

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADYNOVI 250 IU / 5 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADYNOVI 500 IU / 5 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADYNOVI 1 000 IU / 5 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADYNOVI 2 000 IU / 5 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADYNOVI 3 000 IU / 5 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ADYNOVI 250 IU / 5 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 250 IU lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), rurioktokogu alfa pegolu, což odpovídá koncentraci 50 IU/ml po rekonstituci s 5 ml rozpouštědla.

ADYNOVI 500 IU / 5 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 500 IU lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), rurioktokogu alfa pegolu, což odpovídá koncentraci 100 IU/ml po rekonstituci s 5 ml rozpouštědla.

ADYNOVI 1 000 IU / 5 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 1 000 IU lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), rurioktokogu alfa pegolu, což odpovídá koncentraci 200 IU/ml po rekonstituci s 5 ml rozpouštědla.

ADYNOVI 2 000 IU / 5 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 2 000 IU lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), rurioktokogu alfa pegolu, což odpovídá koncentraci 400 IU/ml po rekonstituci s 5 ml rozpouštědla.

ADYNOVI 3 000 IU / 5 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 3 000 IU lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), rurioktokogu alfa pegolu, což odpovídá koncentraci 600 IU/ml po rekonstituci s 5 ml rozpouštědla.

Síla (IU) je stanovena pomocí chromogenního testu. Specifická aktivita přípravku ADYNOVI odpovídá přibližně 3 800-6 000 IU/mg bílkoviny.

Rurioktokog alfa pegol (PEGylovaný lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je protein, který má 2 332 aminokyselin s molekulovou hmotností přibližně 280 kDa, konjugovaný s 20 kDa polyethylenglykolem (PEG). Vyrábí se technologií rekombinantní DNA v buněčné linii vaječníků čínského křečika (CHO).

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 0,45 mmol (10 mg) sodíku, viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok (prášek pro injekční roztok).

Prášek: bílý až téměř bílý drolivý prášek.
Rozpouštědlo: čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u pacientů ve věku 12 let a více s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má probíhat pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie.

Dříve neléčení pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku ADYNOVI u dříve neléčených pacientů nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Sledování léčby

V průběhu léčby se doporučuje, aby se podávaná dávka a četnost opakovaných infuzí řídily podle vhodného stanovení hladin faktoru VIII. Odpověď jednotlivých pacientů na faktor VIII se může lišit, a pacienti tak mohou vykazovat různé poločasy a recovery. Dávku vycházející z tělesné hmotnosti může být nutné upravit u pacientů s podváhou nebo nadváhou. Zejména v případech velkých chirurgických intervencí je nezbytné přesné sledování substituční terapie pomocí vyšetření koagulace (plazmatické aktivity faktoru VIII).

Terénní studie ukázala, že plazmatické hladiny faktoru VIII lze sledovat buď pomocí vyšetření využívajícího chromogenní substráty, nebo pomocí jednofázového koagulačního vyšetření, která se běžně používají v klinických laboratořích.

Dávkování

Dávka a trvání substituční terapie závisí na závažnosti deficitu faktoru VIII, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet podávaných jednotek faktoru VIII se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (IU), které souvisejí se stávající normou WHO (Světové zdravotnické organizace) pro přípravky s koncentrátem faktoru VIII. Aktivita faktoru VIII v plazmě se vyjadřuje buď v procentech (vzhledem k normální lidské plazmě), nebo přednostně v mezinárodních jednotkách (vzhledem k Mezinárodní normě pro faktor VIII v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (IU) aktivity faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba podle potřeby

Výpočet požadované dávky faktoru VIII je založen na empirickém zjištění, že 1 IU faktoru VIII na kg tělesné hmotnosti zvýší plazmatickou aktivitu faktoru VIII o 2 IU/dl. Požadovaná dávka se stanoví pomocí následujícího vzorce:

Požadovaný počet mezinárodních jednotek (IU) = tělesná hmotnost (kg) × požadované zvýšení faktoru VIII (%) × 0,5

Množství přípravku, které je třeba podat, a četnost podávání mají vždy záviset na klinické účinnosti v jednotlivém případě.

V případě následujících krvácivých příhod nemá aktivita faktoru VIII v odpovídajícím časovém úseku klesnout pod danou hladinu plazmatické aktivity (v % normální hodnoty nebo IU/dl).

Následující tabulku 1 lze použít jako návod pro dávkování u krvácivých příhod a operací:

Tabulka 1: Pokyny pro dávkování u krvácivých příhod a chirurgických výkonů

Stupeň krvácení / typ chirurgické procedury	Požadovaná hladina faktoru VIII (v % nebo IU/dl)	Četnost dávek (hodiny) / trvání léčby (dny)
Krvácení Časný hemartros, krvácení do svalu nebo v ústní dutině.	20 – 40	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin. Nejméně 1 den, dokud krvácivá příhoda projevující se bolestí neustoupí nebo nedojde ke zhojení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalu nebo hematom	30 – 60	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin po 3–4 dny nebo déle, dokud bolest a akutní postižení neustoupí.
Život ohrožující krvácení.	60 – 100	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin, dokud ohrožení nepomine.
Operace <i>Menší</i> Včetně extrakce zubu.	30 – 60	Každých 24 hodin nejméně 1 den, dokud nedojde ke zhojení.
<i>Velká</i>	80 – 100 (před a po operaci)	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin, dokud nedojde k dostatečnému zhojení rány. Poté pokračujte v terapii alespoň dalších 7 dnů, aby se aktivita faktoru VIII udržovala na 30 % až 60 % (IU/dl).

Profylaxe

Při dlouhodobé profylaxi je doporučená dávka 40 až 50 IU přípravku ADYNOVI na kg tělesné hmotnosti dvakrát týdně ve 3- až 4denních intervalech. Na základě dosažených hladin FVIII a individuálního krvácivého stavu lze zvážit úpravy dávek a intervalů podání (viz bod 5.1, 5.2).

Pediatrická populace

Dávkování při léčbě podle potřeby u pediatrických pacientů (ve věku 12 až 18 let) je stejné jako u dospělých pacientů. Profylaktická léčba u pacientů ve věku od 12 do < 18 let je stejná jako u dospělých pacientů. V současnosti dostupné údaje u pacientů mladších 12 let jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2. Na základě dosažených hladin FVIII a individuálního krvácivého stavu lze zvážit úpravy dávek a intervalů podání (viz body 5.1, 5.2).

Způsob podání

Přípravek ADYNOVI je určen k intravenóznímu podání.

Rychlost podávání se má stanovit tak, aby podání bylo pro pacienta pohodlné a rychlost byla do maximálně 10 ml/min.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, mateřskou molekulu oktokogu alfa nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Známá alergická reakce na myší nebo křeččí bílkovinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

Při léčbě přípravkem ADYNOVI byly hlášeny hypersenzitivní reakce alergického typu včetně anafylaxe. Léčivý přípravek obsahuje stopová množství myších a křeččích bílkovin. Objeví-li se příznaky hypersenzitivity, pacientům se má doporučit, aby ihned přerušili používání tohoto léčivého přípravku a obrátili se na svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných známkách hypersenzitivních reakcí, včetně kopřivky, generalizované kopřivky, tísně na hrudi, sípotu, hypotenze a anafylaxe.

V případě šoku je zapotřebí dodržovat standardní lékařský postup pro léčbu šoku.

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko tvorby inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 50 dnů expozice, ale pokračuje po celý život, i když riziko je méně časté.

Klinický význam tvorby inhibitorů bude záviset na titru inhibitorů, přičemž nízký titr představuje menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory s vysokým titrem.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na tvorbu inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.

Navození imunitní tolerance (Immune Tolerance Induction, ITI)

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o použití přípravku ADYNOVI během ITI.

Kardiovaskulární příhody

U pacientů s existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory může substituční terapie faktorem VIII zvýšit kardiovaskulární riziko.

Komplikace léčby související s katetrem

Je-li nutný přístroj pro centrální venózní přístup (central venous access device, CVAD), je třeba vzít v úvahu komplikace spojené s CVAD, včetně lokálních infekcí, bakteriémie a trombózy v místě katetru.

Informace o pomocné látce, jež je třeba zvážit

Tento léčivý přípravek obsahuje až 12,42 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,62 % doporučeného maximálního denního příjmu 2 g sodíku pro dospělého podle WHO. V závislosti na tělesné hmotnosti a dávkování může pacient dostat více než jednu injekční lahvičku. To je třeba vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku.

Důrazně se doporučuje, aby při každém podání přípravku ADYNOVI pacientovi byl zaznamenán název a číslo šarže přípravku, aby se zachovalo spojení mezi pacientem a šarží léčivého přípravku.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravků s humánním koagulačním faktorem VIII (rDNA) s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

U faktoru VIII nebyly provedeny reprodukční studie na zvířatech. Vzhledem ke vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou k dispozici žádné zkušenosti týkající se použití faktoru VIII během těhotenství a kojení. Proto se má faktor VIII používat během těhotenství a kojení pouze, pokud je to jasně indikováno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ADYNOVI nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Hypersenzitivita nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě injekce, třesavku, zrudnutí, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, tíseň na hrudi, brnění, zvracení, sípot) byly pozorovány vzácně a mohou v některých případech přejít do těžké anafylaxe (včetně šoku).

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku ADYNOVI. Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum (viz bod 5.1).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Bezpečnost přípravku ADYNOVI byla hodnocena u 365 dříve léčených pacientů s těžkou hemofilií A (faktor VIII méně než 1 % normální hodnoty), kteří dostali alespoň jednu dávku přípravku ADYNOVI, v 6 dokončených multicentrických, prospektivních, otevřených klinických hodnoceních a 1 probíhajícím klinickém hodnocení.

Níže uvedená tabulka byla sestavena podle klasifikace orgánových systémů MedDRA (třída orgánových systémů a preferovaný termín).

Frekvence byly vyhodnoceny podle následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené u přípravku ADYNOVI

Třída orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru VIII	Méně časté (PTP)*
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Méně časté
	Anafylaktická reakce**	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
	Závrať	Časté
Poruchy oka	Oční hyperemie	Méně časté
Cévní poruchy	Zrudnutí	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Časté
	Nauzea	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka	Časté
	Svědění vyrážka	Méně časté
	Kopřivka	Časté
Vyšetření	Zvýšený počet eozinofilů	Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce spojená s infuzí	Méně časté
*Frekvence vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčení pacienti. Uvedené frekvence byly vypočítány za použití všech nežádoucích účinků, souvisejících i nesouvisejících. ** Nežádoucí účinek zjištěný během sledování po uvedení na trh.		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivita

Pozorovaná příhoda hypersenzitivity byla mírná přechodná nezávažná vyrážka, která se objevila u 2letého pacienta, u něhož se rozvinula vyrážka již dříve při podávání přípravku ADYNOVI.

Pediatrická populace

Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí se očekává stejná jako u dospělých. Bezpečnost přípravku ADYNOVI byla hodnocena u 38 subjektů ve věku < 6 let a u 34 subjektů ve věku 6 až < 12 let, u kterých bylo zaznamenáno celkem 2 880 dnů expozice (exposure days, ED) resp. 2 975 ED. Průměrný (SD) věk byl 3,3 (1,55) resp. 8,1 (1,92) let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné příznaky předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hemostyptika, hemostatika, koagulační faktor VIII

ATC kód: B02BD02.

Komplex faktor VIII / von Willebrandův faktor se skládá ze dvou molekul (faktor VIII a von Willebrandův faktor) s rozdílnými fyziologickými funkcemi. Když je faktor VIII podán infuzí pacientovi s hemofilií, váže se v pacientově oběhu na von Willebrandův faktor. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor pro aktivovaný faktor IX, a urychluje tak přeměnu faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X přeměňuje protrombin na trombin. Trombin následně mění fibrinogen na fibrin a může dojít ke vzniku sraženiny. Hemofilie A je dědičná porucha krevní koagulace vázaná na pohlaví způsobující snížení hladin faktoru VIII:C a vedoucí k silnému krvácení do kloubů, svalů a vnitřních orgánů, buď spontánně, nebo v důsledku úrazu či poranění během operace. Pomocí substituční léčby se zvyšují plazmatické hladiny faktoru VIII, čímž je umožněna dočasná korekce deficitu faktoru a korekce krvácivých stavů.

Rurioktokog alfa pegol, je pegylovaný rekombinantní lidský faktor VIII s prodlouženým poločasem. Rurioktokog alfa pegol je kovalentní konjugát oktokogu alfa sestávajícího z 2 332 aminokyselin a polyethylenglykolového (PEG) činidla (molekulární hmotnost 20 kDa). Terapeutická aktivita rurioktokogu alfa pegolu je odvozena od oktokogu alfa, který je vyráběn technologií rekombinantní DNA z ovariální buněčné linie čínského křečička. Oktokog alfa se poté kovalentně konjuguje s PEG činidlem. PEG složka je konjugovaná na oktokog alfa za účelem zvýšení plazmatického poločasu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika přípravku ADYNOVI byly hodnoceny v pivotním multicentrickém, otevřeném, prospektivním klinickém hodnocení, ve kterém se porovnávala účinnost profylaktického léčebného režimu podávání přípravku dvakrát týdně s léčbou podle potřeby a stanovovala hemostatická účinnost při léčbě krvácivých příhod. Celkem 137 dříve léčených pacientů (previously treated patients, PTP) mužského pohlaví (ve věku 12 až 65 let) s těžkou hemofilií A dostalo alespoň jednu infuzi přípravku ADYNOVI. Dvacet pět ze 137 subjektů byli dospívající (12 až méně než 18 let věku).

Imunogenita

U žádného ze subjektů, které se účastnily jednoho nebo více ze 6 dokončených klinických hodnocení u dříve léčených pacientů (previously treated patients, PTP), nedošlo k rozvoji přetrvávajících neutralizačních (inhibičních) protilátek proti FVIII o hladině $\geq 0,6$ BU/ml (na základě Nijmegenovy modifikace testu Bethesda). U jednoho pacienta došlo k přechodnému rozvoji inhibitoru FVIII

o nejnižší hodnotě hranice positivity (0,6 BU) během personalizované profylaxe s cílem dosažení hladiny FVIII 8–12 %.

Z probíhající studie u dříve neléčených pacientů ve věku < 6 let s těžkou hemofilií A byly získány předběžné údaje o 9 případech rozvoje inhibitoru FVIII souvisejícího s léčbou přípravkem ADYNOVI.

Profylaktická léčba

Subjekty dostávaly buď profylaktickou léčbu (n = 120) přípravkem ADYNOVI v dávce 40–50 IU na kg dvakrát týdně, nebo léčbu podle potřeby (n = 17) přípravkem ADYNOVI v dávce 10–60 IU na kg po dobu 6 měsíců. Medián intervalu dávkování byl 3,6 dnů a průměrná dávka (SD) byla 48,7 (4,4) IU/kg. Sto osmnáct ze 120 (98 %) subjektů na profylaxi zůstalo na počátečním doporučeném režimu bez úpravy dávky a 2 subjekty během profylaxe zvýšily svou dávku na 60 IU/kg kvůli krvácení v cílových kloubech.

V populaci dle protokolu, tj. v populaci, která dostávala dávky podle specifických požadavků na dávkování uvedených v protokolu, celkem 101 subjektů ve skupině profylaktické léčby dostávalo přípravek v režimu dávkování dvakrát týdně a 17 subjektů ve skupině léčby podle potřeby bylo léčeno epizodicky. Medián ročního výskytu krvácení (annualised bleed rate, ABR) ve skupině léčby podle potřeby činil 41,5 ve srovnání s 1,9 ve skupině s profylaktickým režimem podávání přípravku dvakrát týdně. Medián ABR do kloubu (Q1; Q3) ve skupině léčené podle potřeby byl 38,1 (24,5; 44,6) ve srovnání s 0,0 (0,0; 2,0) ve skupině na profylaxi a medián spontánního ABR činil 21,6 (11,2; 33,2) ve skupině léčené podle potřeby v porovnání s 0,0 (0,0; 2,2) ve skupině na profylaxi. Výsledky populace pro úplnou analýzu byly podobné jako u populace dle protokolu. Je třeba upozornit, že ABR není srovnatelná mezi různými koncentráty faktoru a mezi různými klinickými hodnoceními.

U čtyřiceti ze 101 subjektů (40 %) nedošlo k žádným krvácivým příhodám, u 58 ze 101 subjektů (57 %) nedošlo k žádným příhodám krvácení do kloubu a u 58 ze 101 subjektů (57 %) nedošlo k žádným spontánním krvácivým příhodám ve skupině na profylaxi. U všech subjektů ve skupině s léčbou podle potřeby došlo ke krvácivé příhodě včetně krvácení do kloubu nebo spontánní krvácivé příhody.

Léčba krvácivých příhod

V populaci dle protokolu bylo léčeno přípravkem ADYNOVI celkem 518 krvácivých příhod. Z těchto krvácivých příhod se jich 361 (n = 17 subjektů) vyskytlo ve skupině s léčbou podle potřeby a 157 (n = 61 subjektů) se vyskytlo ve skupině na profylaxi. Medián dávky infuze k léčbě všech krvácivých příhod v populaci dle protokolu byl 32,0 (mezikvartilové rozpětí (IQR): 21,5) IU na kg. Celkově bylo 95,9 % krvácivých příhod pod kontrolou pomocí 1 až 2 infuzí a 85,5 % bylo pod kontrolou pomocí pouze 1 infuze. U 518 krvácivých příhod byla u 96,1 % odpověď na léčbu přípravkem ADYNOVI hodnocena jako vynikající (úplná úleva od bolesti a vymizení objektivních známek krvácení po jedné infuzi) nebo dobrá (jednoznačná úleva od bolesti a/nebo zlepšení známek krvácení po jedné infuzi).

Pediatrická populace ve věku < 12 let

Celkem 66 PTP s těžkou hemofilií A (32 subjektů ve věku < 6 let a 34 subjektů ve věku 6 až < 12 let) dostávalo přípravek v pediatrické studii. Profylaktický režim byl 40 až 60 IU/kg přípravku ADYNOVI dvakrát týdně. Průměrná dávka (SD) byla 54,3 (6,3) IU/kg a medián četnosti infuzí za týden byl 1,87. Medián celkové ABR byl 2,0 (IQR: 3,9) u 65 subjektů v populaci dle protokolu a mediány ABR pro spontánní krvácivé příhody a příhody krvácení do kloubu činily oba 0 (IQR: 1,9). U dvaceti čtyř ze 65 subjektů (37 %) nedošlo k žádným krvácivým příhodám, u 47 ze 65 subjektů (72 %) nedošlo k žádným příhodám krvácení do kloubu a u 43 ze 65 subjektů (66 %) nedošlo k žádným spontánním krvácivým příhodám při profylaxi.

Ze 70 krvácivých příhod pozorovaných během pediatrické studie se 82,9 % dostalo pod kontrolu pomocí 1 infuze a 91,4 % se dostalo pod kontrolu pomocí 1 nebo 2 infuzí. Kontrola krvácení byla vyhodnocena jako vynikající (úplná úleva od bolesti a vymizení objektivních známek krvácení po jedné infuzi) nebo dobrá (jednoznačná úleva od bolesti a/nebo zlepšení známek krvácení po jedné infuzi) u 63 ze 70 (90,0 %) krvácivých příhod.

Perioperační péče (chirurgická profylaxe)

Bylo provedeno a vyhodnoceno celkem 21 velkých chirurgických procedur a 5 dalších menších chirurgických zákroků u 21 individuálních subjektů v chirurgické studii. U velkých operací se úvodní dávka před operací pohybovala v rozmezí od 36 IU/kg do 109 IU/kg (medián: 63 IU/kg); a pooperační celková dávka v rozmezí 186 IU/kg až 1 320 IU/kg (medián: 490 IU/kg). Medián celkové dávky u velkých operací byl 553 IU/kg (rozmezí: 248–1 394 IU/kg) a medián celkové dávky u menších chirurgických zákroků byl 106 IU/kg (rozmezí: 76–132 IU/kg).

Perioperační hemostatická účinnost byla hodnocena jako vynikající (krevní ztráta menší než nebo rovnající se očekávané krevní ztrátě u stejného typu procedury prováděné u nehemofilického pacienta a požadované množství složek krve pro transfuze menší než nebo stejné jako množství očekávané u nehemofilické populace) u všech 26 (21 velkých, 5 menších) procedur. Medián (IQR) pozorované intraoperační krevní ztráty (n = 14) činil 10,0 (20,0) ml v porovnání s předpokládanou průměrnou krevní ztrátou (n = 14) 150,0 (140,0) ml u velkých ortopedických operací.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ADYNOVI u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě vrozeného deficitu faktoru VIII. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Dlouhodobá profylaktická léčba u pediatrických a dospělých subjektů

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost přípravku ADYNOVI v profylaxi a v léčbě krvácivých příhod byly hodnoceny u 216 pediatrických a dospělých dříve léčených pacientů (previously treated patients, PTP) s těžkou hemofilií A, kteří se buď dříve účastnili jiné studie s přípravkem ADYNOVI, nebo nebyli dosud léčeni přípravkem ADYNOVI. V léčené populaci subjekty podstupovaly režim podávání fixní dávky dvakrát týdně, a to v dávce 40 až 50 IU/kg, pokud byly ve věku ≥ 12 let, nebo v dávce 40 až 60 IU/kg, pokud byly ve věku < 12 let. Dávka byla upravována až do výše 80 IU/kg podávaných dvakrát týdně, pokud to bylo nutné z hlediska udržení minimálních hladin FVIII > 1 %. Subjektům, které si zvolily personalizovaný (přízpůsobený farmakokinetice) profylaktický režim, byly podávány dávky až do výše 80 IU/kg v jedné infuzi, které dosahovaly minimálních hladin FVIII ≥ 3 %, a to nejméně dvakrát týdně. Roční výskyt krvácení (annualised bleed rate, ABR) při profylaktickém režimu a místo a etiologie krvácení jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Roční výskyt krvácení (annualised bleed rate, ABR) dle profylaktického režimu (populace ITT)

Etiologie místa krvácení	Dvakrát týdně (n = 186)	Každých 5 dnů (n = 56)	Každých 7 dnů (n = 15)	Dle FK ^a (n = 25)
	Průměr [Bodový odhad – 95% interval spolehlivosti]			
Celkem	2,2 [1,85 – 2,69]	2,1 [1,54 – 2,86]	2,7 [1,44 – 5,20]	2,6 [1,70 – 4,08]
V místě kloubu	1,2 [0,96 – 1,58]	1,1 [0,81 – 1,55]	2,0 [0,90 – 4,62]	1,4 [0,91 – 2,17]
Spontánní	1,2 [0,92 – 1,56]	1,3 [0,87 – 2,01]	1,8 [0,78 – 4,06]	1,0 [0,54 – 1,71]

Bodové odhady a 95% intervaly spolehlivosti získané ze zobecněného lineárního modelu, který odpovídá negativně binomickému rozdělení s logaritmicovou spojovací funkcí.
Subjekty, kterým jsou podávány dávky v několika režimech, jsou zahrnuty do souhrnů pro více režimů.
Zahrnuje všechny subjekty ve studii (dospělí a pediatričtí pacienti ve věku < 18 let podstupující dávkovací režim dvakrát týdně a režim přízpůsobený FK. Žádní pacienti ve věku < 12 let nebyli zahrnuti do režimu podávání dávky každý 5 a 7 den.
ITT = všichni zařazení nemocní (intent-to-treat population)
n = počet subjektů zařazených do analýzy
^a S cílem dosažení minimálních hladin aktivity FVIII ≥ 3 % normální hodnoty

Je třeba upozornit, že ABR není srovnatelná mezi různými koncentráty faktoru a mezi různými klinickými hodnoceními.

Dlouhodobá hemostatická účinnost byla hodnocena u 910 krvácivých příhod léčených přípravkem ADYNOVI a byla ohodnocena jako vynikající nebo dobrá u 88,5 % krvácivých příhod. Ve všech věkových kategoriích a u dávkovacího režimu s fixní dávkou i dávkovacího režimu přizpůsobeného FK bylo > 85 % léčby krvácení ohodnoceno jako vynikající nebo dobré. Většina krvácivých příhod byla léčena jednou (74,0 %) nebo dvěma (15,4 %) infuzemi.

Klinické hodnocení PROPEL personalizované profylaxe u dospívajících a dospělých subjektů

Bezpečnost a účinnost přípravku ADYNOVI byly hodnoceny v prospektivní, randomizované, otevřené, multicentrické studii u 121 (115 randomizovaných) dříve léčených dospívajících (ve věku 12–18 let) a dospělých pacientů (previously treated patients, PTP) s těžkou hemofilií A po dobu léčby 12 měsíců. Tato studie porovnávala 2 profylaktické režimy dávkování přípravku ADYNOVI přizpůsobeného FK, které dosahovaly cíle minimálních hladin faktoru VIII 1–3 % v případě podávání dávky dvakrát týdně (n = 57) nebo 8–12 % v případě podávání dávky každý druhý den (n = 58), a to na základě hodnocení podílů subjektů, u kterých celkový ABR byl v druhém 6měsíčním období studie roven 0.

Průměrné profylaktické dávky podávané ve skupině s minimální hladinou 1–3 % byly 3 866,1 IU/kg za rok [(průměrný počet (SD) infuzí/týden = 2,3 (0,58)] a ve skupině s minimální hladinou 8–12 % byly 7 532,8 IU/kg za rok [(průměrný počet (SD) infuzí/týden = 3,6 (1,18)]. Po úpravě dávky během prvního 6měsíčního období profylaxe se medián minimálních hladin ve druhém 6měsíčním období (na základě jednostupňového testu srážlivosti a vypočten na konci plánovaného intervalu infuze) pohyboval od 2,10 IU/dl do 3,00 IU/dl ve skupině s minimální hladinou 1–3 % a od 10,70 IU/dl do 11,70 IU/dl ve skupině s minimální hladinou 8–12 %, což ukazuje, že dávkování v obou těchto profylaktických režimech bylo obecně adekvátní k dosažení a udržení požadovaných minimálních hladin FVIII.

Primárního cílového parametru studie, podíl subjektů v populaci pacientů ITT, které měly celkový ABR roven 0 během druhého 6měsíčního období, nebylo dosaženo v populaci pacientů ITT s p hodnotou 0,0545, ale byl dosažen dle protokolu v populaci s p hodnotou 0,0154.

Podíly randomizovaných subjektů s celkovým ABR, spontánním ABR a spontánním ročním výskytem krvácení do kloubu (annualised joint bleeding rates, AJBR) o hodnotě 0 během druhého 6měsíčního období studie jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Roční výskyt krvácení (annualised bleeding rate, ABR) o hodnotě 0, druhé 6měsíční období studie

	Podíl subjektů bez krvácení za dobu 6 měsíců [Bodový odhad – 95% interval spolehlivosti]	
	Populace ITT	
	Minimální hladina 1–3 % (n = 57)	Minimální hladina 8–12 % (n = 58)
Celkový ABR roven 0	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
Spontánní ABR roven 0	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
Spontánní AJBR roven 0	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]
<i>ABR = roční výskyt krvácení. AJBR = roční výskyt krvácení do kloubu. Roční výskyt krvácení stanovený vydělením počtu krvácení dobou trvání observačního období v letech.</i>		
	Podíl subjektů bez krvácení za dobu 6 měsíců [Bodový odhad – 95% interval spolehlivosti]	
	Populace dle protokolu	
	Minimální hladina 1–3 % (n = 52)	Minimální hladina 8–12 % (n = 43)
Celkový ABR roven 0	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
Spontánní ABR roven 0	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]

	Podíl subjektů bez krvácení za dobu 6 měsíců [Bodový odhad – 95% interval spolehlivosti]	
Spontánní AJBR roven 0	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]
<i>ABR = roční výskyt krvácení. AJBR = roční výskyt krvácení do kloubu. Populace dle protokolu = všechny subjekty, které dokončily dalších 6 měsíců profylaktické léčby a nevykazovaly žádné významné odchylky od protokolu, které by ovlivňovaly výsledky studie. Roční výskyt krvácení stanovený vydělením počtu krvácení dobou trvání observačního období v letech.</i>		

Je třeba upozornit, že ABR není srovnatelná mezi různými koncentráty faktoru a mezi různými klinickými hodnoceními.

Hodnoty celkového ABR, spontánního ABR a spontánního AJBR během druhého 6měsíčního období studie jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Roční výskyt krvácení (annualised bleeding rate, ABR) pro druhé 6měsíční období studie

	(Populace ITT)			
	Minimální hladina 1–3 % (n = 57)		Minimální hladina 8–12 % (n = 53)	
	Medián	Průměr (SD)	Medián	Průměr (SD)
Celkový ABR	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
Spontánní ABR	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
Spontánní AJBR	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
<i>ABR = roční výskyt krvácení. AJBR = roční výskyt krvácení do kloubu. Roční výskyt krvácení stanovený vydělením počtu krvácení dobou trvání observačního období v letech.</i>				
	Populace dle protokolu			
	Minimální hladina 1–3 % (n = 52)		Minimální hladina 8–12 % (n = 43)	
	Medián	Průměr (SD)	Medián	Průměr (SD)
Celkový ABR	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
Spontánní ABR	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
Spontánní AJBR	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
<i>ABR = roční výskyt krvácení. AJBR = roční výskyt krvácení do kloubu. Populace dle protokolu = všechny subjekty, které dokončily dalších 6 měsíců profylaktické léčby a nevykazovaly žádné významné odchylky od protokolu, které by ovlivňovaly výsledky studie. Roční výskyt krvácení stanovený vydělením počtu krvácení dobou trvání observačního období v letech.</i>				

Celkem 242 krvácivých příhod u 66 subjektů bylo léčeno přípravkem ADYNOVI; 155 krvácení u 40 subjektů ve skupině s minimální hladinou 1–3 % a 87 krvácení u 26 subjektů ve skupině s minimální hladinou 8–12 %. Většina příhod krvácení (86,0 %, 208/242) byla léčena 1 nebo 2 infuzemi a léčba krvácení při řešení krvácivé příhody byla ohodnocena jako vynikající nebo dobrá u 84,7 % (205/242) krvácení.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) přípravku ADYNOVI byla hodnocena ve zkřížené studii s oktokogem alfa u 26 subjektů (18 dospělých a 8 dospívajících) a u 22 subjektů (16 dospělých a 6 dospívajících) po 6 měsících léčby přípravkem ADYNOVI. Plazmatická aktivita faktoru VIII byla měřena pomocí jednofázového koagulačního vyšetření a chromogenního testu.

Přípravek ADYNOVI má 1,4násobně až 1,5násobně prodloužený poločas v porovnání s rekombinantním lidským koagulačním faktorem VIII (oktokog alfa) u dospívající a dospělé populace na základě jednofázového koagulačního vyšetření a chromogenního testu. Rovněž bylo pozorováno zvýšení AUC a snížení clearance v porovnání s mateřskou molekulou, oktokogem alfa. Inkrementální recovery bylo u obou přípravků srovnatelné. Změna FK parametrů byla podobná u dospělé i dospívající populace a také mezi jednofázovým koagulačním vyšetřením a stanovením pomocí chromogenního substrátu.

Farmakokinetika v pediatrické populaci

Jsou k dispozici farmakokinetické parametry vypočítané z údajů od 39 subjektů ve věku méně než 18 let (analýza populace se záměrem léčit) u 14 dětí (2 mladší 6 let), 17 starších dětí (ve věku 6 až méně než 12 let) a 8 dospívajících subjektů (ve věku 12 až < 18 let věku). Prodloužení poločasu u pediatrické populace bylo 1,3násobné až 1,5násobné na základě jednofázového koagulačního vyšetření a chromogenního testu. Průměrná clearance (na základě tělesné hmotnosti) přípravku ADYNOVI byla vyšší a průměrný poločas byl nižší u dětí ve věku méně než 12 let v porovnání s dospělými.

U dětí ve věku méně než 12 let může být nutná vyšší dávka, viz bod 4.2.

Tabulka 6: Farmakokinetické parametry při chromogenním testu (Aritmetický průměr ± SD)

FK parametry	ADYNOVI Dospělí (18 let a starší) n = 18 Dávka: 45 ± 5 IU/kg	ADYNOVI Dospívající (12 – < 18 let) n = 8 Dávka: 45 ± 5 IU/kg	ADYNOVI Pediatričtí pacienti (6 – < 12 let) n = 17 Dávka: 50 ± 10 IU/kg	ADYNOVI Pediatričtí pacienti (< 6 let) n = 14 Dávka: 50 ± 10 IU/kg
Plán	Individuální FK s kompletním odběrem vzorků ^a		Populační FK s odběrem malého počtu vzorků ^b	
Terminální poločas [h]	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
MRT [h]	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
CL [ml/(kg·h)] ^d	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Inkrementální recovery [(IU/dl)/(IU/kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	na ^c (2,19 ± 0,40)	na ^c (1,90 ± 0,27)
AUC _{0-Inf} [IU·h/dl]	2 589 ± 848	1 900 ± 841	2 259 ± 514	2 190 ± 1 593
V _{ss} [dl/kg]	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
C _{max} [IU/dl]	145 ± 29	117 ± 28	na ^c (130 ± 24)	na ^c (117 ± 16)

Zkratky: C_{max}: maximální pozorovaná aktivita; AUC: plocha pod křivkou; MRT: střední retenční doba; CL: clearance; V_{ss}: distribuční objem v ustáleném stavu korigovaný na tělesnou hmotnost,

^a Individuální FK se 12 odběry po infuzi.

^b Populační FK model se 3 odběry po infuzi na základě randomizovaného rozpisu odběrů.

^c NA, nevztahuje se, protože inkrementální recovery a C_{max} u dětí byly stanoveny pomocí individuální FK. Výsledky pro inkrementální recovery a C_{max} stanovené pomocí individuální FK v závorkách.

^d Hodnota clearance 12,18 ml/(kg·h) pro subjekt 122001 ve věkové skupině 12 až < 18 let nebyla zahrnuta do analýzy clearance.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studii toxicity po opakovaném podávání prováděné na opicích *Cynomolgus* došlo u dvou zvířat ve skupině se střední dávkou (350 IU/kg) k vakuolizaci v ledvinách. Vakuolizace po 2 týdnech neustoupila. Význam této vakuolizace ledvin pozorované v předklinické studii pro člověka není znám.

Neklinické údaje jsou omezeny na 1 měsíc expozice a s přípravkem ADYNOVI nebyly provedeny žádné studie na juvenilních zvířatech. Proto nebylo možné vyvodit závěr ohledně potenciálních rizik hromadění PEG v různých tkáních/orgánech, která jsou relevantní při dlouhodobém používání přípravku ADYNOVI u pediatrické populace.

S přípravkem ADYNOVI nebyly provedeny žádné studie genotoxicity, kancerogenity ani reprodukční toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Mannitol (E421)
Dihydrát trehalosy
Histidin
Glutathion
Chlorid sodný
Dihydrát chloridu vápenatého (E509)
Trometamol
Polysorbát 80 (E433)

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky.

Před otevřením lze léčivý přípravek uchovávat při pokojové teplotě (až do 30 °C) po dobu až 3 měsíců. Konec 3měsíčního uchovávání při pokojové teplotě je třeba zaznamenat na krabičku přípravku. Toto datum nesmí být pozdější než datum původně uvedené na krabičce. Na konci tohoto období se přípravek nesmí vrátit zpět do chladničky, je nutné jej použít nebo zlikvidovat.

Po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného přípravku byla prokázána na dobu 3 hodin při teplotě nepřekračující 30 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud metoda rekonstituce nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, je nutné přípravek použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání rekonstituovaného přípravku jsou v odpovědnosti uživatele. Chraňte před chladem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.

Přípravek ADYNOVI se zařízením BAXJECT II Hi-Flow: Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek ADYNOVI v systému BAXJECT III: Uchovávejte uzavřený blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy I uzavřená chlorbutylovou pryžovou zátkou obsahující 250 IU, 500 IU, 1 000 IU, 2 000 IU nebo 3 000 IU prášku.

Injekční lahvička ze skla třídy I uzavřená chlorbutylovou nebo brombutylovou pryžovou zátkou obsahující 5 ml vody pro injekci.

Léčivý přípravek se dodává v jedné z těchto sestav:

- Přípravek ADYNOVI se zařízením BAXJECT II Hi-Flow: Balení obsahuje injekční lahvičku s práškem, injekční lahvičku s rozpouštědlem a zařízení pro rekonstituci (BAXJECT II Hi-Flow).
- Přípravek ADYNOVI v systému BAXJECT III: Balení obsahuje systém BAXJECT III připravený k okamžitému použití v uzavřeném blistru s injekční lahvičkou s práškem a injekční lahvičkou s rozpouštědlem předem sestavenými pro rekonstituci.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

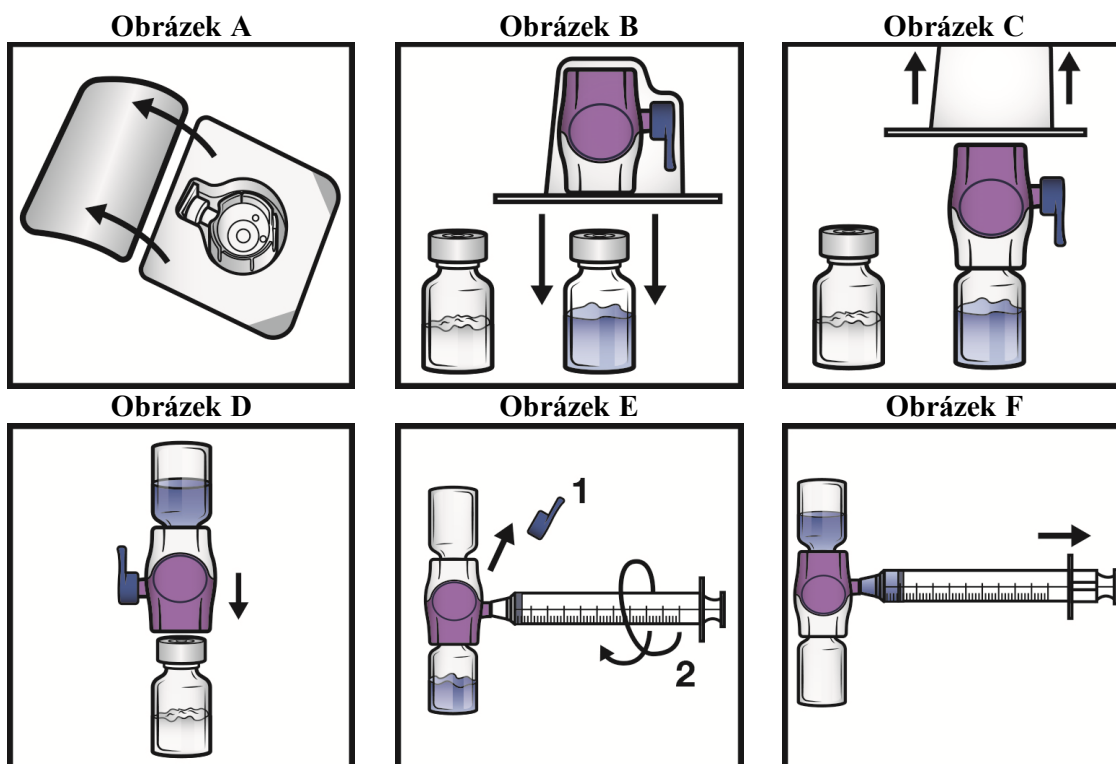
Před podáním je třeba rekonstituovaný léčivý přípravek vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice nebo není zabarven. Roztok má být čirý nebo lehce opalizující. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeniny.

Po rekonstituci má roztok pH 6,7 až 7,3. Osmolalita činí ≥ 380 mosmol/kg.

Příprava a rekonstituce s použitím zařízení BAXJECT II Hi-Flow

K rekonstituci používejte pouze injekční lahvičku s rozpouštědlem a rekonstituční zařízení dodané v balení.

1. Během postupu rekonstituce používejte aseptickou techniku (udržení čistoty a nízkého počtu choroboplodných zárodků) a rovnou pracovní plochu.
2. Nechte injekční lahvičky s práškem a rozpouštědlem před použitím dosáhnout pokojové teploty (mezi 15 °C a 25 °C).
3. Sejměte plastová víčka z injekčních lahviček s práškem a rozpouštědlem.
4. Očistěte pryžové zátky alkoholovým čtverečkem a nechte je před použitím oschnout.
5. Otevřete obal zařízení BAXJECT II Hi-Flow odloupnutím víčka, aniž byste se dotkli vnitřní části (obrázek A). Zařízení z obalu nevyjímejte.
6. Obal převraťte. Zatlačte přímo dolů, aby průhledný plastový hrot zařízení zcela prošel zátkou injekční lahvičky s rozpouštědlem (obrázek B).
7. Uchopte obal zařízení BAXJECT II Hi-Flow za okraj a stáhněte ho ze zařízení (obrázek C). Nesundávejte modré víčko ze zařízení BAXJECT II Hi-Flow. Nedotýkejte se obnaženého fialového plastového hrotu.
8. Převraťte systém tak, aby byla injekční lahvička s rozpouštědlem nahoře. Zatlačením přímo dolů rychle zaveďte fialový plastový hrot zcela zátkou injekční lahvičky s práškem (obrázek D). Podtlak natáhne rozpouštědlo do injekční lahvičky s práškem.
9. Jemně krujte lahvičkou, dokud se prášek zcela nerozpustí. Po rekonstituci chraňte před chladem.



Podávání

- Před podáním vizuálně zkontrolujte rekonstituovaný roztok, zda neobsahuje částice nebo není zabarven.
 - Vzhled rekonstituovaného roztoku má být čirý a bezbarvý.
 - Nepoužívejte, pokud pozorujete částice nebo zabarvení.
- Přípravek podejte co nejdříve, avšak ne déle než 3 hodiny po rekonstituci.

Kroky podávání

1. Sundejte modré víčko ze zařízení BAXJECT II Hi-Flow (obrázek E). **Do injekční stříkačky nenatahujte vzduch.** Připojte injekční stříkačku k zařízení BAXJECT II Hi-Flow. Doporučuje se použít stříkačku typu Luer-lock.
2. Převraťte systém dnem vzhůru (injekční lahvička prášku je nyní nahoře). Natáhněte rekonstituovaný roztok do injekční stříkačky pomalým zatažením za píst (obrázek F).
3. Odpojte injekční stříkačku, připevněte k ní vhodnou jehlu a přípravek aplikujte intravenózně. Pokud má pacient dostat více než jednu injekční lahvičku přípravku ADYNOVI, je možné natáhnout do stejné injekční stříkačky obsahy více injekčních lahviček. K rekonstituci každé injekční lahvičky přípravku ADYNOVI s rozpouštědlem je zapotřebí samostatné zařízení BAXJECT II Hi-Flow.
4. Podávejte po dobu maximálně 5 minut (maximální rychlost infuze je 10 ml za min).

Důrazně se doporučuje, aby se při každém podání přípravku ADYNOVI zaznamenal název a číslo šarže přípravku. Na injekční lahvičce s práškem jsou k dispozici odlepitelné štítky.

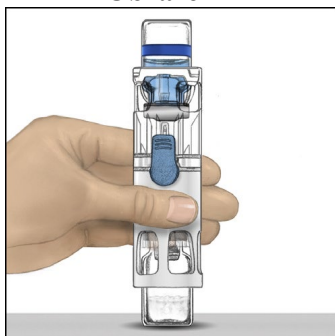
Rekonstituce se systémem BAXJECT III

Pokud víčko zcela neutěsňuje blistr, přípravek nepoužívejte.

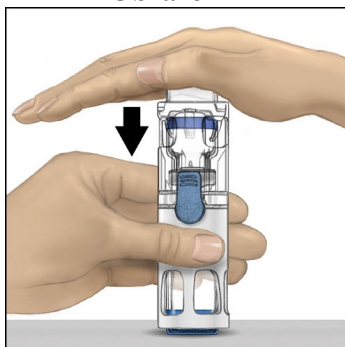
1. Pokud je přípravek ještě uložen v chladničce, vyjměte uzavřený blistr (obsahuje injekční lahvičky s práškem a rozpouštědlem předem sestavené se systémem pro rekonstituci) z chladničky a nechte jej dosáhnout pokojové teploty (mezi 15 °C a 25 °C).
2. Důkladně si umyjte ruce za použití mýdla a teplé vody.

3. Otevřete blistr přípravku ADYNOVI odloupnutím víčka. Vyjměte systém BAXJECT III z blistru.
4. Umístěte injekční lahvičku s práškem na rovný povrch tak, aby byla injekční lahvička s rozpouštědlem nahoře (obrázek 1). Injekční lahvička s rozpouštědlem má modrý proužek. Nesundávejte modré víčko, dokud k tomu v dalším kroku nedostanete pokyn.
5. Jednou rukou přidržujte injekční lahvičku s práškem v systému BAXJECT III, druhou rukou pevně tlačte lahvičku s rozpouštědlem směrem dolů, dokud systém zcela nezaklapne a rozpouštědlo nezačne proudit do injekční lahvičky s práškem (obrázek 2). Systém nenaklánějte, dokud není přenos dokončen.
6. Ověřte, že bylo přeneseno veškeré rozpouštědlo. Jemně kružte lahvičkou, dokud se veškerý prášek nerozpustí (obrázek 3). Ujistěte se, že se prášek zcela rozpustil, jinak přes filtr zařízení neprojde veškerý rekonstituovaný roztok. Přípravek se rozpustí rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a nemá obsahovat částice.

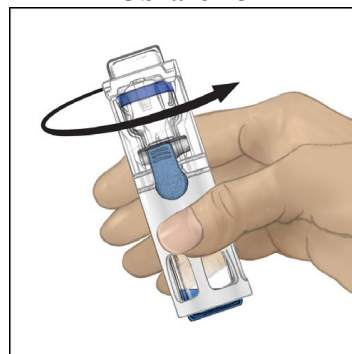
Obrázek 1



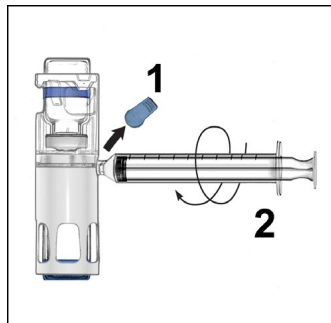
Obrázek 2



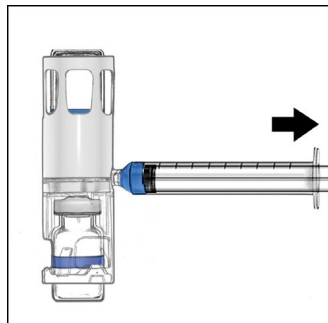
Obrázek 3



Obrázek 4



Obrázek 5



Podávání

- Před podáním vizuálně zkontrolujte rekonstituovaný roztok, zda neobsahuje částice nebo není zabarven.
 - Vzhled rekonstituovaného roztoku má být čirý a bezbarvý.
 - Nepoužívejte, pokud pozorujete částice nebo zabarvení.
- Přípravek podejte co nejdříve, avšak ne déle než 3 hodiny po rekonstituci.

Kroky podávání

1. Sundejte ze zařízení BAXJECT III modré víčko (obrázek 4). **Do injekční stříkačky nenatahujte vzduch.** Připojte k zařízení BAXJECT III injekční stříkačku. Doporučuje se použít stříkačku typu Luer-lock.
2. Převraťte systém dnem vzhůru (injekční lahvička prášku je nyní nahoře). Natáhněte rekonstituovaný roztok do injekční stříkačky pomalým zatažením za píst (obrázek 5).
3. Odpojte injekční stříkačku, připevňte k ní vhodnou jehlu a přípravek aplikujte intravenózně. Pokud má pacient dostat více než jednu injekční lahvičku přípravku ADYNOVI, je možné natáhnout do stejné injekční stříkačky obsahy více injekčních lahviček.
4. Podávejte po dobu maximálně 5 minut (maximální rychlost infuze je 10 ml za min).

Důrazně se doporučuje, aby se při každém podání přípravku ADYNOVI zaznamenal název a číslo šarže přípravku. Na blistru jsou k dispozici odlepitelné štítky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vídeň
Rakousko
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 08. ledna 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 09. listopadu 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADYNOVI 250 IU / 2 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADYNOVI 500 IU / 2 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
ADYNOVI 1 000 IU / 2 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ADYNOVI 250 IU / 2 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 250 IU lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), rurioktokogu alfa pegolu, což odpovídá koncentraci 125 IU/ml po rekonstituci s 2 ml rozpouštědla.

ADYNOVI 500 IU / 2 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 500 IU lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), rurioktokogu alfa pegolu, což odpovídá koncentraci 250 IU/ml po rekonstituci s 2 ml rozpouštědla.

ADYNOVI 1 000 IU / 2 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 1 000 IU lidského koagulačního faktoru VIII (rDNA), rurioktokogu alfa pegolu, což odpovídá koncentraci 500 IU/ml po rekonstituci s 2 ml rozpouštědla.

Síla (IU) je stanovena pomocí chromogenního testu. Specifická aktivita přípravku ADYNOVI odpovídá přibližně 3 800-6 000 IU/mg bílkoviny.

Rurioktokog alfa pegol (PEGylovaný lidský koagulační faktor VIII (rDNA)) je protein, který má 2 332 aminokyselin s molekulovou hmotností přibližně 280 kDa, konjugovaný s 20 kDa polyethylenglykolem (PEG). Vyrábí se technologií rekombinantní DNA v linii ovariálních buněk čínského křečírka (CHO).

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 0,45 mmol (10 mg) sodíku, viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok (prášek pro injekční roztok).

Prášek: bílý až téměř bílý drolivý prášek.

Rozpouštědlo: čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u pacientů ve věku 12 let a více s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má probíhat pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie.

Dříve neléčení pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku ADYNOVI u dříve neléčených pacientů nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Sledování léčby

V průběhu léčby se doporučuje, aby se podávaná dávka a četnost opakovaných infuzí řídily podle vhodného stanovení hladin faktoru VIII. Odpověď jednotlivých pacientů na faktor VIII se může lišit, a pacienti tak mohou vykazovat různé poločasy a recovery. Dávku vycházející z tělesné hmotnosti může být nutné upravit u pacientů s podváhou nebo nadváhou. Zejména v případě velkých chirurgických intervencí je nezbytné přesné sledování substituční terapie pomocí vyšetření koagulace (plazmatické aktivity faktoru VIII).

Terénní studie ukázala, že plazmatické hladiny faktoru VIII lze sledovat buď pomocí vyšetření využívajícího chromogenní substráty, nebo pomocí jednofázového koagulačního vyšetření, která se běžně používají v klinických laboratořích.

Dávkování

Dávka a trvání substituční terapie závisí na závažnosti deficitu faktoru VIII, na místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet podávaných jednotek faktoru VIII se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (IU), které souvisejí se stávající normou WHO (Světové zdravotnické organizace) pro přípravky s koncentrátem faktoru VIII. Aktivita faktoru VIII v plazmě se vyjadřuje buď v procentech (vzhledem k normální lidské plazmě), nebo přednostně v mezinárodních jednotkách (vzhledem k Mezinárodní normě pro faktor VIII v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (IU) aktivity faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII v jednom ml normální lidské plazmy.

Léčba podle potřeby

Výpočet požadované dávky faktoru VIII je založen na empirickém zjištění, že 1 IU faktoru VIII na kg tělesné hmotnosti zvýší plazmatickou aktivitu faktoru VIII o 2 IU/dl. Požadovaná dávka se stanoví pomocí následujícího vzorce:

Požadovaný počet mezinárodních jednotek (IU) = tělesná hmotnost (kg) × požadované zvýšení faktoru VIII (%) × 0,5

Množství přípravku, které je třeba podat, a četnost podávání mají vždy záviset na klinické účinnosti v jednotlivém případě.

V případě následujících krvácivých příhod nemá aktivita faktoru VIII v odpovídajícím časovém úseku klesnout pod danou hladinu plazmatické aktivity (v % normální hodnoty nebo IU/dl).

Následující tabulku 1 lze použít jako návod pro dávkování u krvácivých příhod a operací:

Tabulka 1: Pokyny pro dávkování u krvácivých příhod a chirurgických výkonů

Stupeň krvácení / typ chirurgické procedury	Požadovaná hladina faktoru VIII (v % nebo IU/dl)	Četnost dávek (hodiny) / trvání léčby (dny)
Krvácení Časný hemartros, krvácení do svalu nebo v ústní dutině.	20 – 40	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin. Nejméně 1 den, dokud krvácivá příhoda projevující se bolestí neustoupí nebo nedojde ke zhojení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalu nebo hematom	30 – 60	Opakujte injekce každých 12 až 24 hodin po 3–4 dny nebo déle, dokud bolest a akutní postižení neustoupí.
Život ohrožující krvácení.	60 – 100	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin, dokud nedojde ohrožení nepomine.
Operace <i>Menší</i> Včetně extrakce zubu.	30 – 60	Každých 24 hodin nejméně 1 den, dokud nedojde ke zhojení.
<i>Velká</i>	80 – 100 (před a po operaci)	Opakujte injekce každých 8 až 24 hodin, dokud nedojde k dostatečnému zhojení rány. Poté pokračujte v terapii alespoň dalších 7 dnů, aby se aktivita faktoru VIII udržovala na 30 % až 60 % (IU/dl).

Profylaxe

Při dlouhodobé profylaxi je doporučená dávka 40 až 50 IU přípravku ADYNOVI na kg tělesné hmotnosti dvakrát týdně ve 3 až 4denních intervalech. Na základě dosažených hladin FVIII a individuálního krvácivého stavu lze zvážit úpravy dávek a intervalů podání (viz bod 5.1, 5.2).

Pediatrická populace

Dávkování při léčbě podle potřeby u pediatrických pacientů (ve věku 12 až 18 let) je stejné jako u dospělých pacientů. Profylaktická léčba u pacientů ve věku od 12 do < 18 let je stejná jako u dospělých pacientů. V současnosti dostupné údaje u pacientů mladších 12 let jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2. Na základě dosažených hladin FVIII a individuálního krvácivého stavu lze zvážit úpravy dávek a intervalů podání (viz body 5.1, 5.2).

Způsob podání

Přípravek ADYNOVI je určen k intravenóznímu podání.

Rychlost podávání se má stanovit tak, aby podání bylo pro pacienta pohodlné a rychlost byla do maximálně 10 ml/min.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, mateřskou molekulu oktokogu alfa nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Známá alergická reakce na myší nebo křeččí bílkovinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

Při léčbě přípravkem ADYNOVI byly hlášeny hypersenzitivní reakce alergického typu včetně anafylaxe. Léčivý přípravek obsahuje stopová množství myších a křeččích bílkovin. Objeví-li se příznaky hypersenzitivity, pacientům se má doporučit, aby ihned přerušili používání tohoto léčivého přípravku a obrátili se na svého lékaře. Pacienti mají být informováni o časných známkách hypersenzitivních reakcí, včetně kopřivky, generalizované kopřivky, tísně na hrudi, sípotu, hypotenze a anafylaxe.

V případě šoku je zapotřebí dodržovat standardní lékařský postup pro léčbu šoku.

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda Units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko tvorby inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 50 dnů expozice, ale pokračuje po celý život, i když riziko je méně časté.

Klinický význam tvorby inhibitorů bude záviset na titru inhibitorů, přičemž nízký titr představuje menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory s vysokým titrem.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na tvorbu inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Péče o takové pacienty má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o hemofilii a inhibitory faktoru VIII.

Navození imunitní tolerance (Immune Tolerance Induction, ITI)

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o použití přípravku ADYNOVI během ITI.

Kardiovaskulární příhody

U pacientů s existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory může substituční terapie faktorem VIII zvýšit kardiovaskulární riziko.

Komplikace léčby související s katetrem

Je-li nutný přístroj pro centrální venózní přístup (central venous access device, CVAD), je třeba vzít v úvahu komplikace spojené s CVAD, včetně lokálních infekcí, bakteriémie a trombózy v místě katetru.

Informace o pomocné látce, jež je třeba zvážit

Tento léčivý přípravek obsahuje až 12,42 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,62 % doporučeného maximálního denního příjmu 2 g sodíku pro dospělého podle WHO. V závislosti na tělesné hmotnosti a dávkování může pacient dostat více než jednu injekční lahvičku. To je třeba vzít v úvahu u pacientů na dietě s kontrolovaným příjmem sodíku.

Důrazně se doporučuje, aby při každém podání přípravku ADYNOVI pacientovi byl zaznamenán název a číslo šarže přípravku, aby se zachovalo spojení mezi pacientem a šarží léčivého přípravku.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření se týkají dospělých i dětí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce přípravků s humánním koagulačním faktorem VIII (rDNA) s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

U faktoru VIII nebyly provedeny reprodukční studie na zvířatech. Vzhledem ke vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou k dispozici žádné zkušenosti týkající se použití faktoru VIII během těhotenství a kojení. Proto se má faktor VIII používat během těhotenství a kojení pouze, pokud je to jasně indikováno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ADYNOVI nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Hypersenzitivita nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě injekce, třesavku, zrudnutí, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, kopřivku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, tíseň na hrudi, brnění, zvracení, sípot) byly pozorovány vzácně a mohou v některých případech přejít do těžké anafylaxe (včetně šoku).

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku ADYNOVI. Pokud se takové inhibitory objeví, projeví se tento stav jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum (viz bod 5.1).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Bezpečnost přípravku ADYNOVI byla hodnocena u 365 dříve léčených pacientů s těžkou hemofilií A (faktor VIII méně než 1 % normální hodnoty), kteří dostali alespoň jednu dávku přípravku ADYNOVI, v 6 dokončených multicentrických, prospektivních, otevřených klinických hodnoceních a 1 probíhajícím klinickém hodnocení.

Níže uvedená tabulka byla sestavena podle klasifikace orgánových systémů MedDRA (třída orgánových systémů a preferovaný termín).

Frekvence byly vyhodnoceny podle následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené u přípravku ADYNOVI

Třída orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru VIII	Méně časté (PTP)*
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Méně časté
	Anafylaktická reakce**	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
	Závrať	Časté
Poruchy oka	Oční hyperemie	Méně časté
Cévní poruchy	Zrudnutí	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Časté
	Nauzea	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Časté
	Svědění vyrážka	Méně časté
	Kopřivka	Časté
Vyšetření	Zvýšený počet eozinofilů	Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce spojená s infuzí	Méně časté
*Frekvence vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčení pacienti. Uvedené frekvence byly vypočítány za použití všech nežádoucích účinků, souvisejících i nesouvisejících. ** Nežádoucí účinek zjištěný během sledování po uvedení na trh.		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypersenzitivita

Pozorovaná příhoda hypersenzitivity byla mírná přechodná nezávažná vyrážka, která se objevila u 2letého pacienta, u něhož se rozvinula vyrážka již dříve při podávání přípravku ADYNOVI.

Pediatrická populace

Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí se očekává stejná jako u dospělých. Bezpečnost přípravku ADYNOVI byla hodnocena u 38 subjektů ve věku < 6 let a u 34 subjektů ve věku 6 až < 12 let, u kterých bylo zaznamenáno celkem 2 880 dnů expozice (exposure days, ED) resp. 2 975 ED. Průměrný (SD) věk byl 3,3 (1,55) resp. 8,1 (1,92) let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné příznaky předávkování rekombinantním koagulačním faktorem VIII.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hemostyptika, hemostatika, koagulační faktor VIII

ATC kód: B02BD02.

Komplex faktor VIII / von Willebrandův faktor se skládá ze dvou molekul (faktor VIII a von Willebrandův faktor) s rozdílnými fyziologickými funkcemi. Když je faktor VIII podán infuzí pacientovi s hemofilií, váže se v pacientově oběhu na von Willebrandův faktor. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor pro aktivovaný faktor IX, a urychluje tak přeměnu faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X přeměňuje protrombin na trombin. Trombin následně mění fibrinogen na fibrin a může dojít ke vzniku sraženiny. Hemofilie A je dědičná porucha krevní koagulace vázaná na pohlaví způsobující snížení hladin faktoru VIII:C a vedoucí k silnému krvácení do kloubů, svalů a vnitřních orgánů, buď spontánně, nebo v důsledku úrazu či poranění během operace. Pomocí substituční léčby se zvyšují plazmatické hladiny faktoru VIII, čímž je umožněna dočasná korekce deficitu faktoru a korekce krvácivých stavů.

Rurioktokog alfa pegol, je pegylovaný rekombinantní lidský faktor VIII s prodlouženým poločasem. Rurioktokog alfa pegol je kovalentní konjugát oktokogu alfa sestávajícího z 2 332 aminokyselin a polyethylenglykolového (PEG) činidla (molekulární hmotnost 20 kDa). Terapeutická aktivita rurioktokogu alfa pegolu je odvozena od oktokogu alfa, který je vyráběn technologií rekombinantní DNA z ovariální buněčné linie čínského křečika. Oktokog alfa se poté kovalentně konjuguje s PEG činidlem. PEG složka je konjugovaná na oktokog alfa za účelem zvýšení plazmatického poločasu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika přípravku ADYNOVI byly hodnoceny v pivotním multicentrickém, otevřeném, prospektivním klinickém hodnocení, ve kterém se porovnávala účinnost profylaktického léčebného režimu podávání přípravku dvakrát týdně s léčbou podle potřeby a stanovovala hemostatická účinnost při léčbě krvácivých příhod. Celkem 137 dříve léčených pacientů (previously treated patients, PTP) mužského pohlaví (ve věku 12 až 65 let) s těžkou hemofilií A dostalo alespoň jednu infuzi přípravku ADYNOVI. Dvacet pět ze 137 subjektů byli dospívající (12 až méně než 18 let věku).

Imunogenita

U žádného ze subjektů, které se účastnily jednoho nebo více ze 6 dokončených klinických hodnocení u dříve léčených pacientů (previously treated patients, PTP), nedošlo k rozvoji přetrvávajících neutralizačních (inhibičních) protilátek proti FVIII o hladině $\geq 0,6$ BU/ml (na základě Nijmegenovy modifikace testu Bethesda). U jednoho pacienta došlo k přechodnému rozvoji inhibitoru FVIII

o nejnižší hodnotě hranice positivity (0,6 BU) během personalizované profylaxe s cílem dosažení hladiny FVIII 8–12 %.

Z probíhající studie u dříve neléčených pacientů ve věku < 6 let s těžkou hemofilií A byly získány předběžné údaje o 9 případech rozvoje inhibitoru FVIII souvisejícího s léčbou přípravkem ADYNOVI.

Profylaktická léčba

Subjekty dostávaly buď profylaktickou léčbu ($n = 120$) přípravkem ADYNOVI v dávce 40–50 IU na kg dvakrát týdně, nebo léčbu podle potřeby ($n = 17$) přípravkem ADYNOVI v dávce 10–60 IU na kg po dobu 6 měsíců. Medián intervalu dávkování byl 3,6 dnů a průměrná dávka (SD) byla 48,7 (4,4) IU/kg. Sto osmnáct ze 120 (98 %) subjektů na profylaxi zůstalo na počátečním doporučeném režimu bez úpravy dávky a 2 subjekty během profylaxe zvýšily svou dávku na 60 IU/kg kvůli krvácení v cílových kloubech.

V populaci dle protokolu, tj. v populaci, která dostávala dávky podle specifických požadavků na dávkování uvedených v protokolu, celkem 101 subjektů ve skupině profylaktické léčby dostávalo přípravek v režimu dávkování dvakrát týdně a 17 subjektů ve skupině léčby podle potřeby bylo léčeno epizodicky. Medián ročního výskytu krvácení (annualised bleed rate, ABR) ve skupině léčby podle potřeby činil 41,5 ve srovnání s 1,9 ve skupině s profylaktickým režimem podávání přípravku dvakrát týdně. Medián ABR do kloubu (Q1; Q3) ve skupině léčené podle potřeby byl 38,1 (24,5; 44,6) ve srovnání s 0,0 (0,0; 2,0) ve skupině na profylaxi a medián spontánního ABR činil 21,6 (11,2; 33,2) ve skupině léčené podle potřeby v porovnání s 0,0 (0,0; 2,2) ve skupině na profylaxi. Výsledky populace pro úplnou analýzu byly podobné jako u populace dle protokolu. Je třeba upozornit, že ABR není srovnatelná mezi různými koncentráty faktoru a mezi různými klinickými hodnoceními.

U čtyřiceti ze 101 subjektů (40 %) nedošlo k žádným krvácivým příhodám, u 58 ze 101 subjektů (57 %) nedošlo k žádným příhodám krvácení do kloubu a u 58 ze 101 subjektů (57 %) nedošlo k žádným spontánním krvácivým příhodám ve skupině na profylaxi. U všech subjektů ve skupině s léčbou podle potřeby došlo ke krvácivé příhodě včetně krvácení do kloubu nebo spontánní krvácivé příhody.

Léčba krvácivých příhod

V populaci dle protokolu bylo léčeno přípravkem ADYNOVI celkem 518 krvácivých příhod. Z těchto krvácivých příhod se jich 361 ($n = 17$ subjektů) vyskytlo ve skupině s léčbou podle potřeby a 157 ($n = 61$ subjektů) se vyskytlo ve skupině na profylaxi. Medián dávky infuze k léčbě všech krvácivých příhod v populaci dle protokolu byl 32,0 (mezikvartilové rozpětí (IQR): 21,5) IU na kg. Celkově bylo 95,9 % krvácivých příhod pod kontrolou pomocí 1 až 2 infuzí a 85,5 % bylo pod kontrolou pomocí pouze 1 infuze. U 518 krvácivých příhod byla u 96,1 % odpověď na léčbu přípravkem ADYNOVI hodnocena jako vynikající (úplná úleva od bolesti a vymizení objektivních známek krvácení po jedné infuzi) nebo dobrá (jednoznačná úleva od bolesti a/nebo zlepšení známek krvácení po jedné infuzi).

Pediatrická populace ve věku < 12 let

Celkem 66 PTP s těžkou hemofilií A (32 subjektů ve věku < 6 let a 34 subjektů ve věku 6 až < 12 let) dostávalo přípravek v pediatrické studii. Profylaktický režim byl 40 až 60 IU/kg přípravku ADYNOVI dvakrát týdně. Průměrná dávka (SD) byla 54,3 (6,3) IU/kg a medián četnosti infuzí za týden byl 1,87. Medián celkové ABR byl 2,0 (IQR: 3,9) u 65 subjektů v populaci dle protokolu a mediány ABR pro spontánní krvácivé příhody a příhody krvácení do kloubu činily oba 0 (IQR: 1,9). U dvaceti čtyř ze 65 subjektů (37 %) nedošlo k žádným krvácivým příhodám, u 47 ze 65 subjektů (72 %) nedošlo k žádným příhodám krvácení do kloubu a u 43 ze 65 subjektů (66 %) nedošlo k žádným spontánním krvácivým příhodám při profylaxi.

Ze 70 krvácivých příhod pozorovaných během pediatrické studie se 82,9 % dostalo pod kontrolu pomocí 1 infuze a 91,4 % se dostalo pod kontrolu pomocí 1 nebo 2 infuzí. Kontrola krvácení byla vyhodnocena jako vynikající (úplná úleva od bolesti a vymizení objektivních známek krvácení po jedné infuzi) nebo dobrá (jednoznačná úleva od bolesti a/nebo zlepšení známek krvácení po jedné infuzi) u 63 ze 70 (90,0 %) krvácivých příhod.

Perioperační péče (chirurgická profylaxe)

Bylo provedeno a vyhodnoceno celkem 21 velkých chirurgických procedur a 5 dalších menších chirurgických zákroků u 21 individuálních subjektů v chirurgické studii. U velkých operací se úvodní dávka před operací pohybovala v rozmezí od 36 IU/kg do 109 IU/kg (medián: 63 IU/kg); a pooperační celková dávka v rozmezí 186 IU/kg až 1320 IU/kg (medián: 490 IU/kg). Medián celkové dávky u velkých operací byl 553 IU/kg (rozmezí: 248–1394 IU/kg) a medián celkové dávky u menších chirurgických zákroků byl 106 IU/kg (rozmezí: 76–132 IU/kg).

Perioperační hemostatická účinnost byla hodnocena jako vynikající (krevní ztráta menší než nebo rovnající se očekávané krevní ztrátě u stejného typu procedury prováděné u nehemofilického pacienta a požadované množství složek krve pro transfuze menší než nebo stejné jako množství očekávané u nehemofilické populace) u všech 26 (21 velkých, 5 menších) procedur. Medián (IQR) pozorované intraoperační krevní ztráty (n = 14) činil 10,0 (20,0) ml v porovnání s předpokládanou průměrnou krevní ztrátou (n = 14) 150,0 (140,0) ml u velkých ortopedických operací.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ADYNOVI u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě vrozeného deficitu faktoru VIII. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Dlouhodobá profylaktická léčba u pediatrických a dospělých subjektů

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost přípravku ADYNOVI v profylaxi a v léčbě krvácivých příhod byly hodnoceny u 216 pediatrických a dospělých dříve léčených pacientů (previously treated patients, PTP) s těžkou hemofilií A, kteří se buď dříve účastnili jiné studie s přípravkem ADYNOVI, nebo nebyli dosud léčeni přípravkem ADYNOVI. V léčené populaci subjekty podstupovaly režim podávání fixní dávky dvakrát týdně, a to v dávce 40 až 50 IU/kg, pokud byly ve věku ≥ 12 let, nebo v dávce 40 až 60 IU/kg, pokud byly ve věku < 12 let. Dávka byla upravována až do výše 80 IU/kg podávaných dvakrát týdně, pokud to bylo nutné z hlediska udržení minimálních hladin FVIII > 1 %. Subjektům, které si zvolily personalizovaný (přízpůsobený farmakokinetice) profylaktický režim, byly podávány dávky až do výše 80 IU/kg v jedné infuzi, které dosahovaly minimálních hladin FVIII ≥ 3 %, a to nejméně dvakrát týdně. Roční výskyt krvácení (annualised bleed rate, ABR) při profylaktickém režimu a místo a etiologie krvácení jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Roční výskyt krvácení (annualised bleed rate, ABR) dle profylaktického režimu (populace ITT)

Etiologie místa krvácení	Dvakrát týdně (n = 186)	Každých 5 dnů (n = 56)	Každých 7 dnů (n = 15)	Dle FK ^a (n = 25)
	Průměr [Bodový odhad – 95% interval spolehlivosti]			
Celkem	2,2 [1,85 – 2,69]	2,1 [1,54 – 2,86]	2,7 [1,44 – 5,20]	2,6 [1,70 – 4,08]
V místě kloubu	1,2 [0,96 – 1,58]	1,1 [0,81 – 1,55]	2,0 [0,90 – 4,62]	1,4 [0,91 – 2,17]
Spontánní	1,2 [0,92 – 1,56]	1,3 [0,87 – 2,01]	1,8 [0,78 – 4,06]	1,0 [0,54 – 1,71]

Bodové odhady a 95% intervaly spolehlivosti získané ze zobecněného lineárního modelu, který odpovídá negativně binomickému rozdělení s logaritmickou spojovací funkcí.
Subjekty, kterým jsou podávány dávky v několika režimech, jsou zahrnuty do souhrnů pro více režimů.
Zahrnuje všechny subjekty ve studii (dospělí a pediatrickí pacienti ve věku < 18 let podstupující dávkovací režim dvakrát týdně a režim přízpůsobený FK. Žádní pacienti ve věku < 12 let nebyli zahrnuti do režimu podávání dávky každý 5 a 7 den.
ITT = všichni zařazení nemocní (intent-to-treat population)
n = počet subjektů zařazených do analýzy
^a S cílem dosažení minimálních hladin aktivity FVIII ≥ 3 % normální hodnoty

Je třeba upozornit, že ABR není srovnatelná mezi různými koncentráty faktoru a mezi různými klinickými hodnoceními.

Dlouhodobá hemostatická účinnost byla hodnocena u 910 krvácivých příhod léčených přípravkem ADYNOVI a byla ohodnocena jako vynikající nebo dobrá u 88,5 % krvácivých příhod. Ve všech věkových kategoriích a u dávkovacího režimu s fixní dávkou i dávkovacího režimu přizpůsobeného FK bylo > 85 % léčby krvácení ohodnoceno jako vynikající nebo dobré. Většina krvácivých příhod byla léčena jednou (74,0 %) nebo dvěma (15,4 %) infuzemi.

Klinické hodnocení PROPEL personalizované profylaxe u dospívajících a dospělých subjektů

Bezpečnost a účinnost přípravku ADYNOVI byly hodnoceny v prospektivní, randomizované, otevřené, multicentrické studii u 121 (115 randomizovaných) dříve léčených dospívajících (ve věku 12–18 let) a dospělých pacientů (previously treated patients, PTP) s těžkou hemofilií A po dobu léčby 12 měsíců. Tato studie porovnávala 2 profylaktické režimy dávkování přípravku ADYNOVI přizpůsobeného FK, které dosahovaly cíle minimálních hladin faktoru VIII 1–3 % v případě podávání dávky dvakrát týdně (n = 57) nebo 8–12 % v případě podávání dávky každý druhý den (n = 58), a to na základě hodnocení podílů subjektů, u kterých celkový ABR byl v druhém 6měsíčním období studie roven 0.

Průměrné profylaktické dávky podávané ve skupině s minimální hladinou 1–3 % byly 3 866,1 IU/kg za rok [(průměrný počet (SD) infuzí/týden = 2,3 (0,58)] a ve skupině s minimální hladinou 8–12 % byly 7 532,8 IU/kg za rok [(průměrný počet (SD) infuzí/týden = 3,6 (1,18)]. Po úpravě dávky během prvního 6měsíčního období profylaxe se medián minimálních hladin ve druhém 6měsíčním období (na základě jednostupňového testu srážlivosti a vypočten na konci plánovaného intervalu infuze) pohyboval od 2,10 IU/dl do 3,00 IU/dl ve skupině s minimální hladinou 1–3 % a od 10,70 IU/dl do 11,70 IU/dl ve skupině s minimální hladinou 8–12 %, což ukazuje, že dávkování v obou těchto profylaktických režimech bylo obecně adekvátní k dosažení a udržení požadovaných minimálních hladin FVIII.

Primárního cílového parametru studie, podíl subjektů v populaci pacientů ITT, které měly celkový ABR roven 0 během druhého 6měsíčního období, nebylo dosaženo v populaci pacientů ITT s p hodnotou 0,0545, ale byl dosažen dle protokolu v populaci s p hodnotou 0,0154. Podíly randomizovaných subjektů s celkovým ABR, spontánním ABR a spontánním ročním výskytem krvácení do kloubu (annualised joint bleeding rates, AJBR) o hodnotě 0 během druhého 6měsíčního období studie jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Roční výskyt krvácení (annualised bleeding rate, ABR) o hodnotě 0, druhé 6měsíční období studie

	Podíl subjektů bez krvácení za dobu 6 měsíců [Bodový odhad – 95% interval spolehlivosti]	
	Populace ITT	
	Minimální hladina 1–3 % (n = 57)	Minimální hladina 8–12 % (n = 58)
Celkový ABR roven 0	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
Spontánní ABR roven 0	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
Spontánní AJBR roven 0	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]
<i>ABR = roční výskyt krvácení. AJBR = roční výskyt krvácení do kloubu. Roční výskyt krvácení stanovený vydělením počtu krvácení dobou trvání observačního období v letech.</i>		
	Podíl subjektů bez krvácení za dobu 6 měsíců [Bodový odhad – 95% interval spolehlivosti]	
	Populace dle protokolu	
	Minimální hladina 1-3 % (n = 52)	Minimální hladina 8-12% (n = 43)
Celkový ABR roven 0	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
Spontánní ABR roven 0	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
Spontánní AJBR roven 0	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]

	Podíl subjektů bez krvácení za dobu 6 měsíců [Bodový odhad – 95% interval spolehlivosti]
<i>ABR = roční výskyt krvácení. AJBR = roční výskyt krvácení do kloubu. Populace dle protokolu = všechny subjekty, které dokončily dalších 6 měsíců profylaktické léčby a nevykazovaly žádné významné odchylky od protokolu, které by ovlivňovaly výsledky studie. Roční výskyt krvácení stanovený vydělením počtu krvácení dobou trvání observačního období v letech.</i>	

Je třeba upozornit, že ABR není srovnatelná mezi různými koncentráty faktoru a mezi různými klinickými hodnoceními.

Hodnoty celkového ABR, spontánního ABR a spontánního AJBR během druhého 6měsíčního období studie jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: Roční výskyt krvácení (annualised bleeding rate, ABR) pro druhé 6měsíční období studie

	(Populace ITT)			
	Minimální hladina 1–3 % (n = 57)		Minimální hladina 8–12 % (n = 53)	
	Medián	Průměr (SD)	Medián	Průměr (SD)
Celkový ABR	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
Spontánní ABR	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
Spontánní AJBR	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
<i>ABR = roční výskyt krvácení. AJBR = roční výskyt krvácení do kloubu. Roční výskyt krvácení stanovený vydělením počtu krvácení dobou trvání observačního období v letech.</i>				
	(Populace dle protokolu)			
	Minimální hladina 1–3 % (n = 52)		Minimální hladina 8–12 % (n = 43)	
	Medián	Průměr (SD)	Medián	Průměr (SD)
Celkový ABR	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
Spontánní ABR	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
Spontánní AJBR	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
<i>ABR = roční výskyt krvácení. AJBR = roční výskyt krvácení do kloubu. Populace dle protokolu = všechny subjekty, které dokončily dalších 6 měsíců profylaktické léčby a nevykazovaly žádné významné odchylky od protokolu, které by ovlivňovaly výsledky studie. Roční výskyt krvácení stanovený vydělením počtu krvácení dobou trvání observačního období v letech.</i>				

Celkem 242 krvácivých příhod u 66 subjektů bylo léčeno přípravkem ADYNOVI; 155 krvácení u 40 subjektů ve skupině s minimální hladinou 1–3 % a 87 krvácení u 26 subjektů ve skupině s minimální hladinou 8–12 %. Většina příhod krvácení (86,0 %, 208/242) byla léčena 1 nebo 2 infuzemi a léčba krvácení při řešení krvácivé příhody byla ohodnocena jako vynikající nebo dobrá u 84,7 % (205/242) krvácení.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (FK) přípravku ADYNOVI byla hodnocena ve zkřížené studii s oktokogem alfa u 26 subjektů (18 dospělých a 8 dospívajících) a u 22 subjektů (16 dospělých a 6 dospívajících) po 6 měsících léčby přípravkem ADYNOVI. Plazmatická aktivita faktoru VIII byla měřena pomocí jednofázového koagulačního vyšetření a chromogenního testu.

Přípravek ADYNOVI má 1,4násobně až 1,5násobně prodloužený poločas v porovnání s rekombinantním lidským koagulačním faktorem VIII (oktokog alfa) u dospívající a dospělé populace na základě jednofázového koagulačního vyšetření a chromogenního testu. Rovněž bylo pozorováno zvýšení AUC a snížení clearance v porovnání s mateřskou molekulou, oktokogem alfa. Inkrementální recovery bylo u obou přípravků srovnatelné. Změna FK parametrů byla podobná u dospělých i dospívající populace a také mezi jednofázovým koagulačním vyšetřením a stanovením pomocí chromogenního substrátu.

Farmakokinetika v pediatrické populaci

Jsou k dispozici farmakokinetické parametry vypočítané z údajů od 39 subjektů ve věku méně než 18 let (analýza populace se záměrem léčit) u 14 dětí (2 mladší 6 let), 17 starších dětí (ve věku 6 až

méně než 12 let) a 8 dospívajících subjektů (ve věku 12 až < 18 let věku). Prodloužení poločasu u pediatrické populace bylo 1,3násobné až 1,5násobné na základě jednofázového koagulačního vyšetření a chromogenního testu. Průměrná clearance (na základě tělesné hmotnosti) přípravku ADYNOVI byla vyšší a průměrný poločas byl nižší u dětí ve věku méně než 12 let v porovnání s dospělými.

U dětí ve věku méně než 12 let může být nutná vyšší dávka, viz bod 4.2.

Tabulka 6: Farmakokinetické parametry při chromogenním testu (Aritmetický průměr ± SD)

FK parametry	ADYNOVI Dospělí (18 let a starší) n = 18 Dávka: 45 ± 5 IU/kg	ADYNOVI Dospívající (12 – < 18 let) n = 8 Dávka: 45 ± 5 IU/kg	ADYNOVI Pediatrickí pacienti (6 – < 12 let) n = 17 Dávka: 50 ± 10 IU/kg	ADYNOVI Pediatrickí pacienti (< 6 let) n = 14 Dávka: 50 ± 10 IU/kg
Plán	Individuální FK s kompletním odběrem vzorků ^a		Populační FK s odběrem malého počtu vzorků ^b	
Terminální poločas [h]	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
MRT [h]	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
CL [ml/(kg·h)] ^d	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Inkrementální recovery [(IU/dl)/(IU/kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	na ^c (2,19 ± 0,40)	na ^c (1,90 ± 0,27)
AUC _{0-Inf} [IU·h/dl]	2 589 ± 848	1 900 ± 841	2 259 ± 514	2 190 ± 1 593
V _{ss} [dl/kg]	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
C _{max} [IU/dl]	145 ± 29	117 ± 28	na ^c (130 ± 24)	na ^c (117 ± 16)

Zkratky: C_{max}: maximální pozorovaná aktivita; AUC: plocha pod křivkou; MRT: střední retenční doba; CL: clearance; V_{ss}: distribuční objem v ustáleném stavu korigovaný na tělesnou hmotnost,

^a Individuální FK se 12 odběry po infuzi.

^b Populační FK model se 3 odběry po infuzi na základě randomizovaného rozpisu odběrů.

^c NA, nevztahuje se, protože inkrementální recovery a C_{max} u dětí byly stanoveny pomocí individuální FK. Výsledky pro inkrementální recovery a C_{max} stanovené pomocí individuální FK v závorkách.

^d Hodnota clearance 12,18 ml/(kg·h) pro subjekt 122001 ve věkové skupině 12 až < 18 let nebyla zahrnuta do analýzy clearance.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studii toxicity po opakovaném podávání prováděné na opicích *Cynomolgus* došlo u dvou zvířat ve skupině se střední dávkou (350 IU/kg) k vakuolizaci v ledvinách. Vakuolizace po 2 týdnech neustoupila. Význam této vakuolizace ledvin pozorované v předklinické studii pro člověka není znám.

Neklinické údaje jsou omezeny na 1 měsíc expozice a s přípravkem ADYNOVI nebyly provedeny žádné studie na juvenilních zvířatech. Proto nebylo možné vyvodit závěr ohledně potenciálních rizik hromadění PEG v různých tkáních/orgánech, která jsou relevantní při dlouhodobém používání přípravku ADYNOVI u pediatrické populace. S přípravkem ADYNOVI nebyly provedeny žádné studie genotoxicity, kancerogenity ani reprodukční toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Mannitol (E421)
Dihydrát trehalosy
Histidin
Glutathion
Chlorid sodný
Dihydrát chloridu vápenatého (E509)
Trometamol
Polysorbát 80 (E433)

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky.

Před otevřením lze léčivý přípravek uchovávat při pokojové teplotě (až do 30 °C) po dobu až 3 měsíců. Konec 3měsíčního uchovávání při pokojové teplotě je třeba zaznamenat na krabičku přípravku. Toto datum nesmí být pozdější než datum původně uvedené na krabičce. Na konci tohoto období se přípravek nesmí vrátit zpět do chladničky, je nutné jej použít nebo zlikvidovat.

Po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného přípravku byla prokázána na dobu 3 hodin při teplotě nepřekračující 30 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud metoda rekonstituce nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, je nutné přípravek použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání rekonstituovaného přípravku jsou v odpovědnosti uživatele. Chraňte před chladem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.

Přípravek ADYNOVI se zařízením BAXJECT II Hi-Flow: Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek ADYNOVI v systému BAXJECT III: Uchovávejte uzavřený blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy I uzavřená chlorbutylovou pryžovou zátkou obsahující 250 IU, 500 IU nebo 1 000 IU prášku.

Injekční lahvička ze skla třídy I uzavřená chlorbutylovou nebo brombutylovou pryžovou zátkou obsahující 2 ml vody pro injekci.

Léčivý přípravek se dodává v jedné z těchto sestav:

- Přípravek ADYNOVI se zařízením BAXJECT II Hi-Flow: Balení obsahuje injekční lahvičku s práškem, injekční lahvičku s rozpouštědlem a zařízení pro rekonstituci (BAXJECT II Hi-Flow).
- Přípravek ADYNOVI v systému BAXJECT III: Balení obsahuje systém BAXJECT III připravený k okamžitému použití v uzavřeném blistru s injekční lahvičkou s práškem a injekční lahvičkou s rozpouštědlem předem sestavenými pro rekonstituci.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

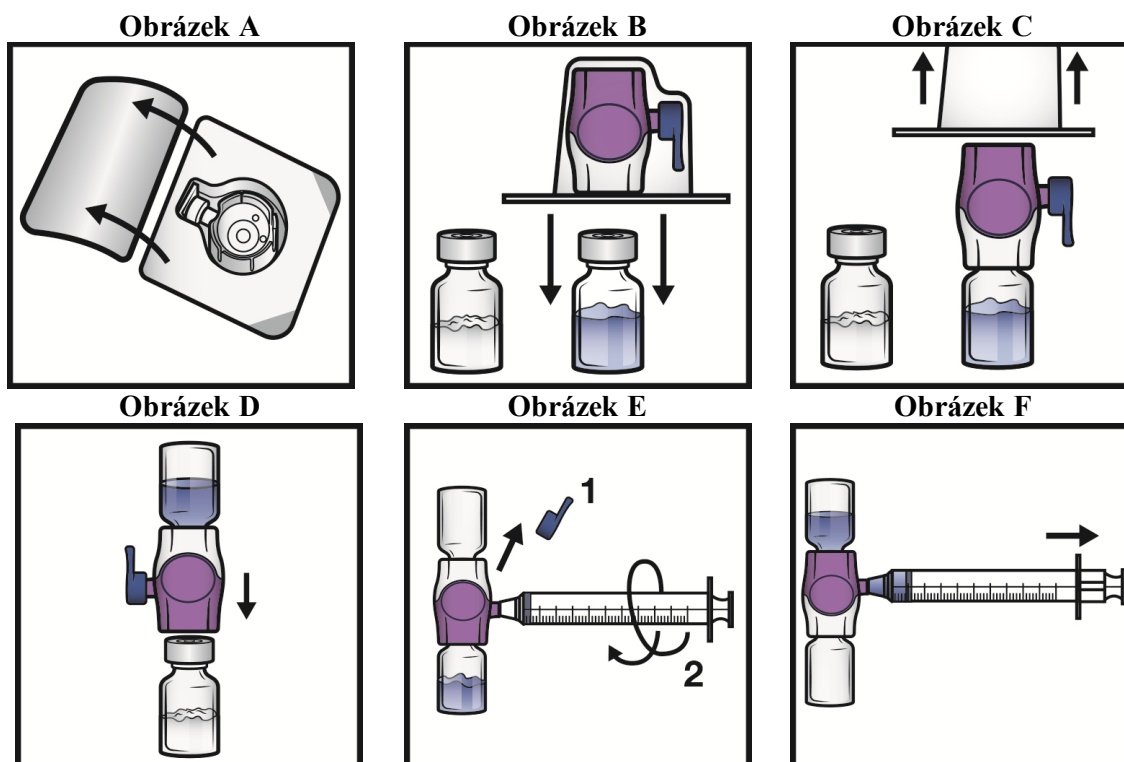
Před podáním je třeba rekonstituovaný léčivý přípravek vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice nebo není zabarven. Roztok má být čirý nebo lehce opalizující. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeniny.

Po rekonstituci má roztok pH 6,7 až 7,3. Osmolalita činí ≥ 380 mosmol/kg.

Příprava a rekonstituce s použitím zařízení BAXJECT II Hi-Flow

K rekonstituci používejte pouze injekční lahvičku s rozpouštědlem a rekonstituční zařízení dodané v balení.

1. Během postupu rekonstituce používejte aseptickou techniku (udržení čistoty a nízkého počtu choroboplodných zárodků) a rovnou pracovní plochu.
2. Nechte injekční lahvičky s práškem a rozpouštědlem před použitím dosáhnout pokojové teploty (mezi 15 °C a 25 °C).
3. Sejměte plastová víčka z injekčních lahviček s práškem a rozpouštědlem.
4. Očistěte pryžové zátky alkoholovým čtverečkem a nechte je před použitím oschnout.
5. Otevřete obal zařízení BAXJECT II Hi-Flow odloupnutím víčka, aniž byste se dotkli vnitřní části (obrázek A). Zařízení z obalu nevyjímejte.
6. Obal převraťte. Zatlačte přímo dolů, aby průhledný plastový hrot zařízení zcela prošel zátkou injekční lahvičky s rozpouštědlem (obrázek B).
7. Uchopte obal zařízení BAXJECT II Hi-Flow za okraj a stáhněte ho ze zařízení (obrázek C). Nesundávejte modré víčko ze zařízení BAXJECT II Hi-Flow. Nedotýkejte se obnaženého fialového plastového hrotu.
8. Převraťte systém tak, aby byla injekční lahvička s rozpouštědlem nahoře. Zatlačením přímo dolů rychle zaveďte fialový plastový hrot zcela zátkou injekční lahvičky s práškem (obrázek D). Podtlak natáhne rozpouštědlo do injekční lahvičky s práškem.
9. Jemně krujte lahvičkou, dokud se prášek zcela nerozpustí. Po rekonstituci chraňte před chladem.



Podávání

- Před podáním vizuálně zkontrolujte rekonstituovaný roztok, zda neobsahuje částice nebo není zabarven.
 - Vzhled rekonstituovaného roztoku má být čirý a bezbarvý.
 - Nepoužívejte, pokud pozorujete částice nebo zabarvení.
- Přípravek podejte co nejdříve, avšak ne déle než 3 hodiny po rekonstituci.

Kroky podávání

1. Sundejte modré víčko ze zařízení BAXJECT II Hi-Flow (obrázek E). **Do injekční stříkačky nenatahujte vzduch.** Připojte injekční stříkačku k zařízení BAXJECT II Hi-Flow. Doporučuje se použít stříkačku typu Luer-lock.
2. Převraťte systém dnem vzhůru (injekční lahvička prášku je nyní nahoře). Natáhněte rekonstituovaný roztok do injekční stříkačky pomalým zatažením za píst (obrázek F).
3. Odpojte injekční stříkačku, připevněte k ní vhodnou jehlu a přípravek aplikujte intravenózně. Pokud má pacient dostat více než jednu injekční lahvičku přípravku ADYNOVI, je možné natáhnout do stejné injekční stříkačky obsahy více injekčních lahviček. K rekonstituci každé injekční lahvičky přípravku ADYNOVI s rozpouštědlem je zapotřebí samostatné zařízení BAXJECT II Hi-Flow.
4. Podávejte po dobu maximálně 5 minut (maximální rychlost infuze je 10 ml za min).

Důrazně se doporučuje, aby se při každém podání přípravku ADYNOVI zaznamenal název a číslo šarže přípravku. Na injekční lahvičce s práškem jsou k dispozici odlepitelné štítky.

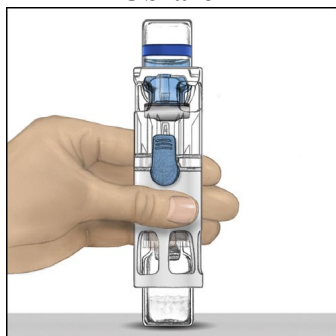
Rekonstituce se systémem BAXJECT III

Pokud víčko zcela neutěsňuje blistr, přípravek nepoužívejte.

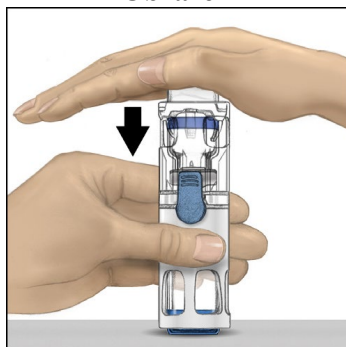
1. Pokud je přípravek ještě uložen v chladničce, vyjměte uzavřený blistr (obsahuje injekční lahvičky s práškem a rozpouštědlem předem sestavené se systémem pro rekonstituci) z chladničky a nechte jej dosáhnout pokojové teploty (mezi 15 °C a 25 °C).
2. Důkladně si umyjte ruce za použití mýdla a teplé vody.

3. Otevřete blistr přípravku ADYNOVI odloupnutím víčka. Vyjměte systém BAXJECT III z blistru.
4. Umístěte injekční lahvičku s práškem na rovný povrch tak, aby byla injekční lahvička s rozpouštědlem nahoře (obrázek 1). Injekční lahvička s rozpouštědlem má modrý proužek. Nesundávejte modré víčko, dokud k tomu v dalším kroku nedostanete pokyn.
5. Jednou rukou přidržujte injekční lahvičku s práškem v systému BAXJECT III, druhou rukou pevně tlačte lahvičku s rozpouštědlem směrem dolů, dokud systém zcela nezaklapne a rozpouštědlo nezačne proudit do injekční lahvičky s práškem (obrázek 2). Systém nenaklánějte, dokud není přenos dokončen.
6. Ověřte, že bylo přeneseno veškeré rozpouštědlo. Jemně kružte lahvičkou, dokud se veškerý prášek nerozpustí (obrázek 3). Ujistěte se, že se prášek zcela rozpustil, jinak přes filtr zařízení neprojde veškerý rekonstituovaný roztok. Přípravek se rozpustí rychle (obvykle za méně než 1 minutu). Po rekonstituci má být roztok čirý, bezbarvý a nemá obsahovat částice.

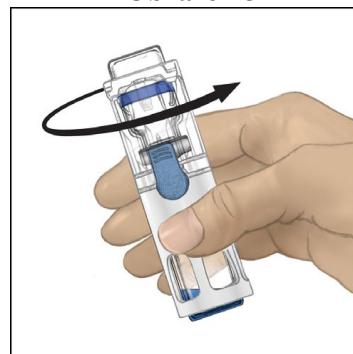
Obrázek 1



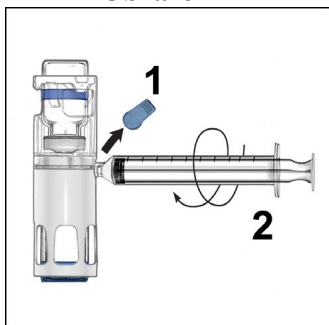
Obrázek 2



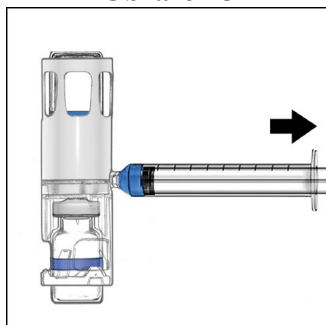
Obrázek 3



Obrázek 4



Obrázek 5



Podávání

- Před podáním vizuálně zkontrolujte rekonstituovaný roztok, zda neobsahuje částice nebo není zabarven.
 - Vzhled rekonstituovaného roztoku má být čirý a bezbarvý.
 - Nepoužívejte, pokud pozorujete částice nebo zabarvení.
- Přípravek podejte co nejdříve, avšak ne déle než 3 hodiny po rekonstituci.

Kroky podávání

1. Sundejte ze zařízení BAXJECT III modré víčko (obrázek 4). **Do injekční stříkačky nenatahujte vzduch.** Připojte k zařízení BAXJECT III injekční stříkačku. Doporučuje se použít stříkačku typu Luer-lock.
2. Převraťte systém dnem vzhůru (injekční lahvička prášku je nyní nahoře). Natáhněte rekonstituovaný roztok do injekční stříkačky pomalým zatažením za píst (obrázek 5).
3. Odpojte injekční stříkačku, připevňte k ní vhodnou jehlu a přípravek aplikujte intravenózně. Pokud má pacient dostat více než jednu injekční lahvičku přípravku ADYNOVI, je možné natáhnout do stejné injekční stříkačky obsahy více injekčních lahviček.

4. Podávejte po dobu maximálně 5 minut (maximální rychlost infuze je 10 ml za min).

Důrazně se doporučuje, aby se při každém podání přípravku ADYNOVI zaznamenal název a číslo šarže přípravku. Na blistru jsou k dispozici odlepitelné štítky.

Vškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vídeň
Rakousko
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 08. ledna 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 09. listopadu 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky / biologických léčivých látek

Baxalta US Inc
1700 Rancho Conejo Boulevard
Thousand Oaks
California
CA-91320
SPOJENÉ STÁTY AMERICKÉ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Za účelem prozkoumání potenciálních účinků hromadění PEG v chorodiálním plexu mozku a v dalších tkáních/orgánech provede držitel rozhodnutí o registraci poregistrační studii bezpečnosti podle schváleného protokolu a předloží její výsledky.	3./4. čtvrtletí 2030