekonstitusjonsenheten i pakningen brukes.

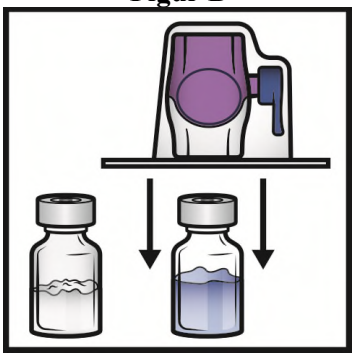
1. Bruk antiseptisk teknikk (rent og lavt bakterienivå) og et flatt arbeidsunderlag ved rekonstitueringen.
2. La hetteglassene med pulver og oppløsningsvæske nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C) før bruk.
3. Fjern plastlokkene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsvæske.
4. Rengjør gummiproppene med desinfeksjonstørk, og la dem tørke før bruk.
5. Åpne pakningen med BAXJECT II Hi-Flow-enheten ved å ta av lokket uten å berøre innsiden (figur A). Ikke ta enheten ut av pakningen.
6. Snu pakningen. Trykk rett ned for å stikke den klare plastspiken helt gjennom proppen på hetteglasset med oppløsningsvæske (figur B).
7. Ta tak i kanten av BAXJECT II Hi-Flow-pakningen, og trekk pakningen av enheten (figur C). Ikke fjern det blå lokket fra BAXJECT II Hi-Flow-enheten. Ikke berør den frittliggende lilla plastspiken.

8. Snu systemet slik at hetteglasset med oppløsningsvæsken er øverst. Stikk raskt den lilla plastspiken helt inn i proppen på hetteglasset med pulver ved å skyve rett ned (figur D). Vakuumet vil trekke oppløsningsvæsken inn i hetteglasset med pulver.
9. Virvle forsiktig til pulveret er helt oppløst. Skal ikke oppbevares i kjøleskap etter rekonstituering.

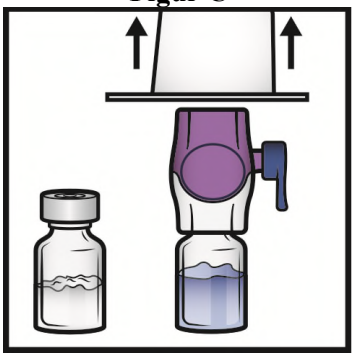
Figur A



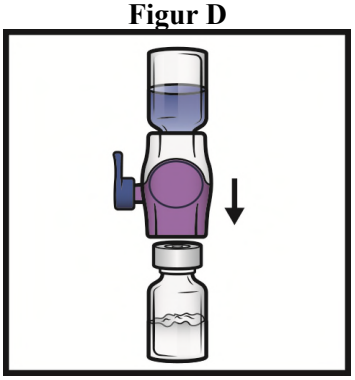
Figur B



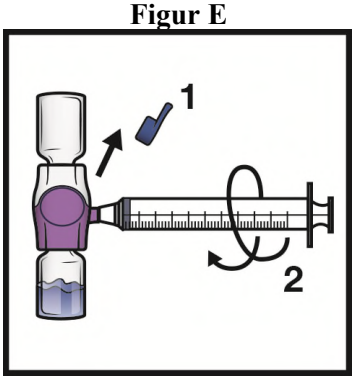
Figur C



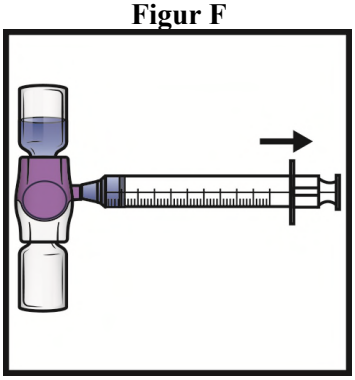
Figur D



Figur E



Figur F



Administrering

- Inspiser den rekonstituerte oppløsningen visuelt for partikler og misfarging før administrering.
  - Den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs.
  - Skal ikke brukes hvis det observeres partikler eller misfarging.
- Administrer så snart som mulig, og ikke lenger enn 3 timer etter rekonstituering.

Trinn for administrering

1. Fjern det blå lokket fra BAXJECT II Hi-Flow-enheten (figur E). **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT II Hi-Flow-enheten. Bruk av en luer-lock-sprøyte er anbefalt.
2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med pulver er nå øverst). Trekk den rekonstituerte oppløsningen inn i sprøyten ved å trekke stempelet langsomt tilbake (figur F).
3. Koble fra sprøyten, sett på en passende nål og injiser intravenøst. Hvis en pasient skal få mer enn ett hetteglass med ADYNOVI, kan innholdet fra flere hetteglass trekkes opp i samme sprøyte.
   Det trengs en separat BAXJECT II Hi-Flow-enhet for å rekonstituere hvert hetteglass med ADYNOVI med oppløsningsvæsken.
4. Administrer over en periode på opptil 5 minutter (maksimal infusjonshastighet 10 ml per minutt).

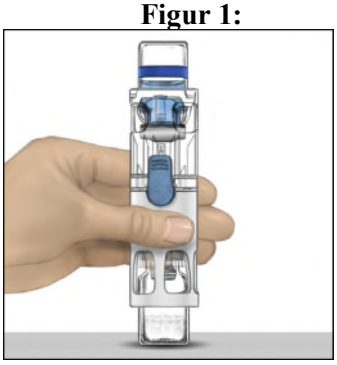
Det anbefales sterkt at legemidlets navn og produksjonsnummer registreres hver gang ADYNOVI administreres. Avtakbare etiketter finnes på hetteglasset med pulver.

Rekonstituering med BAXJECT III-systemet

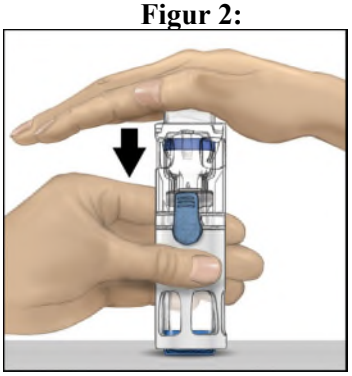
Må ikke brukes hvis lokket ikke er helt forseglet på blisterpakningen

1. Hvis legemidlet fremdeles ligger i kjøleskap, skal du ta den forseglede blisterpakningen (inneholder hetteglass med pulver og hetteglass med oppløsningsvæske ferdigmontert med systemet for rekonstituering) ut av kjøleskapet og la den nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C).
2. Vask hendene dine grundig med såpe og varmt vann.
3. Åpne ADYNOVI-blisterpakningen ved å trekke av lokket. Ta BAXJECT III-systemet ut av blisterpakningen.
4. Sett hetteglasset med pulver på et flatt underlag med hetteglasset med oppløsningsvæske øverst (figur 1). Hetteglasset med oppløsningsvæske har en blå stripe. Ikke fjern det blå lokket før dette står beskrevet i et senere trinn.
5. Hold hetteglasset med pulver i BAXJECT III-systemet med den ene hånden, og trykk hetteglasset med oppløsningsvæske fast ned med den andre hånden inntil systemet er helt sammenpresset og oppløsningsvæsken strømmer inn i hetteglasset med pulver (figur 2). Ikke hell på systemet før overføringen er ferdig.
6. Kontroller at all oppløsningsvæsken er overført. Virvle forsiktig til alt materialet er oppløst (figur 3). Sørg for at pulveret løser seg helt opp, ellers vil ikke hele den rekonstituerte oppløsningen passere gjennom filteret i enheten. Legemidlet løser seg opp raskt (vanligvis på under 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og uten partikler.

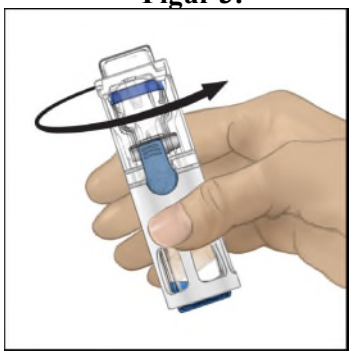
Figur 1:



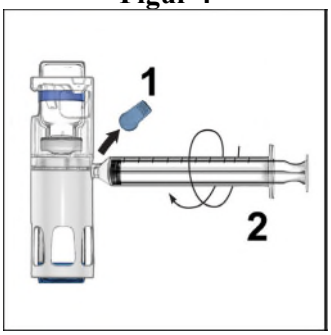
Figur 2:



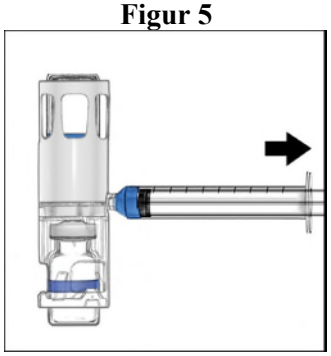
Figur 3:



Figur 4



Figur 5



Administrering

- Inspiser den rekonstituerte oppløsningen visuelt for partikler og misfarging før administrering.
  - Den rekonstituerte oppløsningen er klar og fargeløs.
  - Skal ikke brukes hvis det observeres partikler eller misfarging.
- Administrer så snart som mulig, og ikke lenger enn 3 timer etter rekonstituering.

Trinn for administrering

1. Fjern den blå hetten fra BAXJECT III-enheten (figur 4). **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT III-enheten. Bruk av en luer-lock-sprøyte er anbefalt.
2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med pulver er nå øverst). Trekk den rekonstituerte væsken inn i sprøyten ved å trekke stempelet langsomt tilbake (figur 5).
3. Koble fra sprøyten, sett på en passende nål og injiser intravenøst. Hvis en pasient skal få mer enn ett hetteglass med ADYNOVI, kan innholdet fra flere hetteglass trekkes opp i samme sprøyte.
4. Administrer over en periode på opptil 5 minutter (maksimal infusjonshastighet 10 ml per minutt).

Det anbefales sterkt at legemidlets navn og produksjonsnummer registreres hver gang ADYNOVI administreres. Avtakbare etiketter finnes på blisterpakningen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. januar 2018
Dato for siste fornyelse: 09. november 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	**Forfallsdato**
Sikkerhetsstudie etter markedføring (PASS): For å undersøke de potensielle effektene av PEG-opphopning i koroid pleksus i hjernen og andre vev/organer skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultatene av en sikkerhetsstudie etter markedsføring i henhold til en avtalt protokoll.	Q3/Q4 2030

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT II HI-FLOW-ENHET)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 250 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 250 IE rurioktokog alfa pegol, 50 IE/ml etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver, 1 hetteglass med 5 ml oppløsningsvæske, 1 BAXJECT II HI-FLOW-enhet.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl. dato

Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Utløpsdato etter 3 måneders oppbevaring ved romtemperatur:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1247/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ADYNOVI 250

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER (BAXJECT II HI-FLOW-ENHET)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADYNOVI 250 IE / 5 ml pulver til injeksjonsvæske

rurioktokog alfa pegol
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

250 IE

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT II HI-FLOW-ENHET)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 500 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 500 IE rurioktokog alfa pegol, 100 IE/ml etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver, 1 hetteglass med 5 ml oppløsningsvæske, 1 BAXJECT II HI-FLOW-enhet.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl. dato

Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Utløpsdato etter 3 måneders oppbevaring ved romtemperatur:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1247/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ADYNOVI 500

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER (BAXJECT II HI-FLOW-ENHET)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADYNOVI 500 IE / 5 ml pulver til injeksjonsvæske

rurioktokog alfa pegol
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 IE

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT II HI-FLOW-ENHET)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 1 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 1 000 IE rurioktokog alfa pegol, 200 IE/ml etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver, 1 hetteglass med 5 ml oppløsningsvæske, 1 BAXJECT II HI-FLOW-enhet.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl. dato

Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Utløpsdato etter 3 måneders oppbevaring ved romtemperatur:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1247/011

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ADYNOVI 1000

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER (BAXJECT II HI-FLOW-ENHET)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADYNOVI 1 000 IE / 5 ml pulver til injeksjonsvæske

rurioktokog alfa pegol
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 000 IE

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT II HI-FLOW-ENHET)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 2 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 2 000 IE rurioktokog alfa pegol, 400 IE/ml etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver, 1 hetteglass med 5 ml oppløsningsvæske, 1 BAXJECT II HI-FLOW-enhet.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl. dato

Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Utløpsdato etter 3 måneders oppbevaring ved romtemperatur:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1247/013

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ADYNOVI 2000

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER (BAXJECT II HI-FLOW-ENHET)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADYNOVI 2 000 IE / 5 ml pulver til injeksjonsvæske

rurioktokog alfa pegol
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 000 IE

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT II HI FLOW-ENHET)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 3 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 3 000 IE rurioktokog alfa pegol, 600 IE/ml etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver, 1 hetteglass med 5 ml oppløsningsvæske, 1 BAXJECT II HI-FLOW-enhet.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl. dato

Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Utløpsdato etter 3 måneders oppbevaring ved romtemperatur:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1247/015

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ADYNOVI 3000

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER (BAXJECT II HI-FLOW-ENHET)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADYNOVI 3 000 IE / 5 ml pulver til injeksjonsvæske

rurioktokog alfa pegol
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3 000 IE

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED OPPLØSNINGSVÆSKE (BAXJECT II HI-FLOW-ENHET)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske til ADYNOVI
Vann til injeksjonsvæsker
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl. Dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 250 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 250 IE rurioktokog alfa pegol, 50 IE/ml etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass med 5 ml oppløsningsvæske ferdigmontert i BAXJECT III-systemet.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl. dato

Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Utløpsdato etter 3 måneders oppbevaring ved romtemperatur:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1247/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ADYNOVI 250

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKETT PÅ BLISTERPAKNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 250 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.
Skal ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.
Hetteglass med pulver og oppløsningsvæske ferdigmontert i BAXJECT III-systemet.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

ETIKETT PÅ ANORDNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 250

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH

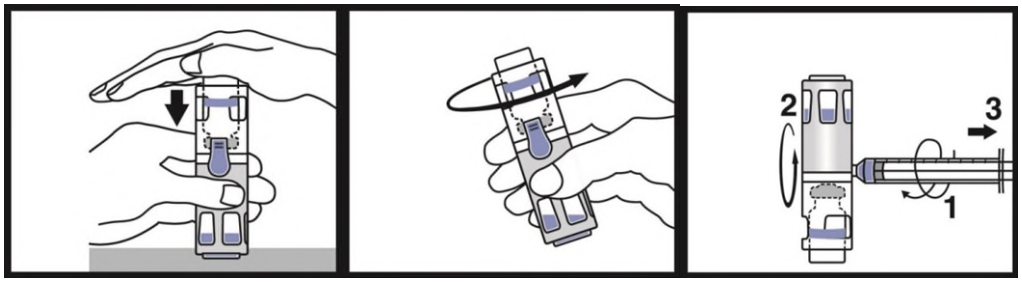
3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET



MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADYNOVI 250

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 500 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 500 IE rurioktokog alfa pegol, 100 IE/ml etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass med 5 ml oppløsningsvæske ferdigmontert i BAXJECT III-systemet.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl. dato

Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Utløpsdato etter 3 måneders oppbevaring ved romtemperatur:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1247/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ADYNOVI 500

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKETT PÅ BLISTERPAKNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 500 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.
Skal ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.
Hetteglass med pulver og oppløsningsvæske ferdigmontert i BAXJECT III-systemet.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

ETIKETT PÅ ANORDNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 500

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH

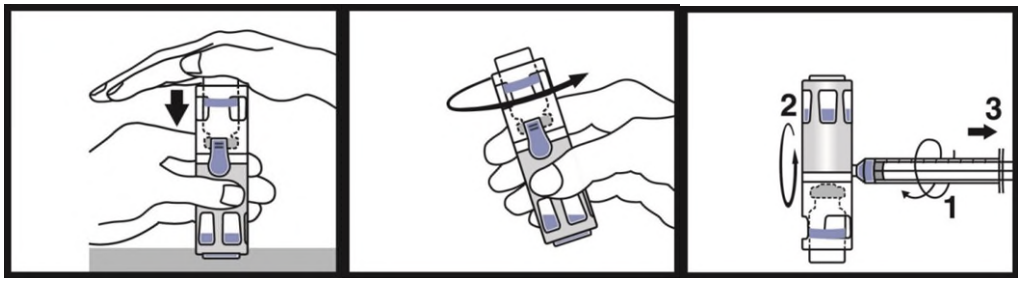
3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET



MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADYNOVI 500

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 1 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 1 000 IE rurioktokog alfa pegol, 200 IE/ml etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass med 5 ml oppløsningsvæske ferdigmontert i BAXJECT III-systemet.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl. dato

Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Utløpsdato etter 3 måneders oppbevaring ved romtemperatur:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1247/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ADYNOVI 1000

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKETT PÅ BLISTERPAKNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 1 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.
Skal ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.
Hetteglass med pulver og oppløsningsvæske ferdigmontert i BAXJECT III-systemet.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

ETIKETT PÅ ANORDNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 1 000

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH

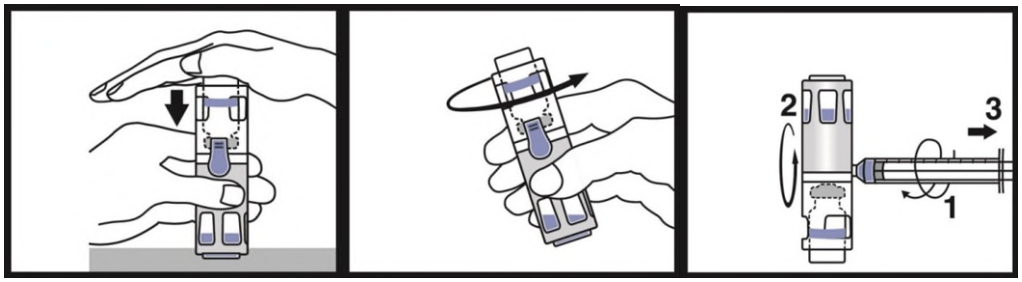
3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET



MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADYNOVI 1 000

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 2 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 2 000 IE rurioktokog alfa pegol, 400 IE/ml etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass med 5 ml oppløsningsvæske ferdigmontert i BAXJECT III-systemet.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl. dato

Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Utløpsdato etter 3 måneders oppbevaring ved romtemperatur:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1247/014

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ADYNOVI 2000

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKETT PÅ BLISTERPAKNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 2 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.
Skal ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.
Hetteglass med pulver og oppløsningsvæske ferdigmontert i BAXJECT III-systemet.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

ETIKETT PÅ ANORDNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 2 000

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH

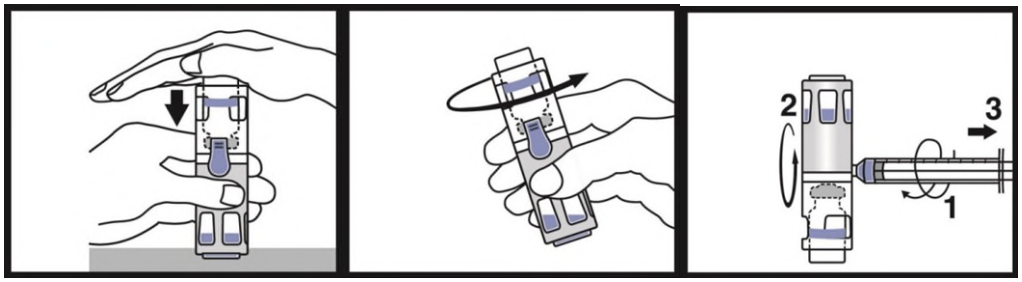
3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET



MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADYNOVI 2 000

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 3 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 3 000 IE rurioktokog alfa pegol, 600 IE/ml etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass med 5 ml oppløsningsvæske ferdigmontert i BAXJECT III-systemet.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl. dato

Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Utløpsdato etter 3 måneders oppbevaring ved romtemperatur:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1247/016

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ADYNOVI 3000

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKETT PÅ BLISTERPAKNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 3 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.
Skal ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.
Hetteglass med pulver og oppløsningsvæske ferdigmontert i BAXJECT III-systemet.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

ETIKETT PÅ ANORDNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 3 000

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH

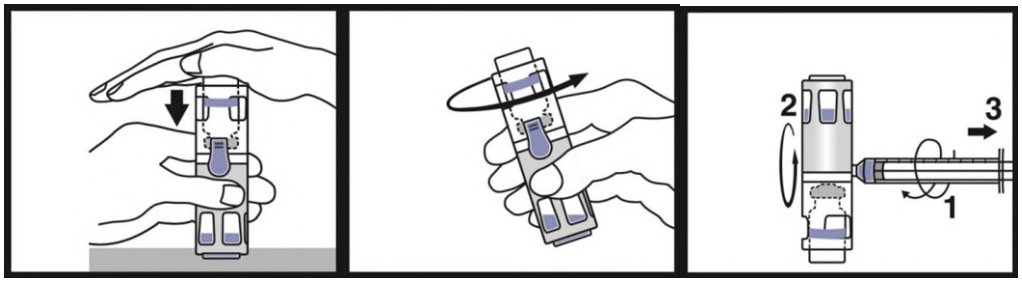
3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET



MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADYNOVI 3 000

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED OPPLØSNINGSVÆSKE (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske for ADYNOVI
Vann til injeksjonsvæsker
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT II HI-FLOW-ENHET)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 250 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 250 IE rurioktokog alfa pegol, 125 IE/ml etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver, 1 hetteglass med 2 ml oppløsningsvæske, 1 BAXJECT II HI-FLOW-enhet.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl. dato

Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Utløpsdato etter 3 måneders oppbevaring ved romtemperatur:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1247/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ADYNOVI 250

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER (BAXJECT II HI-FLOW-ENHET)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADYNOVI 250 IE / 2 ml pulver til injeksjonsvæske

rurioktokog alfa pegol
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

250 IE

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT II HI-FLOW-ENHET)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 500 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 500 IE rurioktokog alfa pegol, 250 IE/ml etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver, 1 hetteglass med 2 ml oppløsningsvæske, 1 BAXJECT II HI-FLOW-enhet.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl. dato

Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Utløpsdato etter 3 måneders oppbevaring ved romtemperatur:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1247/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ADYNOVI 500

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER (BAXJECT II HI-FLOW-ENHET)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADYNOVI 500 IE / 2 ml pulver til injeksjonsvæske

rurioktokog alfa pegol
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 IE

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT II HI-FLOW-ENHET)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 1 000 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 1 000 IE rurioktokog alfa pegol, 500 IE/ml etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver, 1 hetteglass med 2 ml oppløsningsvæske, 1 BAXJECT II HI-FLOW-enhet.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl. dato

Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Utløpsdato etter 3 måneders oppbevaring ved romtemperatur:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1247/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ADYNOVI 1000

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER (BAXJECT II HI-FLOW-ENHET)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADYNOVI 1 000 IE / 2 ml pulver til injeksjonsvæske

rurioktokog alfa pegol
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 000 IE

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED OPPLØSNINGSVÆSKE (BAXJECT II HI-FLOW-ENHET)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske for ADYNOVI
Vann til injeksjoner
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 250 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 250 IE rurioktokog alfa pegol, 125 IE/ml etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass med 2 ml oppløsningsvæske ferdigmontert i BAXJECT III-systemet.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl. dato

Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Utløpsdato etter 3 måneders oppbevaring ved romtemperatur:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1247/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ADYNOVI 250

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKETT PÅ BLISTERPAKNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 250 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.
Skal ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.
Hetteglass med pulver og oppløsningsvæske ferdigmontert i BAXJECT III-systemet.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

ETIKETT PÅ ANORDNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 250

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH

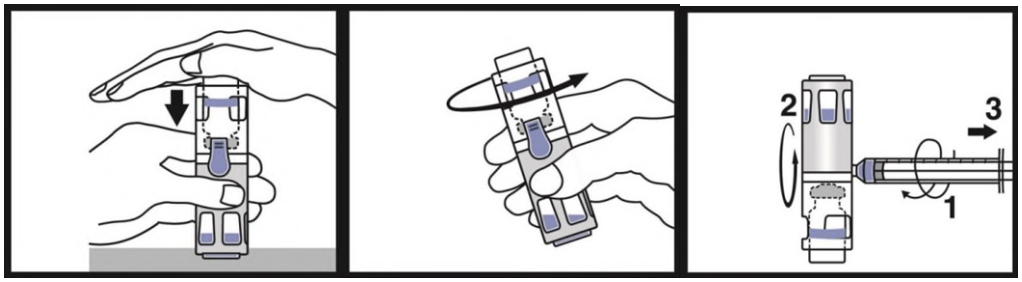
3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET



MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADYNOVI 250

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 500 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 500 IE rurioktokog alfa pegol, 250 IE/ml etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass med 2 ml oppløsningsvæske ferdigmontert i BAXJECT III-systemet.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl. dato

Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Utløpsdato etter 3 måneders oppbevaring ved romtemperatur:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1247/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ADYNOVI 500

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKETT PÅ BLISTERPAKNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 500 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.
Skal ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.
Hetteglass med pulver og oppløsningsvæske ferdigmontert i BAXJECT III-systemet.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

ETIKETT PÅ ANORDNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 500

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH

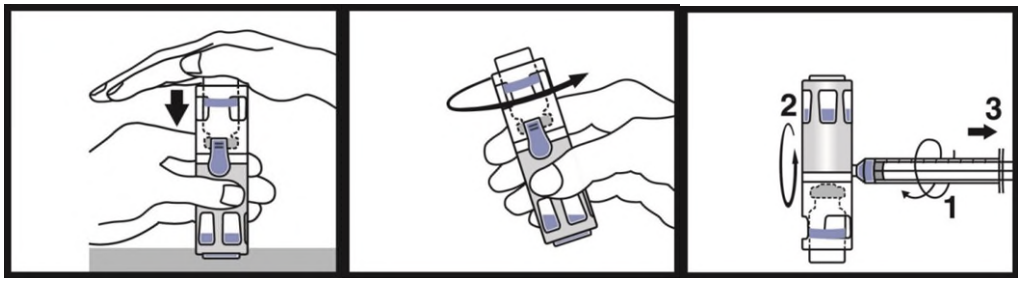
3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET



MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADYNOVI 500

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 1 000 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass: 1 000 IE rurioktokog alfa pegol, 500 IE/ml etter rekonstituering.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass med 2 ml oppløsningsvæske ferdigmontert i BAXJECT III-systemet.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl. dato

Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Utløpsdato etter 3 måneders oppbevaring ved romtemperatur:

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wien
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1247/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ADYNOVI 1000

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ETIKETT PÅ BLISTERPAKNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 1 000 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Intravenøs bruk etter rekonstituering.
Brukes innen 3 timer etter rekonstituering.
Skal ikke brukes hvis pakningen er åpnet eller skadet.
Hetteglass med pulver og oppløsningsvæske ferdigmontert i BAXJECT III-systemet.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

ETIKETT PÅ ANORDNING (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADYNOVI 1 000

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxalta Innovations GmbH

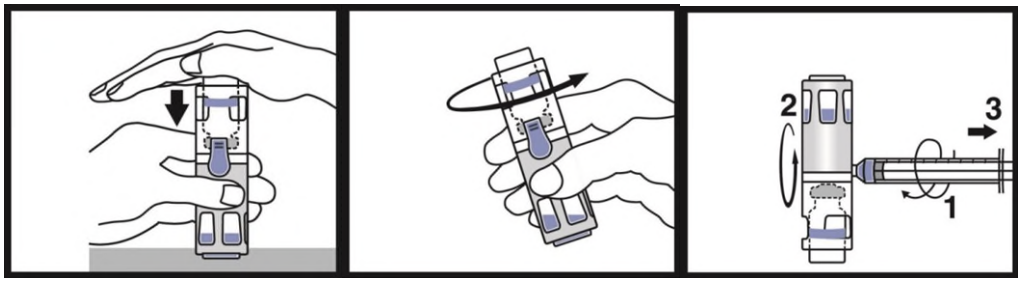
3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET



MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADYNOVI 1 000

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS MED OPPLØSNINGSVÆSKE (BAXJECT III-SYSTEM)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske for ADYNOVI
Vann til injeksjonsvæsker
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl. dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ADYNOVI 250 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADYNOVI 500 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADYNOVI 1 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADYNOVI 2 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADYNOVI 3 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.
Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ADYNOVI er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ADYNOVI
3. Hvordan du bruker ADYNOVI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ADYNOVI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ADYNOVI er og hva det brukes mot

ADYNOVI inneholder virkestoffet rurioktokog alfa pegol, pegylert human koagulasjonsfaktor VIII. Human koagulasjonsfaktor VIII er modifisert for å forlenge virketiden. Faktor VIII er nødvendig for at blodet skal kunne koagulere og stanse blødninger. Hos pasienter med hemofili A (medfødt mangel på faktor VIII) er den fraværende, eller virker ikke slik den skal.

ADYNOVI brukes til behandling og forebygging av blødning hos pasienterover 12 år med hemofili A (en arvelig blødersykdom forårsaket av mangel på faktor VIII).

2. Hva du må vite før du bruker ADYNOVI

Bruk ikke ADYNOVI

- dersom du er allergisk overfor rurioktokog alfa pegol, oktokog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk overfor muse- eller hamsterproteiner

Kontakt lege hvis du er usikker på dette.

Advarsler og forsiktighetsregler

Det er viktig å notere batchnummeret til pakningen din av ADYNOVI. Hver gang du åpner en ny ADYNOVI-pakning, noter dato og batchnummer (nummeret står etter «Lot» på pakningen), og oppbevar denne informasjonen på et egnet sted.

Rådfør deg med lege før du bruker ADYNOVI.

Det er en liten risiko for at du kan få en anafylaktisk reaksjon (en alvorlig, akutt allergisk reaksjon) på ADYNOVI. Du må være oppmerksom på tidlige tegn på allergiske reaksjoner, som utslett, elveblest, blemmer, generell kløe, opphovning i lepper og tunge, åndenød, pipende pust, tetthet i brystet, generell følelse av uvelhet, og svimmelhet. Dette kan være tidlige symptomer på anafylaktisk sjokk; andre symptomer kan være ekstrem svimmelhet, tap av bevissthet og ekstrem åndenød.
Hvis noen av disse symptomene oppstår, stopper du injeksjonen umiddelbart og kontakter lege. Alvorlige symptomer, inkludert problemer med å puste og (nær) besvimelse, krever rask akuttbehandling.

Hvis du lider av hjertesykdom, må du fortelle det til legen din, siden det er økt risiko for komplikasjoner med levring av blodet (koagulering).

Pasienter som utvikler faktor VIII-inhibitorer
Utvikling av inhibitorer (antistoffer) er en kjent komplikasjon som kan oppstå ved behandling med alle faktor-VIII-legemidler. Disse inhibitorene, spesielt ved høye nivåer, hindrer at behandlingen virker som den skal, og du eller barnet ditt vil overvåkes nøye for utvikling av disse inhibitorene. Kontakt legen din umiddelbart dersom blødningen din eller blødningen til barnet ditt ikke kan kontrolleres med ADYNOVI.

Kateterrelaterte komplikasjoner
Hvis en enhet for sentralvenøs tilgang er påkrevd, må risikoen for komplikasjoner relatert til sentralvenøs tilgang, inkludert lokale infeksjoner, bakterier i blodet og trombose på kateterstedet, vurderes.

Barn og ungdom

ADYNOVI kan bare brukes hos ungdom og voksne (over 12 år). De oppgitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder også ungdom.

Andre legemidler og ADYNOVI

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Hemofili A forekommer sjelden hos kvinner. Det er derfor ingen erfaring med bruk av ADYNOVI under graviditet og amming.

Kjøring og bruk av maskiner

ADYNOVI har ingen eller minimal påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

ADYNOVI inneholder natrium

ADYNOVI inneholder inntil 12,42 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,62 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Avhengig av din kroppsvekt og din dose med ADYNOVI, kan du motta flere hetteglass. Dette skal tas med i beregningen om du har et saltredusert kosthold.

3. Hvordan du bruker ADYNOVI

Behandling med ADYNOVI vil bli startet og overvåket av en lege med erfaring i behandling av pasienter med hemofili A.

Legen din beregner ADYNOVI-dosen avhengig av din tilstand og kroppsvekt, og om det skal brukes til forebygging eller behandling av blødning. Hvor ofte du skal bruke dette legemidlet vil avhenge av hvor godt ADYNOVI fungerer for deg. Erstatningsterapien med ADYNOVI er vanligvis en livslang behandling.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Spør legen din hvis du er usikker.

Forebygging av blødning
Den vanlige dosen av ADYNOVI er 40 til 50 IE per kg kroppsvekt, administrert 2 ganger i uken.

Behandling av blødning
Dosen av ADYNOVI beregnes ut fra kroppsvekten din og faktor VIII-nivåene som skal oppnås. Målet for faktor VIII-nivåene avhenger av alvorligheten og stedet for blødningen.
Kontakt legen din hvis du tror at virkningen av ADYNOVI er utilstrekkelig.
Legen din vil utføre laboratorietester for å forsikre seg om at du har tilstrekkelige faktor VIII-nivåer. Dette er særlig viktig hvis du skal ha en større operasjon.

Bruk hos barn og ungdom

ADYNOVI kan bare brukes hos ungdom og voksne (over 12 år). Dosen for ungdom beregnes også etter kroppsvekt, og er den samme som for voksne.

Hvordan ADYNOVI gis

ADYNOVI injiseres vanligvis i en vene (intravenøst) av legen din eller en sykepleier. Du eller en annen kan også injisere ADYNOVI, men bare etter å ha fått tilstrekkelig opplæring. Du finner detaljerte instruksjoner om egenadministrering i slutten av dette pakningsvedlegget.

Dersom du tar for mye av ADYNOVI

Bruk alltid ADYNOVI nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Hvis du injiserer mer ADYNOVI enn anbefalt, må du kontakte legen din så snart som mulig.

Dersom du har glemt å ta ADYNOVI

Du må ikke injisere en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Fortsett med neste injeksjon som planlagt, og fortsett slik legen din har forklart.

Dersom du avbryter behandling med ADYNOVI

Ikke slutt å bruke ADYNOVI uten å rådføre deg med legen din.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis det oppstår **alvorlige og plutselige allergiske reaksjoner** (anafylaktiske), må injeksjonen **stanses umiddelbart**. Du må **kontakte legen din umiddelbart** hvis du har noen av følgende tidlige symptomer på allergiske reaksjoner:

- utslett, elveblest, blemmer, generell kløe,
- opphovning i lepper og tunge,
- åndenød, pipende pust, tetthet i brystet,
- generell følelse av uvelhet,
- svimmelhet og tap av bevissthet.

Alvorlige symptomer, inkludert åndenød og (nesten) besvimelse, krever rask akuttbehandling.

Hos pasienter som tidligere har fått behandling med faktor VIII (behandling i mer enn 150 dager), er utvikling av inhibitorantistoffer (se pkt. 2) mindre vanlig (mindre enn 1 av 100 pasienter). Hvis dette skjer, kan legemidlet slutte å virke som det skal, og du kan få vedvarende blødning. Kontakt legen din umiddelbart dersom dette skjer.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
Hodepine

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
Kvalme
Diaré
Utslett
Svimmelhet
Elveblest

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)
Rødhet hovedsakelig i ansiktet (flushing), allergisk reaksjon (overfølsomhet)
Faktor VIII-inhibitorer (hos pasienter som tidligere har fått behandling med faktor VIII (behandling i mer enn 150 dager))
Økning i noen typer hvite blodceller
Infusjonsreaksjon
Røde øyne
Legemiddelreaksjon på huden

Bivirkninger med ikke kjent frekvens (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Potensielt livstruende reaksjoner (anafylaksi)

Ytterligere bivirkninger hos barn

Hyppighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger forventes å være de samme hos barn som hos voksne.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ADYNOVI

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter Utl. dato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

I holdbarhetstiden kan hetteglasset med pulver oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i én enkelt periode på inntil 3 måneder. I så fall utløper legemidlet ved slutten av denne 3-månedersperioden eller utløpsdatoen som er angitt på legemiddel-hetteglasset, hvis denne er tidligere. Registrer slutten av 3-månedersperioden med oppbevaring i romtemperatur på ytterkartongen. Legemidlet kan ikke returneres til oppbevaring i kjøleskap etter oppbevaring i romtemperatur. Oppløsningen skal ikke oppbevares i kjøleskap etter klargjøring.

Legemidlet skal brukes innen 3 timer etter at pulveret har blitt fullstendig oppløst.
Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Eventuell ubrukt oppløsning skal kastes på en egnet måte.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ADYNOVI

- Virkestoffet er rurioktokog alfa pegol (pegylert human koagulasjonsfaktor VIII fremstilt ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi). Hvert hetteglass med pulver inneholder nominelt 250, 500, 1 000, 2 000 eller 3 000 IE rurioktokog alfa pegol.
- Hetteglasset med oppløsningsvæske inneholder 5 ml vann til injeksjonsvæsker
- Andre innholdsstoffer er mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan og polysorbat 80. Se avsnitt 2 «ADYNOVI inneholder natrium»..

Hvordan ADYNOVI ser ut og innholdet i pakningen

ADYNOVI leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske). Pulveret er et hvitt til gulhvitt løst pulver. Oppløsningsvæsken er en klar og fargeløs oppløsning. Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs og uten fremmedpartikler.

Hver pakning inneholder ett hetteglass med pulver, ett hetteglass med oppløsningsvæske og en enhet til rekonstituering (BAXJECT II Hi - Flow).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu/, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Instruksjoner for klargjøring og administrering

Bruk bare oppløsningsvæsken og rekonstitueringsenheten for klargjøring av oppløsningen som følger med hver pakning med ADYNOVI. Pulveret må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker eller brukes med andre rekonstitueringsenheter.

Det anbefales sterkt at legemidlets navn og produksjonsnummer registreres hver gang ADYNOVI administreres. Avtakbare etiketter finnes på hetteglasset med pulver.

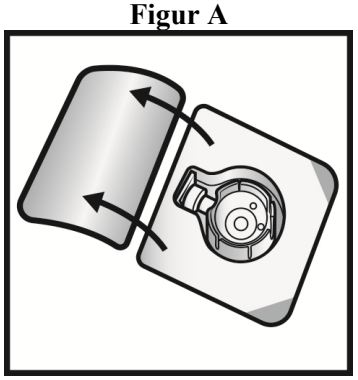
Instruksjoner for rekonstituering

- Skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene og esken.
- Skal ikke brukes hvis BAXJECT II Hi-Flow-enheten, dens sterile barrieresystem eller pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.

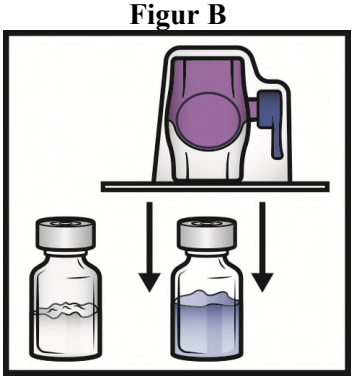
1. Bruk antiseptisk teknikk (rent og lavt bakterienivå) og et flatt arbeidsunderlag ved rekonstitueringen.
2. La hetteglassene med pulver og oppløsningsvæske nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C) før bruk.
3. Fjern plastlokkene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsvæske.
4. Rengjør gummiproppene med desinfeksjonstørk, og la dem tørke før bruk.
5. Åpne pakningen med BAXJECT II Hi-Flow-enheten ved å ta av lokket uten å berøre innsiden (figur A). Ikke ta enheten ut av pakningen.
6. Snu pakningen. Trykk rett ned for å stikke den klare plastspiken helt gjennom proppen på hetteglasset med oppløsningsvæske (figur B).

7. Ta tak i kanten av BAXJECT II Hi-Flow-pakningen, og trekk pakningen av enheten (figur C). Ikke fjern det blå lokket fra BAXJECT II Hi-Flow-enheten. Ikke berør den frittliggende lilla plastspiken.
8. Snu systemet slik at hetteglasset med oppløsningsvæsken er øverst. Stikk raskt den lilla plastspiken helt inn i proppen på hetteglasset med pulver ved å skyve rett ned (figur D). Vakuumet vil trekke oppløsningsvæsken inn i hetteglasset med pulver.
9. Virvle forsiktig til pulveret er helt oppløst. Skal ikke oppbevares i kjøleskap etter rekonstituering.

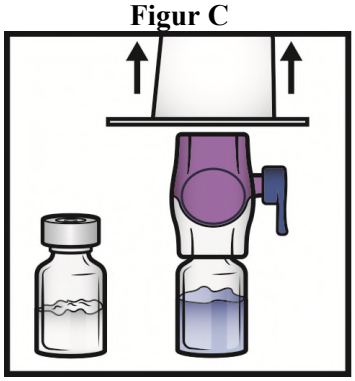
Figur A



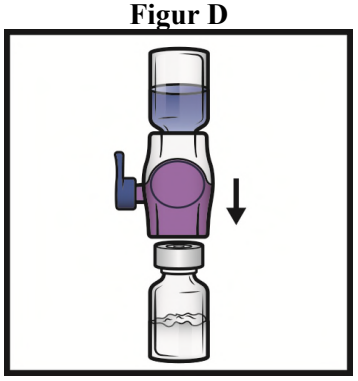
Figur B



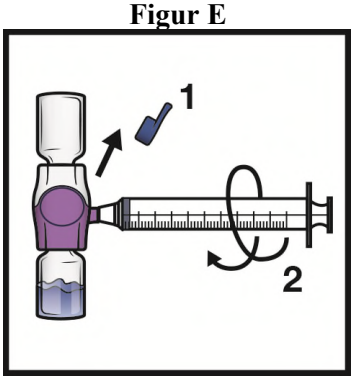
Figur C



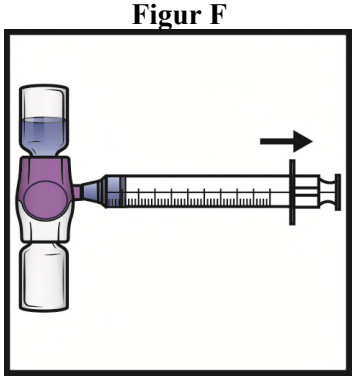
Figur D



Figur E



Figur F



Instruksjoner for injeksjon

Viktig merknad:

- Den klargjorte oppløsningen skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering (oppløsningen skal være klar, fargeløs og uten partikler).
  Ikke bruk ADYNOVI hvis oppløsningen ikke er helt klar eller ikke fullstendig oppløst.

1. Fjern det blå lokket fra BAXJECT II Hi-Flow-enheten (figur E). **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT II Hi-Flow-enheten. Bruk av en luer-lock-sprøyte er anbefalt.
2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med pulver er nå øverst). Trekk den rekonstituerte oppløsningen inn i sprøyten ved å trekke stempelet langsomt tilbake (figur F).
3. Koble fra sprøyten, sett på en passende nål og injiser intravenøst. Hvis en pasient skal få mer enn ett hetteglass med ADYNOVI, kan innholdet fra flere hetteglass trekkes opp i samme sprøyte.
   Det trengs en separat BAXJECT II Hi-Flow-enhet for å rekonstituere hvert hetteglass med ADYNOVI med oppløsningsvæsken.
4. Administrer over en periode på opptil 5 minutter (maksimal infusjonshastighet 10 ml per minutt).
5. Eventuell ubrukt oppløsning skal kastes på en egnet måte.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Behandling etter behov
I følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke synke under det oppgitte plasmaaktivitetsnivået (i % av det normale eller IE/dl) i den tilsvarende perioden. Tabellen nedenfor kan brukes som retningslinje for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi.

Tabell 1: Retningslinje for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi

Grad av blødning / type kirurgisk prosedyre	**Nødvendig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)**	**Hyppighet av doser (timer) / varighet av behandling (dager)**
Blødning		
Tidlig hemartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20 – 40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24. time. Minst 1 dag til blødningsepisoden, indikert ved smerte, er over eller tilheling er oppnådd.
Mer omfattende hemartrose, muskelblødning eller hematom	30 – 60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24. time i 3–4 dager eller mer til smerte og akutt uførhet er borte.
Livstruende blødninger.	60 – 100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24. time til trusselen er borte.
Kirurgi		
Mindre Inkludert tanntrekking.	30 – 60	Hver 24. time minst 1 dag, til tilheling er oppnådd.
Større	80 – 100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24. time til adekvat sårtilheling, fortsett deretter behandling i minst ytterligere 7 dager for å opprettholde en faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Profylakse
For langsiktig profylakse er anbefalt dose 40 til 50 IE ADYNOVI per kg kroppsvekt to ganger i uken med intervaller på 3–4 dager. Justering av doser og administrasjonsintervaller kan vurderes basert på oppnådde FVIII-nivåer og individuell blødningstendens.

Pediatrisk populasjon
Dosering ved behandling etter behov hos pediatriske pasienter (fra 12 til 18 år) er den samme som hos voksne pasienter. Profylaktisk behandling for pasienter fra 12 til <18 år er den samme som hos voksne pasienter. Langsiktig sikkerhet av ADYNOVI hos barn under 12 århar ennå ikke blitt fastslått. Justering av doser og administrasjonsintervaller kan vurderes basert på oppnådde FVIII-nivåer og individuell blødningstendens.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ADYNOVI 250 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADYNOVI 500 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADYNOVI 1 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADYNOVI 2 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADYNOVI 3 000 IE / 5 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.
Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ADYNOVI er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ADYNOVI
3. Hvordan du bruker ADYNOVI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ADYNOVI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ADYNOVI er og hva det brukes mot

ADYNOVI inneholder virkestoffet rurioktokog alfa pegol, pegylert human koagulasjonsfaktor VIII. Human koagulasjonsfaktor VIII er modifisert for å forlenge virketiden. Faktor VIII er nødvendig for at blodet skal kunne koagulere og stanse blødninger. Hos pasienter med hemofili A (medfødt mangel på faktor VIII) er den fraværende, eller virker ikke slik den skal.

ADYNOVI brukes til behandling og forebygging av blødning hos pasienterover 12 år med hemofili A (en arvelig blødersykdom forårsaket av mangel på faktor VIII).

2. Hva du må vite før du bruker ADYNOVI

Bruk ikke ADYNOVI

- dersom du er allergisk overfor rurioktokog alfa pegol, oktokog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk overfor muse- eller hamsterproteiner

Kontakt lege hvis du er usikker på dette.

Advarsler og forsiktighetsregler

Det er viktig å notere batchnummeret til pakningen din av ADYNOVI. Hver gang du åpner en ny ADYNOVI-pakning, noter dato og batchnummer (nummeret står etter «Lot» på pakningen), og oppbevar denne informasjonen på et egnet sted.

Rådfør deg med lege før du bruker ADYNOVI.

Det er en liten risiko for at du kan få en anafylaktisk reaksjon (en alvorlig, akutt allergisk reaksjon) på ADYNOVI. Du må være oppmerksom på tidlige tegn på allergiske reaksjoner, som utslett, elveblest, blemmer, generell kløe, opphovning i lepper og tunge, åndenød, pipende pust, tetthet i brystet, generell følelse av uvelhet, og svimmelhet. Dette kan være tidlige symptomer på anafylaktisk sjokk; andre symptomer kan være ekstrem svimmelhet, tap av bevissthet og ekstrem åndenød.
Hvis noen av disse symptomene oppstår, stopper du injeksjonen umiddelbart og kontakter lege. Alvorlige symptomer, inkludert problemer med å puste og (nær) besvimelse, krever rask akuttbehandling.

Hvis du lider av hjertesykdom, må du fortelle det til legen din, siden det er økt risiko for komplikasjoner med levring av blodet (koagulering).

Pasienter som utvikler faktor VIII-inhibitorer
Utvikling av inhibitorer (antistoffer) er en kjent komplikasjon som kan oppstå ved behandling med alle faktor VIII-legemidler. Disse inhibitorene, spesielt ved høye nivåer, hindrer at behandlingen virker som den skal, og du eller barnet ditt vil overvåkes nøye for utvikling av disse inhibitorene. Kontakt legen din umiddelbart dersom blødningen din eller blødningen til barnet ditt ikke kan kontrolleres med ADYNOVI.

Kateterrelaterte komplikasjoner
Hvis en enhet for sentralvenøs tilgang er påkrevd, må risikoen for komplikasjoner relatert til sentralvenøs tilgang, inkludert lokale infeksjoner, bakterier i blodet og trombose på kateterstedet, vurderes.

Barn og ungdom

ADYNOVI kan bare brukes hos ungdom og voksne (over 12 år). De oppgitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder også ungdom.

Andre legemidler og ADYNOVI

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Hemofili A forekommer sjelden hos kvinner. Det er derfor ingen erfaring med bruk av ADYNOVI under graviditet og amming.

Kjøring og bruk av maskiner

ADYNOVI har ingen eller minimal påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

ADYNOVI inneholder natrium

ADYNOVI inneholder inntil 12,42 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,62 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Avhengig av din kroppsvekt og din dose med ADYNOVI, kan du motta flere hetteglass. Dette skal tas med i beregningen om du har et saltredusert kosthold.

3. Hvordan du bruker ADYNOVI

Behandling med ADYNOVI vil bli startet og overvåket av en lege med erfaring i behandling av pasienter med hemofili A.

Legen din beregner ADYNOVI-dosen avhengig av din tilstand og kroppsvekt, og om det skal brukes til forebygging eller behandling av blødning. Hvor ofte du skal bruke dette legemidlet vil avhenge av hvor godt ADYNOVI fungerer for deg. Erstatningsterapien med ADYNOVI er vanligvis en livslang behandling.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Spør legen din hvis du er usikker.

Forebygging av blødning
Den vanlige dosen av ADYNOVI er 40 til 50 IE per kg kroppsvekt, administrert 2 ganger i uken.

Behandling av blødning
Dosen av ADYNOVI beregnes ut fra kroppsvekten din og faktor VIII-nivåene som skal oppnås. Målet for faktor VIII-nivåene avhenger av alvorligheten og stedet for blødningen.
Kontakt legen din hvis du tror at virkningen av ADYNOVI er utilstrekkelig.
Legen din vil utføre laboratorietester for å forsikre seg om at du har tilstrekkelige faktor VIII-nivåer. Dette er særlig viktig hvis du skal ha en større operasjon.

Bruk hos barn og ungdom

ADYNOVI kan bare brukes hos ungdom og voksne (over 12 år). Dosen for ungdom beregnes også etter kroppsvekt, og er den samme som for voksne.

Hvordan ADYNOVI gis

ADYNOVI injiseres vanligvis i en vene (intravenøst) av legen din eller en sykepleier. Du eller en annen kan også injisere ADYNOVI, men bare etter å ha fått tilstrekkelig opplæring. Du finner detaljerte instruksjoner om egenadministrering i slutten av dette pakningsvedlegget.

Dersom du tar for mye av ADYNOVI

Bruk alltid ADYNOVI nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Hvis du injiserer mer ADYNOVI enn anbefalt, må du kontakte legen din så snart som mulig.

Dersom du har glemt å ta ADYNOVI

Du må ikke injisere en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Fortsett med neste injeksjon som planlagt, og fortsett slik legen din har forklart.

Dersom du avbryter behandling med ADYNOVI

Ikke slutt å bruke ADYNOVI uten å rådføre deg med legen din.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis det oppstår **alvorlige og plutselige allergiske reaksjoner** (anafylaktiske), må injeksjonen **stanses umiddelbart**. Du må **kontakte legen din umiddelbart** hvis du har noen av følgende tidlige symptomer på allergiske reaksjoner:

- utslett, elveblest, blemmer, generell kløe,
- opphovning i lepper og tunge,
- åndenød, pipende pust, tetthet i brystet,
- generell følelse av uvelhet,
- svimmelhet og tap av bevissthet.

Alvorlige symptomer, inkludert åndenød og (nesten) besvimelse, krever rask akuttbehandling.

Hos pasienter som tidligere har fått behandling med faktor VIII (behandling i mer enn 150 dager), er utvikling av inhibitorantistoffer (se pkt. 2) mindre vanlig (mindre enn 1 av 100 pasienter). Hvis dette skjer, kan legemidlet slutte å virke som det skal, og du kan få vedvarende blødning. Kontakt legen din umiddelbart dersom dette skjer.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
Hodepine

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
Kvalme
Diaré
Utslett
Svimmelhet
Elveblest

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)
Rødhet hovedsakelig i ansiktet (flushing), allergisk reaksjon (overfølsomhet)
Faktor VIII-inhibitorer (hos pasienter som tidligere har fått behandling med faktor VIII (behandling i mer enn 150 dager))
Økning i noen typer hvite blodceller
Infusjonsreaksjon
Røde øyne
Legemiddelreaksjon på huden

Bivirkninger med ikke kjent frekvens (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Potensielt livstruende reaksjoner (anafylaksi)

Ytterligere bivirkninger hos barn

Hyppighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger forventes å være de samme hos barn som hos voksne.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ADYNOVI

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter Utl. dato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

I holdbarhetstiden kan hetteglasset med pulver oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i én enkelt periode på inntil 3 måneder. I så fall utløper legemidlet ved slutten av denne 3-månedersperioden eller utløpsdatoen som er angitt på legemiddel-hetteglasset, hvis denne er tidligere. Registrer slutten av 3-månedersperioden med oppbevaring i romtemperatur på ytterkartongen. Legemidlet kan ikke returneres til oppbevaring i kjøleskap etter oppbevaring i romtemperatur. Oppløsningen skal ikke oppbevares i kjøleskap etter klargjøring.

Legemidlet skal brukes innen 3 timer etter at pulveret har blitt fullstendig oppløst.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Eventuell ubrukt oppløsning skal kastes på en egnet måte.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ADYNOVI
- Virkestoffet er rurioktokog alfa pegol (pegylert human koagulasjonsfaktor VIII fremstilt ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi). Hvert hetteglass med pulver inneholder nominelt 250, 500, 1 000, 2 000, eller 3 000 IE rurioktokog alfa pegol.
- Hetteglasset med oppløsningsvæske inneholder 5 ml vann til injeksjonsvæsker
- Andre innholdsstoffer er mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan og polysorbat 80. Se avsnitt 2 «ADYNOVI inneholder natrium».

Hvordan ADYNOVI ser ut og innholdet i pakningen

ADYNOVI leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske). Pulveret er et hvitt til gulhvitt løst pulver. Oppløsningsvæsken er en klar og fargeløs oppløsning. Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs og uten fremmedpartikler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu/, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Instruksjoner for klargjøring og administrering

ADYNOVI må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker.

Det anbefales sterkt at legemidlets navn og produksjonsnummer registreres hver gang ADYNOVI administreres. Avtakbare etiketter finnes på blisterpakningen.

Instruksjoner for rekonstituering

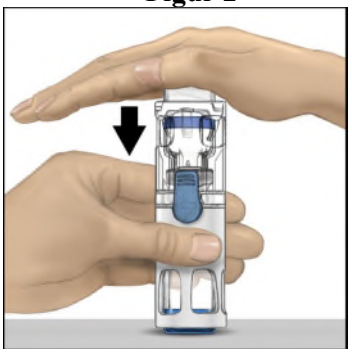
- Skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene og esken.
- Må ikke brukes hvis lokket ikke er helt forseglet på blisterpakningen
- Oppløsningen skal ikke oppbevares i kjøleskap etter klargjøring.

1. Hvis legemidlet fremdeles ligger i kjøleskap, skal du ta den forseglede blisterpakningen (inneholder hetteglass med pulver og hetteglass med oppløsningsvæske ferdigmontert med systemet for rekonstituering) ut av kjøleskapet og la den nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C).
2. Vask hendene dine grundig med såpe og varmt vann.
3. Åpne ADYNOVI-blisterpakningen ved å trekke av lokket. Ta BAXJECT III-systemet ut av blisterpakningen.
4. Sett hetteglasset med pulver på et flatt underlag med hetteglasset med oppløsningsvæske øverst (figur 1). Hetteglasset med oppløsningsvæske har en blå stripe. Ikke fjern det blå lokket før dette står beskrevet i et senere trinn.
5. Hold hetteglasset med pulver i BAXJECT III-systemet med den ene hånden, og trykk hetteglasset med oppløsningsvæske fast ned med den andre hånden inntil systemet er helt sammenpresset og oppløsningsvæsken strømmer inn i hetteglasset med pulver (figur 2). Ikke hell på systemet før overføringen er ferdig.

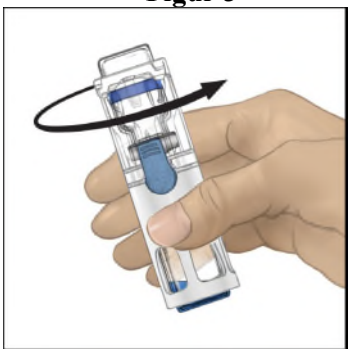
6. Kontroller at all oppløsningsvæsken er overført. Virvle forsiktig til alt materialet er oppløst (figur 3). Sørg for at pulveret løser seg helt opp, ellers vil ikke hele den rekonstituerte oppløsningen passere gjennom filteret i enheten. Legemidlet løser seg opp raskt (vanligvis på under 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og uten fremmedpartikler.

Figur 1

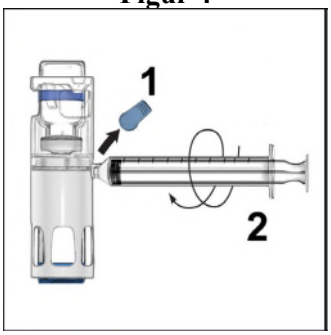
Figur 2



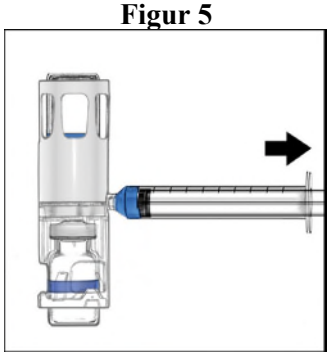
Figur 3



Figur 4



Figur 5



Instruksjoner for injeksjon

Antiseptisk teknikk (ren og lavt bakterienivå) er påkrevd under administrering.

Viktig merknad:

- Den klargjorte oppløsningen skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering (oppløsningen skal være klar, fargeløs og uten partikler).
  Skal ikke brukes hvis oppløsningen ikke er helt klar eller ikke fullstendig oppløst.

1. Fjern det blå lokket fra BAXJECT III (figur 4). **Ikke trekk luft inn i sprøyten**. Koble sprøyten til BAXJECT III. Bruk av en luer-lock-sprøyte er anbefalt.
2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med pulver er nå øverst). Trekk den rekonstituerte væsken inn i sprøyten ved å trekke stempelet langsomt tilbake (figur 5).
3. Koble fra sprøyten, fest en kanyle med vinger til sprøyten og injiser den rekonstituerte væsken inn i en vene. Væsken skal administreres langsomt, med en hastighet som bestemmes av pasientens komfortnivå, og som ikke overskrider 10 ml per minutt. (Se avsnitt 4, «Mulige bivirkninger»).
4. Eventuell ubrukt oppløsning skal kastes på en egnet måte.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Behandling etter behov
I følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke synke under det oppgitte plasmaaktivitetsnivået (i % av det normale eller IE/dl) i den tilsvarende perioden. Tabellen nedenfor kan brukes som retningslinje for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi.

Tabell 1: Retningslinje for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi

Grad av blødning / type kirurgisk prosedyre	**Nødvendig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)**	**Hyppighet av doser (timer) / varighet av behandling (dager)**
Blødning		
Tidlig hemartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20 – 40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24. time. Minst 1 dag til blødningsepisoden, indikert ved smerte, er over eller tilheling er oppnådd.
Mer omfattende hemartrose, muskelblødning eller hematom	30 – 60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24. time i 3–4 dager eller mer til smerte og akutt uførhet er borte.
Livstruende blødninger.	60 – 100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24. time til trusselen er borte.
Kirurgi		
Mindre Inkludert tanntrekking.	30 – 60	Hver 24. time minst 1 dag, til tilheling er oppnådd.
Større	80 – 100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24. time til adekvat sårtilheling, fortsett deretter behandling i minst ytterligere 7 dager for å opprettholde en faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Profylakse
For langsiktig profylakse er anbefalt dose 40 til 50 IE ADYNOVI per kg kroppsvekt to ganger i uken med intervaller på 3–4 dager. Justering av doser og administrasjonsintervaller kan vurderes basert på oppnådde FVIII-nivåer og individuell blødningstendens.

Pediatrisk populasjon
Dosering ved behandling etter behov hos pediatriske pasienter (fra 12 til 18 år) er den samme som hos voksne pasienter. Profylaktisk behandling for pasienter fra 12 til <18 år er den samme som hos voksne pasienter. Langsiktig sikkerhet av ADYNOVI hos barn under 12 århar ennå ikke blitt fastslått. Justering av doser og administrasjonsintervaller kan vurderes basert på oppnådde FVIII-nivåer og individuell blødningstendens.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ADYNOVI 250 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADYNOVI 500 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADYNOVI 1 000 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.
Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ADYNOVI er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ADYNOVI
3. Hvordan du bruker ADYNOVI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ADYNOVI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ADYNOVI er og hva det brukes mot

ADYNOVI inneholder virkestoffet rurioktokog alfa pegol, pegylert human koagulasjonsfaktor VIII. Human koagulasjonsfaktor VIII er modifisert for å forlenge virketiden. Faktor VIII er nødvendig for at blodet skal kunne koagulere og stanse blødninger. Hos pasienter med hemofili A (medfødt mangel på faktor VIII) er den fraværende, eller virker ikke slik den skal.

ADYNOVI brukes til behandling og forebygging av blødning hos pasienterover 12 år med hemofili A (en arvelig blødersykdom forårsaket av mangel på faktor VIII).

2. Hva du må vite før du bruker ADYNOVI

Bruk ikke ADYNOVI

- dersom du er allergisk overfor rurioktokog alfa pegol, oktokog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk overfor muse- eller hamsterproteiner

Kontakt lege hvis du er usikker på dette.

Advarsler og forsiktighetsregler

Det er viktig å notere batchnummeret til pakningen din av ADYNOVI. Hver gang du åpner en ny ADYNOVI-pakning, noter dato og batchnummer (nummeret står etter «Lot» på pakningen), og oppbevar denne informasjonen på et egnet sted.

Rådfør deg med lege før du bruker ADYNOVI.

Det er en liten risiko for at du kan få en anafylaktisk reaksjon (en alvorlig, akutt allergisk reaksjon) på ADYNOVI. Du må være oppmerksom på tidlige tegn på allergiske reaksjoner, som utslett, elveblest, blemmer, generell kløe, opphovning i lepper og tunge, åndenød, pipende pust, tetthet i brystet, generell følelse av uvelhet, og svimmelhet. Dette kan være tidlige symptomer på anafylaktisk sjokk; andre symptomer kan være ekstrem svimmelhet, tap av bevissthet og ekstrem åndenød.
Hvis noen av disse symptomene oppstår, stopper du injeksjonen umiddelbart og kontakter lege. Alvorlige symptomer, inkludert problemer med å puste og (nær) besvimelse, krever rask akuttbehandling.

Hvis du lider av hjertesykdom, må du fortelle det til legen din, siden det er økt risiko for komplikasjoner med levring av blodet (koagulering).

Pasienter som utvikler faktor VIII-inhibitorer
Utvikling av inhibitorer (antistoffer) er en kjent komplikasjon som kan oppstå ved behandling med alle faktor VIII-legemidler. Disse inhibitorene, spesielt ved høye nivåer, hindrer at behandlingen virker som den skal, og du eller barnet ditt vil overvåkes nøye for utvikling av disse inhibitorene. Kontakt legen din umiddelbart dersom blødningen din eller blødningen til barnet ditt ikke kan kontrolleres med ADYNOVI.

Kateterrelaterte komplikasjoner
Hvis en enhet for sentralvenøs tilgang er påkrevd, må risikoen for komplikasjoner relatert til sentralvenøs tilgang, inkludert lokale infeksjoner, bakterier i blodet og trombose på kateterstedet, vurderes.

Barn og ungdom

ADYNOVI kan bare brukes hos ungdom og voksne (over 12 år). De oppgitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder ogsåungdom.

Andre legemidler og ADYNOVI

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Hemofili A forekommer sjelden hos kvinner. Det er derfor ingen erfaring med bruk av ADYNOVI under graviditet og amming.

Kjøring og bruk av maskiner

ADYNOVI har ingen eller minimal påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

ADYNOVI inneholder natrium

ADYNOVI inneholder inntil 12,42 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,62 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Avhengig av din kroppsvekt og din dose med ADYNOVI, kan du motta flere hetteglass. Dette skal tas med i beregningen om du har et saltredusert kosthold.

3. Hvordan du bruker ADYNOVI

Behandling med ADYNOVI vil bli startet og overvåket av en lege med erfaring i behandling av pasienter med hemofili A.

Legen din beregner ADYNOVI-dosen avhengig av din tilstand og kroppsvekt, og om det skal brukes til forebygging eller behandling av blødning. Hvor ofte du skal bruke dette legemidlet vil avhenge av hvor godt ADYNOVI fungerer for deg. Erstatningsterapien med ADYNOVI er vanligvis en livslang behandling.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Spør legen din hvis du er usikker.

Forebygging av blødning
Den vanlige dosen av ADYNOVI er 40 til 50 IE per kg kroppsvekt, administrert 2 ganger i uken.

Behandling av blødning
Dosen av ADYNOVI beregnes ut fra kroppsvekten din og faktor VIII-nivåene som skal oppnås. Målet for faktor VIII-nivåene avhenger av alvorligheten og stedet for blødningen.
Kontakt legen din hvis du tror at virkningen av ADYNOVI er utilstrekkelig.
Legen din vil utføre laboratorietester for å forsikre seg om at du har tilstrekkelige faktor VIII-nivåer. Dette er særlig viktig hvis du skal ha en større operasjon.

Bruk hos barn og ungdom

ADYNOVI kan bare brukes hos ungdom og voksne (over 12 år). Dosen for ungdom beregnes også etter kroppsvekt, og er den samme som for voksne.

Hvordan ADYNOVI gis

ADYNOVI injiseres vanligvis i en vene (intravenøst) av legen din eller en sykepleier. Du eller en annen kan også injisere ADYNOVI, men bare etter å ha fått tilstrekkelig opplæring. Du finner detaljerte instruksjoner om egenadministrering i slutten av dette pakningsvedlegget.

Dersom du tar for mye av ADYNOVI

Bruk alltid ADYNOVI nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Hvis du injiserer mer ADYNOVI enn anbefalt, må du kontakte legen din så snart som mulig.

Dersom du har glemt å ta ADYNOVI

Du må ikke injisere en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Fortsett med neste injeksjon som planlagt, og fortsett slik legen din har forklart.

Dersom du avbryter behandling med ADYNOVI

Ikke slutt å bruke ADYNOVI uten å rådføre deg med legen din.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis det oppstår **alvorlige og plutselige allergiske reaksjoner** (anafylaktiske), må injeksjonen **stanses umiddelbart**. Du må **kontakte legen din umiddelbart** hvis du har noen av følgende tidlige symptomer på allergiske reaksjoner:

- utslett, elveblest, blemmer, generell kløe,
- opphovning i lepper og tunge,
- åndenød, pipende pust, tetthet i brystet,
- generell følelse av uvelhet,
- svimmelhet og tap av bevissthet.

Alvorlige symptomer, inkludert åndenød og (nesten) besvimelse, krever rask akuttbehandling.

Hos pasienter som tidligere har fått behandling med faktor VIII (behandling i mer enn 150 dager), er utvikling av inhibitorantistoffer (se pkt. 2) mindre vanlig (mindre enn 1 av 100 pasienter). Hvis dette skjer, kan legemidlet slutte å virke som det skal, og du kan få vedvarende blødning. Kontakt legen din umiddelbart dersom dette skjer.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
Hodepine

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
Kvalme
Diaré
Utslett
Svimmelhet
Elveblest

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)
Rødhet hovedsakelig i ansiktet (flushing), allergisk reaksjon (overfølsomhet)
Faktor VIII-inhibitorer (hos pasienter som tidligere har fått behandling med faktor VIII (behandling i mer enn 150 dager))
Økning i noen typer hvite blodceller
Infusjonsreaksjon
Røde øyne
Legemiddelreaksjon på huden

Bivirkninger med ikke kjent frekvens (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Potensielt livstruende reaksjoner (anafylaksi)

Ytterligere bivirkninger hos barn

Hyppighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger forventes å være de samme hos barn som hos voksne.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ADYNOVI

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter Utl. dato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys

I holdbarhetstiden kan hetteglasset med pulver oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i én enkelt periode på inntil 3 måneder. I så fall utløper legemidlet ved slutten av denne 3-månedersperioden eller utløpsdatoen som er angitt på legemiddel-hetteglasset, hvis denne er tidligere. Registrer slutten av 3-månedersperioden med oppbevaring i romtemperatur på ytterkartongen. Legemidlet kan ikke returneres til oppbevaring i kjøleskap etter oppbevaring i romtemperatur. Oppløsningen skal ikke oppbevares i kjøleskap etter klargjøring.

Legemidlet skal brukes innen 3 timer etter at pulveret har blitt fullstendig oppløst.
Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Eventuell ubrukt oppløsning skal kastes på en egnet måte.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ADYNOVI

- Virkestoffet er rurioktokog alfa pegol (pegylert human koagulasjonsfaktor VIII fremstilt ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi). Hvert hetteglass med pulver inneholder nominelt 250, 500, eller 1 000 IE rurioktokog alfa pegol.
- Hetteglasset med oppløsningsvæske inneholder 2 ml vann til injeksjonsvæsker
- Andre innholdsstoffer er mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan og polysorbat 80.Se avsnitt 2 «ADYNOVI inneholder natrium».

Hvordan ADYNOVI ser ut og innholdet i pakningen

ADYNOVI leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske). Pulveret er et hvitt til gulhvitt løst pulver. Oppløsningsvæsken er en klar og fargeløs oppløsning. Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs og uten fremmedpartikler.
Hver pakning inneholder ett hetteglass med pulver, ett hetteglass med oppløsningsvæske og en enhet til rekonstituering (BAXJECT II Hi - Flow).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu/, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Instruksjoner for klargjøring og administrering

Bruk bare oppløsningsvæsken og rekonstitueringsenheten for klargjøring av oppløsningen som følger med hver pakning med ADYNOVI. Pulveret må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker eller brukes med andre rekonstitueringsenheter.

Det anbefales sterkt at legemidlets navn og produksjonsnummer registreres hver gang ADYNOVI administreres. Avtakbare etiketter finnes på hetteglasset med pulver.

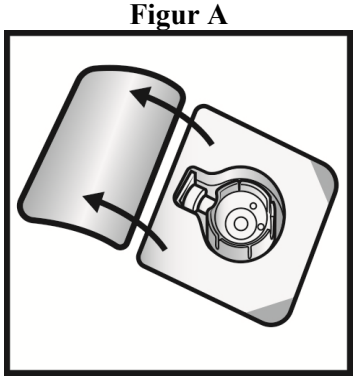
Instruksjoner for rekonstituering

- Skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene og esken.
- Skal ikke brukes hvis BAXJECT II Hi-Flow-enheten, dens sterile barrieresystem eller pakning er skadet eller viser tegn på forringelse.

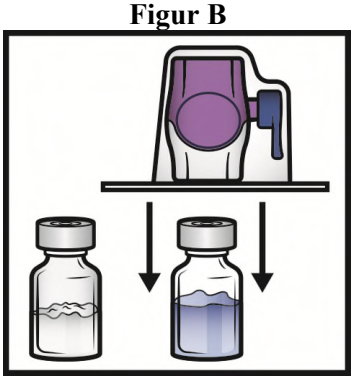
1. Bruk antiseptisk teknikk (rent og lavt bakterienivå) og et flatt arbeidsunderlag ved rekonstitueringen.
2. La hetteglassene med pulver og oppløsningsvæske nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C) før bruk.
3. Fjern plastlokkene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsvæske.
4. Rengjør gummiproppene med desinfeksjonstørk, og la dem tørke før bruk.
5. Åpne pakningen med BAXJECT II Hi-Flow-enheten ved å ta av lokket uten å berøre innsiden (figur A). Ikke ta enheten ut av pakningen.
6. Snu pakningen. Trykk rett ned for å stikke den klare plastspiken helt gjennom proppen på hetteglasset med oppløsningsvæske (figur B).

7. Ta tak i kanten av BAXJECT II Hi-Flow-pakningen, og trekk pakningen av enheten (figur C). Ikke fjern det blå lokket fra BAXJECT II Hi-Flow-enheten. Ikke berør den frittliggende lilla plastspiken.
8. Snu systemet slik at hetteglasset med oppløsningsvæsken er øverst. Stikk raskt den lilla plastspiken helt inn i proppen på hetteglasset med pulver ved å skyve rett ned (figur D). Vakuumet vil trekke oppløsningsvæsken inn i hetteglasset med pulver.
9. Virvle forsiktig til pulveret er helt oppløst. Skal ikke oppbevares i kjøleskap etter rekonstituering.

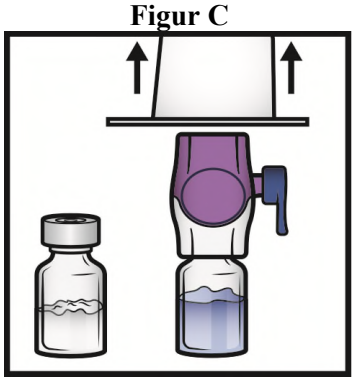
Figur A



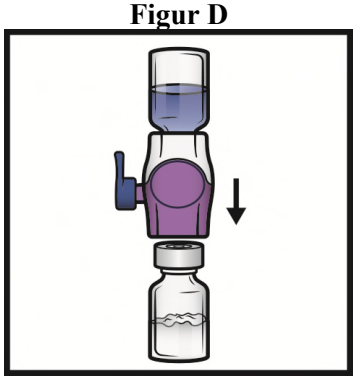
Figur B



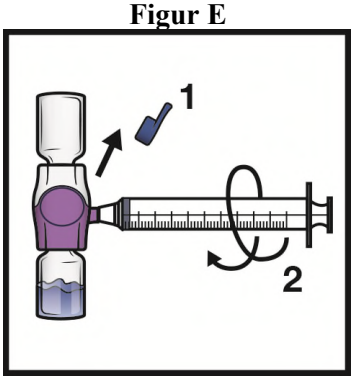
Figur C



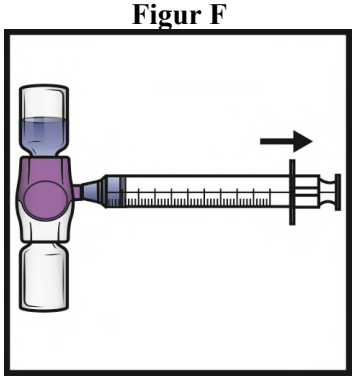
Figur D



Figur E



Figur F



Instruksjoner for injeksjon

Viktig merknad:

- Den klargjorte oppløsningen skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering (oppløsningen skal være klar, fargeløs og uten partikler).
  Ikke bruk ADYNOVI hvis oppløsningen ikke er helt klar eller ikke fullstendig oppløst.

1. Fjern det blå lokket fra BAXJECT II Hi-Flow-enheten (figur E). **Ikke trekk luft inn i sprøyten.** Koble sprøyten til BAXJECT II Hi-Flow-enheten. Bruk av en luer-lock-sprøyte er anbefalt.
2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med pulver er nå øverst). Trekk den rekonstituerte oppløsningen inn i sprøyten ved å trekke stempelet langsomt tilbake (figur F).
3. Koble fra sprøyten, sett på en passende nål og injiser intravenøst. Hvis en pasient skal få mer enn ett hetteglass med ADYNOVI, kan innholdet fra flere hetteglass trekkes opp i samme sprøyte.
   Det trengs en separat BAXJECT II Hi-Flow-enhet for å rekonstituere hvert hetteglass med ADYNOVI med oppløsningsvæsken.
4. Administrer over en periode på opptil 5 minutter (maksimal infusjonshastighet 10 ml per minutt).
5. Eventuell ubrukt oppløsning skal kastes på en egnet måte.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Behandling etter behov
I følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke synke under det oppgitte plasmaaktivitetsnivået (i % av det normale eller IE/dl) i den tilsvarende perioden. Tabellen nedenfor kan brukes som retningslinje for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi.

Tabell 1: Retningslinje for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi

Grad av blødning / type kirurgisk prosedyre	**Nødvendig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)**	**Hyppighet av doser (timer) / varighet av behandling (dager)**
Blødning		
Tidlig hemartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20 – 40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24. time. Minst 1 dag til blødningsepisoden, indikert ved smerte, er over eller tilheling er oppnådd.
Mer omfattende hemartrose, muskelblødning eller hematom	30 – 60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24. time i 3–4 dager eller mer til smerte og akutt uførhet er borte.
Livstruende blødninger.	60 – 100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24. time til trusselen er borte.
Kirurgi		
Mindre Inkludert tanntrekking.	30 – 60	Hver 24. time minst 1 dag, til tilheling er oppnådd.
Større	80 – 100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24. time til adekvat sårtilheling, fortsett deretter behandling i minst ytterligere 7 dager for å opprettholde en faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Profylakse
For langsiktig profylakse er anbefalt dose 40 til 50 IE ADYNOVI per kg kroppsvekt to ganger i uken med intervaller på 3–4 dager. Justering av doser og administrasjonsintervaller kan vurderes basert på oppnådde FVIII-nivåer og individuell blødningstendens.

Pediatrisk populasjon
Dosering ved behandling etter behov hos pediatriske pasienter (fra 12 til 18 år) er den samme som hos voksne pasienter. Profylaktisk behandling for pasienter fra 12 til <18 år er den samme som hos voksne pasienter. Langsiktig sikkerhet av ADYNOVI hos barn under 12 århar ennå ikke blitt fastslått. Justering av doser og administrasjonsintervaller kan vurderes basert på oppnådde FVIII-nivåer og individuell blødningstendens.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ADYNOVI 250 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADYNOVI 500 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
ADYNOVI 1 000 IE / 2 ml pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

rurioktokog alfa pegol (pegylert rekombinant human koagulasjonsfaktor VIII)

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.
Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva ADYNOVI er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ADYNOVI
3. Hvordan du bruker ADYNOVI
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ADYNOVI
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ADYNOVI er og hva det brukes mot

ADYNOVI inneholder virkestoffet rurioktokog alfa pegol, pegylert human koagulasjonsfaktor VIII. Human koagulasjonsfaktor VIII er modifisert for å forlenge virketiden. Faktor VIII er nødvendig for at blodet skal kunne koagulere og stanse blødninger. Hos pasienter med hemofili A (medfødt mangel på faktor VIII) er den fraværende, eller virker ikke slik den skal.

ADYNOVI brukes til behandling og forebygging av blødning hos pasienterover 12 år med hemofili A (en arvelig blødersykdom forårsaket av mangel på faktor VIII).

2. Hva du må vite før du bruker ADYNOVI

Bruk ikke ADYNOVI

- dersom du er allergisk overfor rurioktokog alfa pegol, oktokog alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du er allergisk overfor muse- eller hamsterproteiner

Kontakt lege hvis du er usikker på dette.

Advarsler og forsiktighetsregler

Det er viktig å notere batchnummeret til pakningen din av ADYNOVI. Hver gang du åpner en ny ADYNOVI-pakning, noter dato og batchnummer (nummeret står etter «Lot» på pakningen), og oppbevar denne informasjonen på et egnet sted.

Rådfør deg med lege før du bruker ADYNOVI.

Det er en liten risiko for at du kan få en anafylaktisk reaksjon (en alvorlig, akutt allergisk reaksjon) på ADYNOVI. Du må være oppmerksom på tidlige tegn på allergiske reaksjoner, som utslett, elveblest, blemmer, generell kløe, opphovning i lepper og tunge, åndenød, pipende pust, tetthet i brystet, generell følelse av uvelhet, og svimmelhet. Dette kan være tidlige symptomer på anafylaktisk sjokk; andre symptomer kan være ekstrem svimmelhet, tap av bevissthet og ekstrem åndenød.
Hvis noen av disse symptomene oppstår, stopper du injeksjonen umiddelbart og kontakter lege. Alvorlige symptomer, inkludert problemer med å puste og (nær) besvimelse, krever rask akuttbehandling.

Hvis du lider av hjertesykdom, må du fortelle det til legen din, siden det er økt risiko for komplikasjoner med levring av blodet (koagulering).

Pasienter som utvikler faktor VIII-inhibitorer
Utvikling av inhibitorer (antistoffer) er en kjent komplikasjon som kan oppstå ved behandling med alle faktor VIII-legemidler. Disse inhibitorene, spesielt ved høye nivåer, hindrer at behandlingen virker som den skal, og du eller barnet ditt vil overvåkes nøye for utvikling av disse inhibitorene. Kontakt legen din umiddelbart dersom blødningen din eller blødningen til barnet ditt ikke kan kontrolleres med ADYNOVI.

Kateterrelaterte komplikasjoner
Hvis en enhet for sentralvenøs tilgang er påkrevd, må risikoen for komplikasjoner relatert til sentralvenøs tilgang, inkludert lokale infeksjoner, bakterier i blodet og trombose på kateterstedet, vurderes.

Barn og ungdom

ADYNOVI kan bare brukes hos ungdom og voksne (over 12 år). De oppgitte advarslene og forsiktighetsreglene gjelder ogsåungdom.

Andre legemidler og ADYNOVI

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Hemofili A forekommer sjelden hos kvinner. Det er derfor ingen erfaring med bruk av ADYNOVI under graviditet og amming.

Kjøring og bruk av maskiner

ADYNOVI har ingen eller minimal påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

ADYNOVI inneholder natrium

ADYNOVI inneholder inntil 12,42 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,62 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Avhengig av din kroppsvekt og din dose med ADYNOVI, kan du motta flere hetteglass. Dette skal tas med i beregningen om du har et saltredusert kosthold.

3. Hvordan du bruker ADYNOVI

Behandling med ADYNOVI vil bli startet og overvåket av en lege med erfaring i behandling av pasienter med hemofili A.

Legen din beregner ADYNOVI-dosen avhengig av din tilstand og kroppsvekt, og om det skal brukes til forebygging eller behandling av blødning. Hvor ofte du skal bruke dette legemidlet vil avhenge av hvor godt ADYNOVI fungerer for deg. Erstatningsterapien med ADYNOVI er vanligvis en livslang behandling.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Spør legen din hvis du er usikker.

Forebygging av blødning
Den vanlige dosen av ADYNOVI er 40 til 50 IE per kg kroppsvekt, administrert 2 ganger i uken.

Behandling av blødning
Dosen av ADYNOVI beregnes ut fra kroppsvekten din og faktor VIII-nivåene som skal oppnås. Målet for faktor VIII-nivåene avhenger av alvorligheten og stedet for blødningen.
Kontakt legen din hvis du tror at virkningen av ADYNOVI er utilstrekkelig.
Legen din vil utføre laboratorietester for å forsikre seg om at du har tilstrekkelige faktor VIII-nivåer. Dette er særlig viktig hvis du skal ha en større operasjon.

Bruk hos barn og ungdom

ADYNOVI kan bare brukes hos ungdom og voksne (over 12 år). Dosen for ungdom beregnes også etter kroppsvekt, og er den samme som for voksne.

Hvordan ADYNOVI gis

ADYNOVI injiseres vanligvis i en vene (intravenøst) av legen din eller en sykepleier. Du eller en annen kan også injisere ADYNOVI, men bare etter å ha fått tilstrekkelig opplæring. Du finner detaljerte instruksjoner om egenadministrering i slutten av dette pakningsvedlegget.

Dersom du tar for mye av ADYNOVI

Bruk alltid ADYNOVI nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Hvis du injiserer mer ADYNOVI enn anbefalt, må du kontakte legen din så snart som mulig.

Dersom du har glemt å ta ADYNOVI

Du må ikke injisere en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Fortsett med neste injeksjon som planlagt, og fortsett slik legen din har forklart.

Dersom du avbryter behandling med ADYNOVI

Ikke slutt å bruke ADYNOVI uten å rådføre deg med legen din.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis det oppstår **alvorlige og plutselige allergiske reaksjoner** (anafylaktiske), må injeksjonen **stanses umiddelbart**. Du må **kontakte legen din umiddelbart** hvis du har noen av følgende tidlige symptomer på allergiske reaksjoner:

- utslett, elveblest, blemmer, generell kløe,
- opphovning i lepper og tunge,
- åndenød, pipende pust, tetthet i brystet,
- generell følelse av uvelhet,
- svimmelhet og tap av bevissthet.

Alvorlige symptomer, inkludert åndenød og (nesten) besvimelse, krever rask akuttbehandling.

Hos pasienter som tidligere har fått behandling med faktor VIII (behandling i mer enn 150 dager), er utvikling av inhibitorantistoffer (se pkt. 2) mindre vanlig (mindre enn 1 av 100 pasienter). Hvis dette skjer, kan legemidlet slutte å virke som det skal, og du kan få vedvarende blødning. Kontakt legen din umiddelbart dersom dette skjer.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)
Hodepine

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
Kvalme
Diaré
Utslett
Svimmelhet
Elveblest

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)
Rødhet hovedsakelig i ansiktet (flushing), allergisk reaksjon (overfølsomhet)
Faktor VIII-inhibitorer (hos pasienter som tidligere har fått behandling med faktor VIII (behandling i mer enn 150 dager))
Økning i noen typer hvite blodceller
Infusjonsreaksjon
Røde øyne
Legemiddelreaksjon på huden

Bivirkninger med ikke kjent frekvens (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Potensielt livstruende reaksjoner (anafylaksi)

Ytterligere bivirkninger hos barn

Hyppighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger forventes å være de samme hos barn som hos voksne.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ADYNOVI

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter Utl. dato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

I holdbarhetstiden kan hetteglasset med pulver oppbevares ved romtemperatur (opptil 30 °C) i én enkelt periode på inntil 3 måneder. I så fall utløper legemidlet ved slutten av denne 3-månedersperioden eller utløpsdatoen som er angitt på legemiddel-hetteglasset, hvis denne er tidligere. Registrer slutten av 3-månedersperioden med oppbevaring i romtemperatur på ytterkartongen. Legemidlet kan ikke returneres til oppbevaring i kjøleskap etter oppbevaring i romtemperatur. Oppløsningen skal ikke oppbevares i kjøleskap etter klargjøring.

Legemidlet skal brukes innen 3 timer etter at pulveret har blitt fullstendig oppløst.
Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Eventuell ubrukt oppløsning skal kastes på en egnet måte.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ADYNOVI

- Virkestoffet er rurioktokog alfa pegol (pegylert human koagulasjonsfaktor VIII fremstilt ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi). Hvert hetteglass med pulver inneholder nominelt 250, 500, eller 1 000 IE rurioktokog alfa pegol.
- Hetteglasset med oppløsningsvæske inneholder 2 ml vann til injeksjonsvæsker
- Andre innholdsstoffer er mannitol, trehalosedihydrat, histidin, glutation, natriumklorid, kalsiumkloriddihydrat, tris(hydroksymetyl)aminometan og polysorbat 80. Se avsnitt 2, «ADYNOVI inneholder natrium».

Hvordan ADYNOVI ser ut og innholdet i pakningen

ADYNOVI leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver til injeksjonsvæske). Pulveret er et hvitt til gulhvitt løst pulver. Oppløsningsvæsken er en klar og fargeløs oppløsning. Etter rekonstituering er oppløsningen klar, fargeløs og uten fremmedpartikler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wien

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu/, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Instruksjoner for klargjøring og administrering

ADYNOVI må ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker.

Det anbefales sterkt at legemidlets navn og produksjonsnummer registreres hver gang ADYNOVI administreres. Avtakbare etiketter finnes på blisterpakningen.

Instruksjoner for rekonstituering

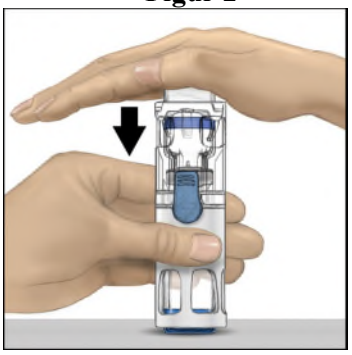
- Skal ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene og esken.
- Må ikke brukes hvis lokket ikke er helt forseglet på blisterpakningen
- Oppløsningen skal ikke oppbevares i kjøleskap etter klargjøring.

1. Hvis legemidlet fremdeles ligger i kjøleskap, skal du ta den forseglede blisterpakningen (inneholder hetteglass med pulver og hetteglass med oppløsningsvæske ferdigmontert med systemet for rekonstituering) ut av kjøleskapet og la den nå romtemperatur (mellom 15 °C og 25 °C).
2. Vask hendene dine grundig med såpe og varmt vann.
3. Åpne ADYNOVI-blisterpakningen ved å trekke av lokket. Ta BAXJECT III-systemet ut av blisterpakningen.
4. Sett hetteglasset med pulver på et flatt underlag med hetteglasset med oppløsningsvæske øverst (figur 1). Hetteglasset med oppløsningsvæske har en blå stripe. Ikke fjern det blå lokket før dette står beskrevet i et senere trinn.
5. Hold hetteglasset med pulver i BAXJECT III-systemet med den ene hånden, og trykk hetteglasset med oppløsningsvæske fast ned med den andre hånden inntil systemet er helt sammenpresset og oppløsningsvæsken strømmer inn i hetteglasset med pulver (figur 2). Ikke hell på systemet før overføringen er ferdig.
6. Kontroller at all oppløsningsvæsken er overført. Virvle forsiktig til alt materialet er oppløst (figur 3). Sørg for at pulveret løser seg helt opp, ellers vil ikke hele den rekonstituerte

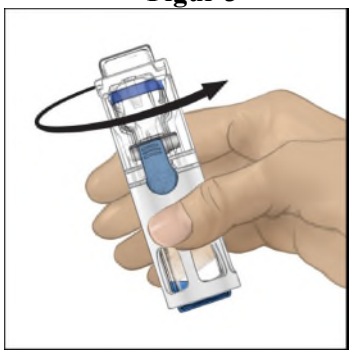
oppløsningen passere gjennom filteret i enheten. Legemidlet løser seg opp raskt (vanligvis på under 1 minutt). Etter rekonstituering skal oppløsningen være klar, fargeløs og uten fremmedpartikler.

Figur 1

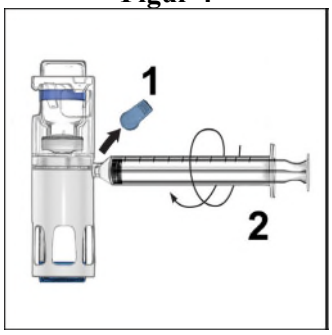
Figur 2



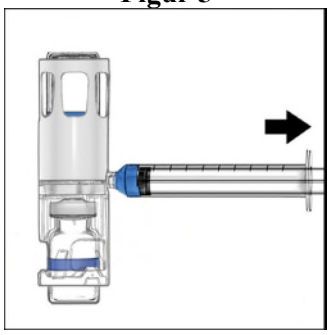
Figur 3



Figur 4



Figur 5



Instruksjoner for injeksjon

Antiseptisk teknikk (ren og lavt bakterienivå) er påkrevd under administrering.

Viktig merknad:

- Den klargjorte oppløsningen skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering (oppløsningen skal være klar, fargeløs og uten partikler).
  Skal ikke brukes hvis oppløsningen ikke er helt klar eller ikke fullstendig oppløst.

1. Fjern det blå lokket fra BAXJECT III (figur 4). **Ikke trekk luft inn i sprøyten**. Koble sprøyten til BAXJECT III. Bruk av en luer-lock-sprøyte er anbefalt.
2. Snu systemet opp ned (hetteglasset med pulver er nå øverst). Trekk den rekonstituerte oppløsningen inn i sprøyten ved å trekke stempelet langsomt tilbake (figur 5).
3. Koble fra sprøyten, fest en kanyle med vinger til sprøyten og injiser den rekonstituerte væsken inn i en vene. Væsken skal administreres langsomt, med en hastighet som bestemmes av pasientens komfortnivå, og som ikke overskrider 10 ml per minutt. (Se avsnitt 4, «Mulige bivirkninger»).
4. Eventuell ubrukt oppløsning skal kastes på en egnet måte.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Behandling etter behov
I følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke synke under det oppgitte plasmaaktivitetsnivået (i % av det normale eller IE/dl) i den tilsvarende perioden. Tabellen nedenfor kan brukes som retningslinje for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi.

Tabell 1: Retningslinje for dosering ved blødningsepisoder og kirurgi

Grad av blødning / type kirurgisk prosedyre	Nødvendig faktor VIII-nivå (% eller IE/dl)	Hyppighet av doser (timer) / varighet av behandling (dager)
Blødning		
Tidlig hemartrose, muskelblødning eller oral blødning.	20 – 40	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24. time. Minst 1 dag til blødningsepisoden, indikert ved smerte, er over eller tilheling er oppnådd.
Mer omfattende hemartrose, muskelblødning eller hematom	30 – 60	Gjenta injeksjonene hver 12. til 24. time i 3–4 dager eller mer til smerte og akutt uførhet er borte.
Livstruende blødninger.	60 – 100	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24. time til trusselen er borte.
Kirurgi		
Mindre Inkludert tanntrekking.	30 – 60	Hver 24. time minst 1 dag, til tilheling er oppnådd.
Større	80 – 100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonene hver 8. til 24. time til adekvat sårtilheling, fortsett deretter behandling i minst ytterligere 7 dager for å opprettholde en faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Profylakse
For langsiktig profylakse er anbefalt dose 40 til 50 IE ADYNOVI per kg kroppsvekt to ganger i uken med intervaller på 3–4 dager. Justering av doser og administrasjonsintervaller kan vurderes basert på oppnådde FVIII-nivåer og individuell blødningstendens.

Pediatrisk populasjon
Dosering ved behandling etter behov hos pediatriske pasienter (fra 12 til 18 år) er den samme som hos voksne pasienter. Profylaktisk behandling for pasienter fra 12 til <18 år er den samme som hos voksne pasienter. Langsiktig sikkerhet av ADYNOVI hos barn under 12 århar ennå ikke blitt fastslått. Justering av doser og administrasjonsintervaller kan vurderes basert på oppnådde FVIII-nivåer og individuell blødningstendens.