ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 250 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ADYNOVI 500 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ADYNOVI 1 000 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ADYNOVI 2 000 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ADYNOVI 3 000 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ADYNOVI 250 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, w nominalnej ilości 250 j.m. odpowiadającej stężeniu 50 j.m./ml po rekonstytucji w 5 ml rozpuszczalnika.

ADYNOVI 500 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, w nominalnej ilości 500 j.m. odpowiadającej stężeniu 100 j.m./ml po rekonstytucji w 5 ml rozpuszczalnika.

ADYNOVI 1 000 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, w nominalnej ilości 1 000 j.m. odpowiadającej stężeniu 200 j.m./ml po rekonstytucji w 5 ml rozpuszczalnika.

ADYNOVI 2 000 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, w nominalnej ilości 2 000 j.m. odpowiadającej stężeniu 400 j.m./ml po rekonstytucji w 5 ml rozpuszczalnika.

ADYNOVI 3 000 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, w nominalnej ilości 3 000 j.m. odpowiadającej stężeniu 600 j.m./ml po rekonstytucji w 5 ml rozpuszczalnika.

Aktywność czynnika (w jednostkach międzynarodowych) jest oznaczana za pomocą metody chromogennej. Aktywność swoista produktu leczniczego ADYNOVI wynosi około 3 800–6 000 j.m./mg białka.

Rurioktokog alfa pegol (PEGylowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) to białko zawierające 2332 aminokwasy o masie cząsteczkowej około 280 kDa, sprzężone z glikolem polietylenowym (PEG) o masie 20 kDa. Jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w linii komórek jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda fiolka z proszkiem zawiera 0,45 mmol (10 mg) sodu; patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

Proszek: biały lub prawie biały sypki proszek.
Rozpuszczalnik: klarowny i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii.

Pacjenci uprzednio nieleczeni

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ADYNOVI u uprzednio nieleczonych pacjentów. Dane nie są dostępne.

Monitorowanie leczenia

Zaleca się, aby w trakcie leczenia wykonywać odpowiednie oznaczenia poziomu czynnika VIII w celu dobrania dawki, jaka ma zostać podana, oraz częstości powtarzania infuzji. Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być zróżnicowana u poszczególnych pacjentów, co przejawia się różnymi okresami półtrwania i poziomami odzysku. Dawka określona na podstawie masy ciała może wymagać skorygowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. W szczególności w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest ścisłe monitorowanie leczenia substytucyjnego za pomocą badań układu krzepnięcia (aktywności czynnika VIII w osoczu).

W badaniu terenowym wykazano, że poziom czynnika VIII w osoczu można monitorować przy użyciu testu z substratem chromogennym lub jednostopniowego testu wykrzepiania, wykonywanych rutynowo w laboratoriach klinicznych.

Dawkowanie

Dawka i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Liczbę podanych jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odnoszą się do aktualnego wzorca WHO (Światowa Organizacja Zdrowia, ang. World Health Organization) dla produktów zawierających koncentrat czynnika VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu jest wyrażana jako odsetek (względem prawidłowego osocza ludzkiego) lub optymalnie, w jednostkach międzynarodowych (względem międzynarodowego wzorca dla czynnika VIII w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII jest równoważna zawartości czynnika VIII w jednym ml prawidłowego ludzkiego osocza.

Leczenie doraźne

Wymaganą dawkę czynnika VIII oblicza się w oparciu o dane empiryczne, zgodnie z którymi 1 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Wymagana dawka jest ustalana przy użyciu następującego wzoru:

Wymagana liczba jednostek międzynarodowych (j.m.) = masa ciała (kg) x żądany wzrost czynnika VIII (%) x 0,5

Dawka i częstość podawania powinny zawsze być ustalane zależnie od skuteczności klinicznej w określonym przypadku.

W przypadku wystąpienia wymienionych poniżej zdarzeń krwotocznych aktywność czynnika VIII w osoczu nie powinna spadać poniżej podanego poziomu (w % normy lub w j.m./dl) w odpowiednim okresie.

Poniższa Tabela 1 może być wykorzystywana jako źródło wskazówek dotyczących dawkowania w epizodach krwawienia i zabiegach chirurgicznych:

Tabela 1: Wskazówki dotyczące dawkowania w epizodach krwawienia i zabiegach chirurgicznych

Nasilenie krwawienia/rodzaj zabiegu chirurgicznego	**Wymagany poziom aktywności czynnika VIII (% lub j.m./dl)**	**Częstość dawkowania (godziny)/czas leczenia (dni)**
Krwawienie		
Wczesny wylew krwi do stawu, krwawienie do mięśni lub do jamy ustnej.	20 – 40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień, aż do ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie rany.
Bardziej nasilony wylew krwi do stawu, krwawienie do mięśni lub krwiak.	30 – 60	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 do 24 godzin przez 3–4 dni lub dłużej, aż do ustąpienia bólu i ostrego upośledzenia funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu.	60 – 100	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 do 24 godzin, aż do ustąpienia zagrożenia.
Leczenie chirurgiczne		
Mały zabieg chirurgiczny W tym ekstrakcja zęba.	30 – 60	Co 24 godziny co najmniej 1 dzień, aż do zagojenia rany.
Poważny zabieg chirurgiczny	80 – 100 (przed i po zabiegu)	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 do 24 godzin aż do właściwego zagojenia się rany, a następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie od 30% do 60% (j.m./dl).

Profilaktyka

W długotrwałej profilaktyce zalecana dawka wynosi od 40 do 50 j.m. leku ADYNOVI na kilogram masy ciała podawanych dwa razy w tygodniu co 3 do 4 dni. Dostosowywanie dawek i odstępów

podawania można rozważyć na podstawie uzyskanych stężeń czynnika VIII i indywidualnej tendencji do krwawienia (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Dawkowanie w leczeniu doraźnym u dzieci i młodzieży (w wieku od 12 do 18 lat) jest takie samo jak u pacjentów dorosłych. Stosowanie produktu leczniczego w profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku od 12 do <18 lat jest takie samo jak u pacjentów dorosłych. Aktualne dane dotyczące pacjentów w wieku poniżej 12 lat przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2. Dostosowywanie dawek i odstępów podawania można rozważyć na podstawie uzyskanych stężeń czynnika VIII i indywidualnej tendencji do krwawienia (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy ADYNOVI jest przeznaczony do podania dożylnego.

Należy podawać produkt leczniczy z szybkością zapewniającą komfort pacjenta i wynoszącą maksymalnie 10 ml/min.

Instrukcja rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, cząsteczkę macierzystą oktokogu alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stwierdzona reakcja alergiczna na białko myszy lub chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym anafilaksję, występujące podczas stosowania produktu leczniczego ADYNOVI. Ten produkt leczniczy zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak wysypka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksja.

W przypadku wystąpienia wstrząsu należy wdrożyć standardowe postępowanie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (Bethesda Units = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 50 dni ekspozycji, ale utrzymuje się przez całe życie, chociaż ryzyko jest rzadkie.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitoryo niskim mianie stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego ADYNOVI w indukcji tolerancji immunologicznej.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów, u których występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe.

Powikłania związane z cewnikiem w trakcie leczenia

W przypadkach, gdy wymagane jest zastosowanie urządzenia do centralnego dostępu żylnego (ang. central venous access device, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera do 12,42 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,62% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. W zależności od masy ciała i dawkowania pacjent może otrzymać więcej niż jedną fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADYNOVI zapisać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczącą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktów zawierających ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA) z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono badań wpływu czynnika VIII na reprodukcję u zwierząt. Ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet, nie są dostępne dane dotyczące stosowania czynnika VIII w okresie ciąży i karmienia piersią. Dlatego też czynnik VIII należy podawać kobietom w okresie ciąży i laktacji wyłącznie w przypadku wyraźnych wskazań.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy ADYNOVI nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rzadko obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, zaczerwienienie, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie tętnicze, senność, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą ulegać progresji do ciężkiej anafilaksji (łącznie ze wstrząsem).

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADYNOVI. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii (patrz punkt 5.1).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego ADYNOVI oceniano u 365 leczonych uprzednio pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom czynnika VIII poniżej 1% normy), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego ADYNOVI w 6 zakończonych wieloośrodkowych, prospektywnych, otwartych badaniach klinicznych i 1 trwającym badaniu klinicznym.

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów oraz terminy preferowane).

Częstość występowania określano według następującej konwencji: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu leczniczego ADYNOVI

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Działania niepożądane**	**Częstość występowania**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL)*
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Reakcja anafilaktyczna**	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia oka	Przekrwienie oczu	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
	Nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
	Wysypka ze świądem	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Pokrzywka	Często
Badania diagnostyczne	Podwyższona liczba eozynofili	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją	Niezbyt często
* Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni. Przedstawione częstości występowania zostały obliczone na podstawie wszystkich działań niepożądanych — powiązanych i niepowiązanych. ** Działania niepożądane zidentyfikowane w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.		

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

Obserwowanym przypadkiem nadwrażliwości była łagodna, przemijająca i nienasilona wysypka u 2-letniego pacjenta, u którego wysypka wystąpiła wcześniej w trakcie stosowania produktu leczniczego ADYNOVI.

Dzieci i młodzież

Częstość, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci powinny być takie same, jak u pacjentów dorosłych. Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego ADYNOVI oceniano u 38 uczestników w wieku <6 lat i u 34 uczestników w wieku od 6 do <12 lat z sumaryczną liczbą odpowiednio 2880 i 2975 dni ekspozycji. Wartość średnia (SD) wieku wynosiła odpowiednio 3,3 (1,55) i 8,1 (1,92) lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.

Kompleks czynnika VIII/czynnika von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII oraz czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. Po podaniu pacjentowi z hemofilią czynnik VIII wiąże się z czynnikiem von Willebranda w krwiobiegu pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może powstać skrzep. Hemofilia A jest dziedzicznym, związanym z płcią zaburzeniem krzepnięcia krwi, spowodowanym obniżeniem poziomu czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, występujących samoistnie lub wskutek przypadkowych bądź chirurgicznych urazów. Leczenie substytucyjne powoduje podwyższenie poziomu czynnika VIII w osoczu, umożliwiając w ten sposób czasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie skłonności do krwawień.

Rurioktokog alfa pegol jest pegylowanym, rekombinowanym ludzkim czynnikiem VIII o wydłużonym okresie półtrwania. Rurioktokog alfa pegol to kowalencyjny koniugat oktokogu alfa, składającego się z 2 332 aminokwasów z glikolem polietylenowym (PEG) (m.cz. 20 kDa). Aktywność terapeutyczna rurioktokogu alfa pegol pochodzi od oktokogu alfa, który jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Oktokog alfa zostaje następnie kowalencyjnie sprzężony z odczynnikiem PEG. Reszta PEG jest sprzężona z produktem leczniczym oktokog alfa w celu zwiększenia okresu półtrwania w osoczu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność i właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego ADYNOVI oceniano w kluczowym wieloośrodkowym, otwartym, prospektywnym badaniu klinicznym, w którym porównano skuteczność profilaktycznego stosowania produktu dwa razy w tygodniu z leczeniem doraźnym i określono wydajność hemostatyczną w leczeniu epizodów krwawienia. Łącznie 137 wcześniej leczonych pacjentów płci męskiej (w wieku od 12 do 65 lat) z ciężką hemofilią A otrzymało co najmniej jedną infuzję produktu leczniczego ADYNOVI. Dwudziestu pięciu spośród 137 uczestników było w wieku młodzieńczym (od 12 do poniżej 18 lat).

Immunogenność

U żadnego z uczestników, którzy brali udział w co najmniej jednym z sześciu ukończonych badań klinicznych w grupie pacjentów uprzednio leczonych (PUL), nie doszło do trwałego rozwinięcia przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciwko czynnikowi VIII w ilości ≥ 0,6 BU/ml (na podstawie modyfikacji Nijmegen testu Bethesda). U jednego pacjenta nastąpiło przejściowe wytwarzanie inhibitora czynnika VIII przy najniższym mianie dającym odczyn dodatni (0,6 BU) podczas spersonalizowanego leczenia profilaktycznego, którego celem był poziom aktywności czynnika VIII wynoszący 8–12%.

Z trwającego badania z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych w wieku <6 lat z ciężką hemofilią typu A otrzymano wstępne zgłoszenia dotyczące 9 przypadków wytwarzania inhibitora czynnika krzepnięcia VIII związanego z leczeniem produktem leczniczym ADYNOVI.

Leczenie profilaktyczne

Przez 6 miesięcy uczestnikom podawano produkt leczniczy ADYNOVI w leczeniu profilaktycznym (n=120) w dawce 40–50 j.m. na kg mc. dwa razy na tydzień lub w leczeniu doraźnym (n=17) w dawce 10–60 j.m na kg mc. Mediana odstępu między dawkami wynosiła 3,6 dnia, a średnia wartość (SD) dawki wynosiła 48,7 (4,4) j.m./kg mc. Stu osiemnastu spośród 120 (98%) uczestników leczonych profilaktycznie kontynuowało przyjmowanie zaleconej dawki początkowej bez dostosowania dawki, natomiast 2 uczestnikom zwiększono dawkę w okresie leczenia profilaktycznego do 60 j.m./kg mc. z powodu krwawienia do stawów docelowych.

W populacji analizowanej zgodnie z protokołem badania, tj. przyjmującej dawki produktu zgodnie z określonymi w protokole wymaganiami dotyczącymi dawkowania, łącznie 101 uczestników w grupie leczenia profilaktycznego stosowało schemat dawkowania dwa razy na tydzień, a 17 uczestnikom w grupie leczenia doraźnego podawano produkt w przypadku epizodu krwawienia. Mediana rocznego wskaźnika krwawień (ang. annualised bleed rate, ABR) w grupie leczenia doraźnego wynosiła 41,5 w porównaniu z 1,9 w grupie leczenia profilaktycznego stosującej schemat dawkowania dwa razy na tydzień. Mediana wskaźnika ABR dla krwawień dostawowych (Q1; Q3) w grupie leczenia doraźnego wynosiła 38,1 (24,5; 44,6) w porównaniu z 0,0 (0,0; 2,0) w grupie leczenia profilaktycznego. Mediana wskaźnika ABR dla krwawień samoistnych w grupie leczenia doraźnego wynosiła 21,6 (11,2; 33,2) w porównaniu z 0,0 (0,0; 2,2) w grupie leczenia profilaktycznego. Wyniki uzyskane w pełnej analizie populacji były podobne do wyników uzyskanych w populacji analizowanej zgodnie z protokołem badania. Co istotne, wskaźnik ABR nie jest porównywalny między różnymi koncentratami czynników krzepnięcia ani między różnymi badaniami klinicznymi.

Spośród 101 uczestników w grupie leczenia profilaktycznego u 40 uczestników (40%) nie wystąpiły żadne epizody krwawienia, u 58 uczestników (57%) nie wystąpiły epizody krwawienia do stawów, a u 58 uczestników (57%) nie wystąpiły epizody krwawienia samoistnego. Epizody krwawienia wystąpiły u wszystkich uczestników w grupie leczenia doraźnego, w tym epizody krwawienia do stawów i krwawienia samoistnego.

Leczenie epizodów krwawienia

W populacji analizowanej zgodnie z protokołem badania produkt leczniczy ADYNOVI zastosowano w leczeniu łącznie 518 epizodów krwawienia. Spośród nich 361 epizodów krwawienia (n=17 uczestników) wystąpiło w grupie leczenia doraźnego, a 157 (n=61 uczestników) w grupie leczenia profilaktycznego Mediana dawki na infuzję w leczeniu wszystkich epizodów krwawienia w populacji analizowanej zgodnie z protokołem badania wynosiła 32,0 (zakres międzykwartylowy (ang. Interquartile Range, IQR): 21,5) j.m. na kg mc. Ogółem 95,9% epizodów krwawienia zostało opanowanych po podaniu od 1 do 2 infuzji, a w przypadku 85,5% do opanowania krwawienia wystarczyła 1 infuzja. W 96,1% przypadków spośród 518 epizodów krwawienia odpowiedź na leczenie produktem leczniczym ADYNOVI oceniono jako znakomitą (całkowite złagodzenie bólu i ustąpienie obiektywnych objawów krwawienia po jednej infuzji) lub dobrą (wyraźne złagodzenie bólu i (lub) poprawa w zakresie objawów krwawienia po jednej infuzji).

Dzieci w wieku <12 lat

W badaniu pediatrycznym produkt otrzymywało łącznie 66 wcześniej leczonych pacjentów z ciężką hemofilią A (32 uczestników w wieku <6 lat i 34 uczestników w wieku od 6 do <12 lat). W ramach leczenia profilaktycznego produkt leczniczy ADYNOVI stosowano w dawce od 40 do 60 j.m./kg mc. dwa razy na tydzień. Średnia wartość (SD) dawki wynosiła 54,3 (6,3) j.m./kg mc., a mediana częstości infuzji na tydzień wynosiła 1,87. W liczącej 65 uczestników populacji analizowanej zgodnie z protokołem badania mediana ogólnego wskaźnika ABR wynosiła 2,0 (IQR: 3,9), a mediany ABR dla krwawień samoistnych i krwawień do stawów wynosiły 0 (IQR: 1,9). Spośród 65 uczestników w grupie leczenia profilaktycznego u 24 uczestników (37%) nie wystąpiły żadne epizody krwawienia, u 47 uczestników (72%) nie wystąpiły epizody krwawienia do stawów, a u 43 uczestników (66%) nie wystąpiły epizody krwawienia samoistnego.

Spośród 70 epizodów krwawienia obserwowanych w trakcie badania pediatrycznego w 82,9% przypadków do opanowania krwawienia wystarczyła 1 infuzja, a w 91,4% — 1 lub 2 infuzje. W przypadku 63 spośród 70 epizodów krwawienia (90,0%) odpowiedź na leczenie produktem leczniczym ADYNOVI oceniono jako znakomitą (całkowite złagodzenie bólu i ustąpienie obiektywnych objawów krwawienia po jednej infuzji) lub dobrą (wyraźne złagodzenie bólu i (lub) poprawa w zakresie objawów krwawienia po jednej infuzji).

Postępowanie okołooperacyjne (profilaktyka chirurgiczna)

W badaniu chirurgicznym u 21 różnych uczestników przeprowadzono i oceniono łącznie 21 poważnych zabiegów chirurgicznych i 5 dodatkowych małych zabiegów chirurgicznych. W przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych przedoperacyjna dawka nasycająca wynosiła od 36 j.m./kg do 109 j.m./kg mc. (mediana: 63 j.m./kg mc.), a całkowita dawka pooperacyjna wynosiła od 186 j.m./kg do 1 320 j.m./kg mc. (mediana: 490 j.m./kg mc.). Mediana dawki całkowitej w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych wynosiła 553 j.m./kg mc. (zakres: 248–1 394 j.m./kg mc.), a mediana dawki całkowitej w przypadku małych zabiegów chirurgicznych wynosiła 106 j.m./kg mc. (zakres: 76–132 j.m./kg mc.).

We wszystkich 26 zabiegach chirurgicznych (21 poważnych i 5 małych) okołooperacyjną wydajność hemostatyczną oceniono jako znakomitą (utrata krwi mniejsza lub równa oczekiwanej w przypadku tego samego typu zabiegu przeprowadzanego u pacjenta bez hemofilii oraz zapotrzebowanie na składniki krwi do transfuzji mniejsze lub podobne do oczekiwanego w populacji bez hemofilii). W przypadku poważnych ortopedycznych zabiegów chirurgicznych mediana (IQR) obserwowanej okołooperacyjnej utraty krwi (n=14) wynosiła 10,0 (20,0) ml w porównaniu do prognozowanej średniej utraty krwi (n=14) wynoszącej 150,0 (140,0) ml.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADYNOVI w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wrodzonego niedoboru czynnika VIII. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Długoterminowe leczenie profilaktyczne dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych

Długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego ADYNOVI w profilaktyce i leczeniu epizodów krwawienia oceniono u 216 pacjentów uprzednio leczonych (PUL) z grupy dzieci, młodzieży oraz dorosłych z ciężką hemofilią typu A, którzy wcześniej brali udział w innych badaniach z zastosowaniem produktu leczniczego ADYNOVI lub nie byli uprzednio leczeni produktem leczniczym ADYNOVI. W grupie leczonej zastosowano schemat leczenia obejmujący podawanie dwa razy na tydzień ustalonej dawki, która wynosiła od 40 do 50 j.m./kg mc. w przypadku uczestników w wieku ≥12 lat albo od 40 do 60 j.m./kg mc. w przypadku uczestników w wieku <12 lat. W razie potrzeby dawka była zwiększana do 80 j.m./kg mc. dwa razy na tydzień, w celu utrzymania poziomów minimalnych czynnika krzepnięcia VIII >1%. Uczestnicy, którzy wybrali spersonalizowany schemat profilaktyki (dostosowany do farmakokinetyki), otrzymywali dawki do 80 j.m./kg mc. we wlewie dożylnym, co najmniej dwa razy na tydzień, przy czym celem było utrzymanie poziomów minimalnych czynnika krzepnięcia VIII ≥3%. Wskaźniki ABR z podziałem według schematu profilaktyki, miejsca krwawienia i etiologii przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Roczny wskaźnik krwawień (ABR) według schematu profilaktyki (populacja ITT)

Etiologia miejsca krwawienia	Dwa razy na tydzień (N=186)	Co 5 dni (N=56)	Co 7 dni (N=15)	Dostosowane do farmakokinetyki[a] (N=25)
	Średnia [Estymacja punktowa — 95% przedział ufności]			
Ogółem	2,2 [1,85–2,69]	2,1 [1,54–2,86]	2,7 [1,44–5,20]	2,6 [1,70–4,08]
Do stawu	1,2 [0,96–1,58]	1,1 [0,81–1,55]	2,0 [0,90–4,62]	1,4 [0,91–2,17]
Spontaniczne	1,2 [0,92–1,56]	1,3 [0,87–2,01]	1,8 [0,78–4,06]	1,0 [0,54–1,71]

Estymacje punktowe i 95% przedziały ufności uzyskane z uogólnionego modelu liniowego dopasowanego do ujemnego rozkładu dwumianowego z logarytmiczną funkcją wiążącą.
Uczestnicy, którzy otrzymywali dawki w ramach wielu schematów, zostali uwzględnieni w podsumowaniach dotyczących wielu schematów.
Obejmuje wszystkich uczestników badania (osoby dorosłe i dzieci w wieku <18 lat) z dawkowaniem dwa razy na tydzień i dostosowanym do farmakokinetyki. Żaden pacjent w wieku poniżej 12 lat nie był włączany do dawkowania co 5 i 7 dni.
Populacja ITT = populacja objęta zamiarem leczenia; N = liczba uczestników uwzględnionych w analizie
[a] Celem było utrzymanie minimalnych poziomów aktywności czynnika krzepnięcia VIII ≥3% normy

Należy zauważyć, że wskaźnik ABR nie jest porównywalny między różnymi koncentratami czynników krzepnięcia, ani między różnymi badaniami klinicznymi.

Długoterminową skuteczność hemostatyczną ocenioną w 910 epizodach krwawienia leczonych produktem leczniczym ADYNOVI z wynikiem znakomitym lub dobrym w 88,5% epizodów krwawienia. We wszystkich kategoriach wiekowych, zarówno w przypadku schematu leczenia z dawką stałą, jak i schematu z dawką dostosowaną do farmakokinetyki, >85% przypadków leczenia krwawień oceniono z wynikiem znakomitym lub dobrym. Większość epizodów krwawienia leczono jedną (74,0%) lub dwiema (15,4%) infuzjami.

Badanie kliniczne PROPEL dotyczące spersonalizowanej profilaktyki u młodzieży i pacjentów dorosłych

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego ADYNOVI było oceniane w obejmującym 12-miesięczny okres leczenia prospektywnym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem 121 (115 poddanych randomizacji) uprzednio leczonych pacjentów z grupy młodzieży (w wieku 12–18 lat) i dorosłych z ciężką hemofilią typu A. Badanie porównywało 2 schematy profilaktycznego dawkowania produktu leczniczego ADYNOVI dostosowane do farmakokinetyki, których celem było utrzymanie minimalnych poziomów aktywności czynnika krzepnięcia VIII wynoszących 1–3% przy dawkowaniu dwa razy na tydzień (N=57) lub 8–12% przy dawkowaniu co drugi dzień (N=58). Badanie polegało na ocenie odsetka uczestników uzyskujących łączny wskaźnik ABR wynoszący 0 w drugim 6-miesięcznym okresie badania.

Średnie dawki profilaktyczne podawane w grupach 1–3% i 8–12 % wynosiły odpowiednio 3 866,1 j.m./kg mc. na rok [średnia (SD) liczba infuzji/tydzień = 2,3 (0,58)] oraz 7 532,8 j.m./kg mc. na rok [(średnia (SD) liczba infuzji/tydzień = 3,6 (1,18)]. Po dostosowaniu dawki w pierwszym 6-miesięcznym okresie profilaktyki mediana poziomów minimalnych w drugim 6-miesięcznym okresie (na podstawie jednostopniowego testu wykrzepiania i po wyliczeniu do końca planowanej przerwy pomiędzy infuzjami) wynosiła od 2,10 j.m./dl do 3,00 j.m./dl w grupie 1–3% oraz od 10,70 j.m./dl do 11,70 j.m./dl w grupie 8–12%, co oznaczało, że dawkowanie w tych 2 schematach profilaktyki było na ogół odpowiednie do osiągnięcia i utrzymania żądanych minimalnych poziomów aktywności czynnika krzepnięcia VIII.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania, odsetek pacjentów, u których całkowity wskaźnik ABR wynosił 0 podczas drugiego 6-miesięcznego okresu, nie został osiągnięty w populacji pacjentów ITT (p=0,0545), ale został osiągnięty w populacji zgodnej z protokołem (p=0,0154). Odsetek randomizowanych uczestników z łącznym wskaźnikiem ABR, wskaźnikiem ABR dla krwawień spontanicznych i rocznym wskaźnikiem dla dostawowych krwawień spontanicznych (ang. annualized joint bleeding rates, AJBR) wynoszącym 0 podczas drugiego 6-miesięcznego okresu badania przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Roczny wskaźnik krwawień (ABR) wynoszący 0, drugi 6-miesięczny okres badania

	Odsetek uczestników bez krwawień w ciągu 6 miesięcy [Estymacja punktowa — 95% przedział ufności]	
	Populacja objęta zamiarem leczenia	
	Poziom minimalny: 1–3% (N=57)	**Poziom minimalny: 8-12% (N=58)**
Łączny ABR wynoszący 0	0,421 [0,292–0,549]	0,621 [0,491–0,750]
ABR dla krwawień spontanicznych wynoszący 0	0,596 [0,469–0,724]	0,760 [0,645–0,875]
AJBR dla krwawień spontanicznych wynoszący 0	0,649 [0,525–0,773]	0,850 [0,753–0,947]
ABR = roczny wskaźnik krwawień. AJBR = roczny wskaźnik krwawień dostawowych. ***Roczny wskaźnik krwawień ustalony poprzez podział liczby krwawień przez okres obserwacji w latach.***		
	Odsetek uczestników bez krwawień w ciągu 6 miesięcy [Estymacja punktowa — 95% przedział ufności]	
	Populacja uczestników leczonych zgodnie z protokołem	
	Poziom minimalny: 1–3% (N=52)	**Poziom minimalny: 8-12% (N=43)**
Łączny ABR wynoszący 0	0,404 [0,270–0,549]	0,674 [0,515–0,809]
ABR dla krwawień spontanicznych wynoszący 0	0,596 [0,451–0,730]	0,814 [0,666–0,916]
AJBR dla krwawień spontanicznych wynoszący 0	0,654 [0,509–0,780]	0,907 [0,779–0,974]
ABR = roczny wskaźnik krwawień. AJBR = roczny wskaźnik krwawień dostawowych. ***Populacja uczestników leczonych zgodnie z protokołem = wszyscy uczestnicy, którzy ukończyli drugie 6 miesięcy leczenia profilaktycznego i u których nie wystąpiły żadne znaczące odchylenia od protokołu mogące wpływać na wyniki badania.*** ***Roczny wskaźnik krwawień ustalony poprzez podział liczby krwawień przez okres obserwacji w latach.***		

Należy zauważyć, że wskaźnik ABR nie jest porównywalny między różnymi koncentratami czynników krzepnięcia ani między różnymi badaniami klinicznymi.

Łączne wskaźniki ABR, wskaźniki ABR dla krwawień spontanicznych oraz wskaźniki AJBR dla krwawień spontanicznych w drugim 6-miesięcznym okresie badania przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Roczny wskaźnik krwawień (ABR) w drugim 6-miesięcznym okresie badania

	(Populacja objęta zamiarem leczenia)			
	Poziom minimalny: 1–3% (N=57)		**Poziom minimalny: 8-12% (N=53)**	
	Mediana	Średnia (SD)	Mediana	Średnia (SD)
Łączny ABR	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
ABR dla krwawień spontanicznych	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
AJBR dla krwawień spontanicznych	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
ABR = roczny wskaźnik krwawień. AJBR = roczny wskaźnik krwawień dostawowych. ***Roczny wskaźnik krwawień ustalony poprzez podział liczby krwawień przez okres obserwacji w latach.***				
	Populacja uczestników leczonych zgodnie z protokołem			
	Poziom minimalny: 1–3% (N=52)		**Poziom minimalny: 8-12% (N=43)**	
	Mediana	Średnia (SD)	Mediana	Średnia (SD)
Łączny ABR	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
ABR dla krwawień spontanicznych	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
AJBR dla krwawień spontanicznych	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
ABR = roczny wskaźnik krwawień. AJBR = roczny wskaźnik krwawień dostawowych. *Populacja uczestników leczonych zgodnie z protokołem = wszyscy uczestnicy, którzy ukończyli drugie 6 miesięcy leczenia profilaktycznego i u których nie wystąpiły żadne znaczące odchylenia od protokołu mogące wpływać na wyniki badania.* *Roczny wskaźnik krwawień ustalony poprzez podział liczby krwawień przez okres obserwacji w latach.*				

Łącznie produktem leczniczym ADYNOVI leczono 242 epizodów krwawienia u 66 uczestników; 155 krwawień u 40 uczestników w grupie 1–3% oraz 87 krwawień u 26 uczestników w grupie 8–12%.

Większość krwawień (86,0%, 208/242) leczono 1 lub 2 infuzjami; leczenie krwawień w momencie ustąpienia epizodów krwawień było oceniane jako znakomite lub dobre w 84,7% (205/242) krwawień.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne (PK) produktu leczniczego ADYNOVI oceniono w badaniu prowadzonym w układzie naprzemiennym, w którym oktokog alfa stosowano u 26 uczestników (18 dorosłych i 8 w wieku młodzieńczym) oraz 22 uczestników (16 dorosłych i 6 w wieku młodzieńczym), którzy wcześniej przez 6 miesięcy byli leczeni produktem leczniczym ADYNOVI. Aktywność czynnika VIII w osoczu została zmierzona za pomocą jednostopniowego testu wykrzepiania oraz testu chromogennego.

Okres półtrwania produktu leczniczego ADYNOVI jest od 1,4- do 1,5-krotnie dłuższy od okresu półtrwania rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa) w populacji młodzieży i dorosłych, co określono przy użyciu odpowiednio jednostopniowego testu wykrzepiania i testu chromogennego. Obserwowano również zwiększenie AUC i zmniejszenie klirensu w porównaniu z cząsteczką macierzystą, oktokogiem alfa. Odzysk przyrostowy obu produktów był porównywalny. Zmiany parametrów farmakokinetycznych były podobne w populacji dorosłych i młodzieży oraz w przypadku jednostopniowego testu wykrzepiania i testu chromogennego.

<u>Parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży</u>

Parametry farmakokinetyczne obliczone w grupie 39 uczestników w wieku poniżej 18 lat (analiza populacji objętej zamiarem leczenia) są dostępne dla 14 dzieci (od 2 do poniżej 6 lat), 17 dzieci starszych (od 6 do poniżej 12 lat) i 8 uczestników w wieku młodzieńczym (od 12 do <18 lat). Okres półtrwania w populacji dzieci i młodzieży był wydłużony od 1,3- do 1,5-krotnie, zarówno w przypadku zastosowania jednostopniowego testu wykrzepiania, jak i testu chromogennego. U dzieci w wieku poniżej 12 lat średni klirens (w oparciu o masę ciała) produktu leczniczego ADYNOVI był wyższy, a średni okres półtrwania był krótszy niż u dorosłych.

U dzieci w wieku poniżej 12 lat może być wymagana wyższa dawka produktu leczniczego, patrz punkt 4.2.

Tabela 6: Parametry farmakokinetyczne określone za pomocą metody chromogennej (średnia arytmetyczna ±SD)

Parametry farmakokinetyczne	**ADYNOVI Dorośli (18 lat i starsi) N=18 Dawka: 45 ±5 j.m./ kg mc.**	**ADYNOVI Młodzież (12–<18 lat) N=8 Dawka: 45 ±5 j.m./ kg mc.**	**ADYNOVI Dzieci (6–<12 lat) N=17 Dawka: 50 ±10 j.m./ kg mc.**	**ADYNOVI Dzieci (< 6 lat) N=14 Dawka: 50 ±10 j.m./ kg mc.**
Projekt	Indywidualna analiza farmakokinetyczna z pełnym próbkowaniem[a]		Analiza farmakokinetyczna populacji z wybiórczym próbkowaniem[b]	
Końcowy okres półtrwania [godz.]	15,01 ±3,89	13,80 ±4,01	11,93 ±2,58	12,99 ±8,75
MRT [godz.]	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
Odzysk przyrostowy [(j.m./dl)/(j.m./kg mc.)]	2,87 ±0,61	2,34 ±0,62	na[c] (2,19 ±0,40)	na[c] (1,90 ±0,27)
$AUC_{0–Inf}$ [j.m.·godz./dl]	2 589 ± 848	1 900 ± 841	2 259 ± 514	2 190 ± 1 593
Vss [dl/kg]	0,40 ±0,09	0,54 ±0,22	0,46 ±0,04	0,54 ±0,03
C_{max} [j.m./dl]	145 ± 29	117 ± 28	na[c] (130 ±24)	na[c] (117 ±16)

Skróty: C_{max}: maksymalna obserwowana aktywność; AUC: pole pod krzywą; MRT: średni czas przebywania w organizmie; CL: klirens; V_{ss}: objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym skorygowana względem masy ciała.

[a] Indywidualna analiza farmakokinetyczna; 12 próbek pobranych po infuzji.

[b] Populacyjny model farmakokinetyki; 3 próbki pobrane po infuzji według schematu zrandomizowanego.

[c] nd., nie dotyczy, ponieważ odzysk przyrostowy i C_{max} u dzieci określano w ramach indywidualnej analizy farmakokinetycznej. Wyniki dotyczące odzysku przyrostowego i C_{max} określone w ramach indywidualnej analizy farmakokinetycznej podano w nawiasach.

[d] Wartość klirensu 12,18 ml/(kg·h) dla uczestnika 122001 w grupie wiekowej do 12 do < 18 lat nie została włączona do analizy klirensu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp z gatunku *Cynomolgus* u dwóch osobników z grupy średniej dawki (350 j.m./kg) stwierdzono wakuolizację komórek nerek. Wakuole nie powróciły do stanu pierwotnego po 2 tygodniach. Znaczenie wakuolizacji komórek nerek zaobserwowanej w badaniach przedklinicznych dla człowieka nie jest znane.

Badania niekliniczne ograniczały się do 1 miesiąca ekspozycji i nie przeprowadzono żadnych badań stosowania produktu leczniczego ADYNOVI u młodych osobników. Z tego powodu nie było możliwe określenie potencjalnego ryzyka akumulacji PEG w różnych tkankach/narządach, istotnego z punktu widzenia długotrwałego stosowania produktu leczniczego ADYNOVI u dzieci. Nie przeprowadzono badań genotoksyczności, rakotwórczości ani toksycznego wpływu na reprodukcję produktu leczniczego ADYNOVI.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Mannitol (E421)
Trehaloza dwuwodna
Histydyna
Glutation
Sodu chlorek
Wapnia chlorek dwuwodny (E509)
Tris(hydroksymetylo)aminometan
Polisorbat 80 (E433)

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczacych zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata.

Przed otwarciem produkt leczniczy może być przechowywany przez okres nieprzekraczający 3 miesięcy w temperaturze pokojowej (do 30 °C). Termin upłynięcia trzymiesięcznego okresu przechowywania produktu w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Termin ten nie powinien nigdy przekraczać pierwotnego terminu ważności podanego na zewnętrznym opakowaniu kartonowym. Pod koniec tego okresu nie wolno powtórnie umieszczać produktu w lodówce, lecz należy go niezwłocznie zużyć lub wyrzucić.

Po rekonstytucji

Przygotowany roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną do 3 godzin w temperaturze nieprzekraczającej 30 °C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien zostać zużyty natychmiast, chyba że metoda rekonstytucji wyklucza mikrobiologiczne zanieczyszczenie. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania w trakcie stosowania odpowiada użytkownik. Nie przechowywać w lodówce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).
Nie zamrażać.

ADYNOVI z urządzeniem BAXJECT II Hi-Flow: Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

ADYNOVI w systemie BAXJECT III: Przechowywać szczelnie zamknięty blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I zamknięta korkiem z gumy chlorobutylowej zawierająca 250 j.m., 500 j.m., 1 000 j.m., 2 000 j.m. lub 3 000 j.m. proszku.

Fiolka ze szkła typu I zamknięta korkiem z gumy chlorobutylowej lub bromobutylowej zawierająca 5 ml wody do wstrzykiwań.

Produkt leczniczy dostarczany jest w jednej z następujących konfiguracji:

- ADYNOVI z urządzeniem BAXJECT II Hi-Flow: Każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę z rozpuszczalnikiem oraz urządzenie do rekonstytucji (BAXJECT II Hi – Flow).
- ADYNOVI w systemie BAXJECT III: Każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w szczelnie zamkniętym blistrze oraz fiolkę z proszkiem i fiolkę z rozpuszczalnikiem fabrycznie zainstalowane do rekonstytucji.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem należy sprawdzić, czy po rekonstytucji produkt leczniczy nie zawiera cząstek i czy nie zmienił zabarwienia. Roztwór powinien być klarowny lub lekko opalizujący. Nie stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

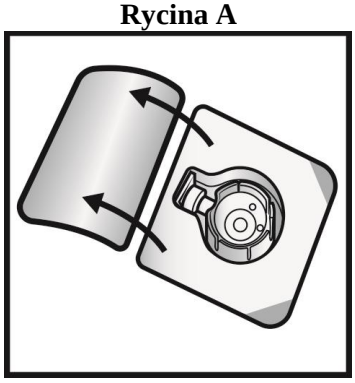
Po rekonstytucji pH roztworu mieści się w zakresie 6,7–7,3. Osmolalność wynosi ≥ 380 mOsmol/kg.

<u>Przygotowanie i rekonstytucja produktu leczniczego przy użyciu urządzenia BAXJECT II Hi-Flow</u>

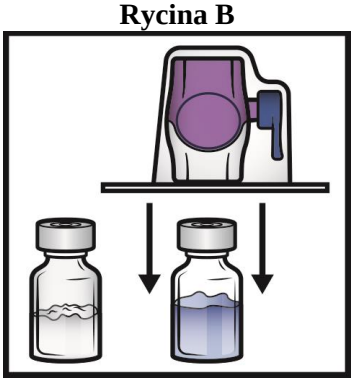
Do rekonstytucji należy używać wyłącznie fiolki z rozpuszczalnikiem i urządzenia do rekonstytucji dostarczonych w opakowaniu.

1. Podczas rekonstytucji należy stosować technikę aseptyczną (czystą i wolną od drobnoustrojów) i płaską powierzchnię roboczą.
2. Przed użyciem fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem powinny osiągnąć temperaturę pokojową (od 15°C do 25°C).
3. Zdjąć plastikowe zatyczki z fiolek z proszkiem i rozpuszczalnikiem.
4. Przed użyciem oczyścić gumowe korki wacikiem nasączonym alkoholem i poczekać, aż wyschną.
5. Otworzyć opakowanie urządzenia BAXJECT II Hi-Flow, odrywając wieczko bez dotykania zawartości (Rycina A). Nie wyjmować urządzenia z opakowania.
6. Odwrócić opakowanie do góry dnem. Docisnąć urządzenie pionowo w dół, aby wbić całkowicie przezroczyste, plastikowe ostrze w korek fiolki z rozpuszczalnikiem (Rycina B).
7. Chwytając opakowanie za krawędzie, zdjąć je z urządzenia BAXJECT II Hi-Flow (Rycina C). Nie zdejmować niebieskiej zatyczki z urządzenia BAXJECT II Hi-Flow. Nie dotykać odsłoniętego fioletowego, plastikowego ostrza.
8. Odwrócić zestaw tak, aby fiolka z rozpuszczalnikiem znalazła się na górze. Szybko wbić całkowicie fioletowe, plastikowe ostrze w korek fiolki z proszkiem, dociskając pionowo w dół (Rycina D). Pod wpływem próżni rozpuszczalnik zostanie wessany do fiolki z proszkiem.
9. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. <u>Po rekonstytucji nie umieszczać produktu w lodówce.</u>

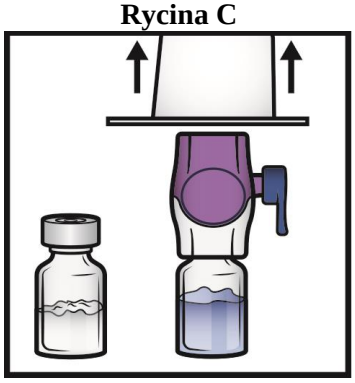
Rycina A



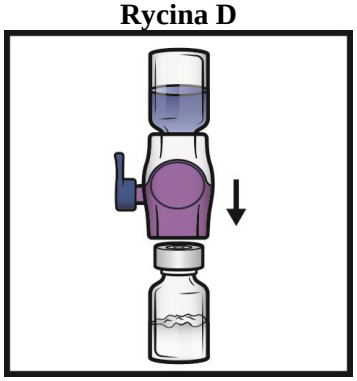
Rycina B



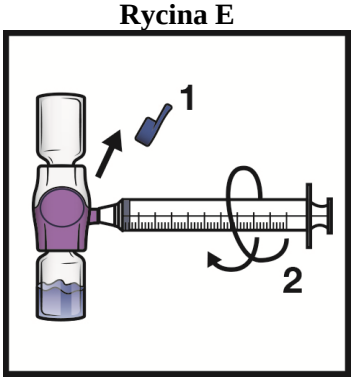
Rycina C



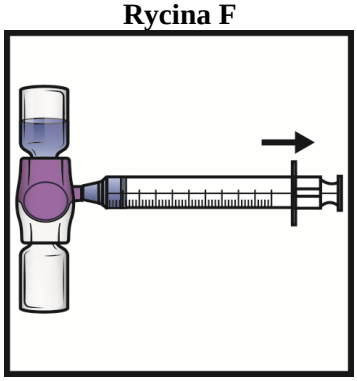
Rycina D



Rycina E



Rycina F



Podawanie

- Przed podaniem należy wzrokowo sprawdzić, czy przygotowany roztwór nie zawiera cząstek i czy nie zmienił zabarwienia.
  - Przygotowany roztwór powinien być klarowny i bezbarwny.
  - Nie stosować w przypadku obecności cząstek lub zmiany barwy.
- Podać najszybciej jak to możliwe, jednak nie później niż 3 godziny po rekonstytucji.

Etapy podawania

1. Zdjąć niebieską zatyczkę z urządzenia BAXJECT II Hi-Flow (Rycina E). **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Podłączyć strzykawkę do urządzenia BAXJECT II Hi-Flow. Zaleca się użycie strzykawki typu luer lock.
2. Odwrócić zestaw do góry dnem (fiolka z proszkiem powinna znaleźć się na górze). Pobrać przygotowany roztwór do strzykawki, powoli odciągając tłok (Rycina F).
3. Odłączyć strzykawkę, podłączyć odpowiednią igłę i wykonać wstrzyknięcie dożylne. Jeśli pacjent ma otrzymać więcej niż jedną fiolkę produktu leczniczego ADYNOVI, zawartość wielu fiolek można pobrać do tej samej strzykawki.
   Do rekonstytucji każdej fiolki produktu leczniczego ADYNOVI przy użyciu rozpuszczalnika wymagane jest zastosowanie oddzielnego urządzenia BAXJECT II Hi-Flow.
4. Produkt leczniczy należy podawać w czasie nieprzekraczającym 5 minut (maksymalna szybkość infuzji: 10 ml/min).

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu leku ADYNOVI zapisywać nazwę i numer serii produktu. Na fiolce z proszkiem umieszczono odrywane etykiety.

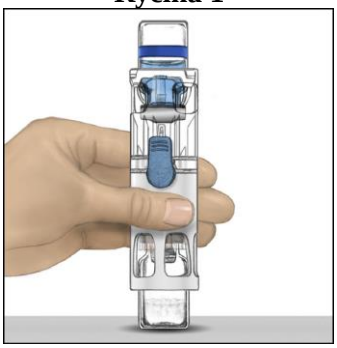
Rekonstytucja za pomocą systemu BAXJECT III

Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie szczelnie zamknięta.

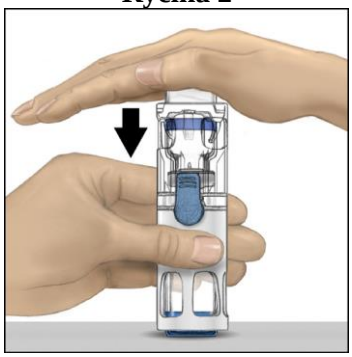
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć szczelnie zamknięty blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem fabrycznie zainstalowane w systemie do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (15 °C – 25 °C).

2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
3. Otworzyć blister produktu leczniczego ADYNOVI, odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.
4. Umieścić fiolkę z proszkiem na płaskiej powierzchni, tak aby fiolka z rozpuszczalnikiem znajdowała się na górze (Rycina 1). Fiolka z rozpuszczalnikiem oznaczona jest niebieskim paskiem. Nie zdejmować niebieskiej zatyczki do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.
5. Przytrzymując jedną ręką fiolkę z proszkiem w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę z rozpuszczalnikiem, aż system całkowicie się zapadnie i rozpuszczalnik zacznie spływać do fiolki z proszkiem (Rycina 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
6. Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym aż do całkowitego rozpuszczenia produktu (Rycina 3). Należy upewnić się, że proszek rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej przygotowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr urządzenia. Produkt rozpuszcza się szybko (zwykle krócej niż 1 minutę). Po rekonstytucji roztwór powinien być klarowny, bezbarwny i wolny od zanieczyszczeń.

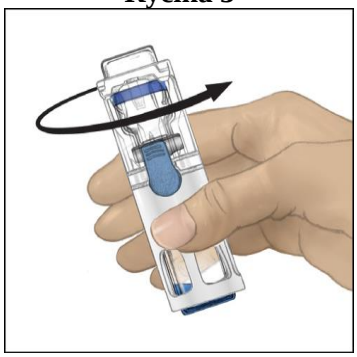
Rycina 1



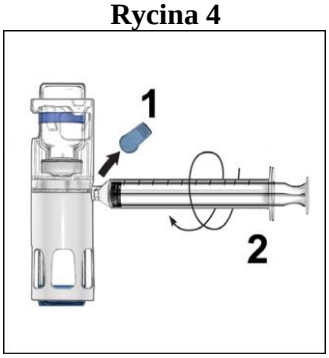
Rycina 2



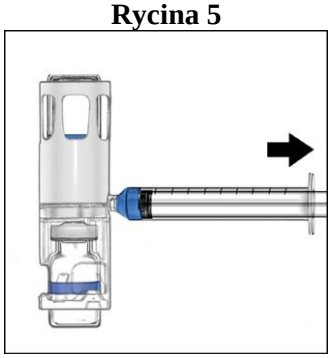
Rycina 3



Rycina 4



Rycina 5



<u>Podawanie</u>

- Przed podaniem należy wzrokowo sprawdzić, czy przygotowany roztwór nie zawiera cząstek i czy nie zmienił zabarwienia.
  - Przygotowany roztwór powinien być klarowny i bezbarwny.
  - Nie stosować w przypadku obecności cząstek lub zmiany barwy.
- Podać najszybciej jak to możliwe, jednak nie później niż 3 godziny po rekonstytucji.

Etapy podawania

1. Zdjąć niebieską zatyczkę z urządzenia BAXJECT III (Rycina 4). **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Podłączyć strzykawkę do urządzenia BAXJECT III. Zaleca się użycie strzykawki typu luer lock.
2. <u>Odwrócić zestaw do góry dnem</u> (fiolka z proszkiem powinna znaleźć się na górze). Pobrać przygotowany roztwór do strzykawki, powoli odciągając tłok (Rycina 5).

3. Odłączyć strzykawkę, podłączyć odpowiednią igłę i wykonać wstrzyknięcie dożylne. Jeśli pacjent ma otrzymać więcej niż jedną fiolkę produktu leczniczego ADYNOVI, zawartość wielu fiolek można pobrać do tej samej strzykawki.
4. Produkt leczniczy należy podawać w czasie nieprzekraczającym 5 minut (maksymalna szybkość infuzji: 10 ml/min).

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu leku ADYNOVI zapisywać nazwę i numer serii produktu. Na blistrze umieszczono odrywane etykiety.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń
Austria
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 stycznia 2018 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 listopada 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13 lipca 2023 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane -–patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 250 j.m./2 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ADYNOVI 500 j.m./2 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ADYNOVI 1 000 j.m./2 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ADYNOVI 250 j.m./2 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, w nominalnej ilości 250 j.m. odpowiadającej stężeniu 125 j.m./ml po rekonstytucji w 2 ml rozpuszczalnika.

ADYNOVI 500 j.m./2 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, w nominalnej ilości 500 j.m. odpowiadającej stężeniu 250 j.m./ml po rekonstytucji w 2 ml rozpuszczalnika.

ADYNOVI 1 000 j.m./2 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA), rurioktokog alfa pegol, w nominalnej ilości 1 000 j.m. odpowiadającej stężeniu 500 j.m./ml po rekonstytucji w 2 ml rozpuszczalnika.

Aktywność czynnika (w jednostkach międzynarodowych) jest oznaczana za pomocą metody chromogennej. Aktywność swoista produktu leczniczego ADYNOVI wynosi około 3 800–6 000 j.m./mg białka.

Rurioktokog alfa pegol (PEGylowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA)) to białko zawierające 2332 aminokwasy o masie cząsteczkowej około 280 kDa, sprzężone z glikolem polietylenowym (PEG) o masie 20 kDa. Jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w linii komórek jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese Hamster Ovary, CHO).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda fiolka z proszkiem zawiera 0,45 mmol (10 mg) sodu; patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

Proszek: biały lub prawie biały sypki proszek.
Rozpuszczalnik: klarowny i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu hemofilii.

Pacjenci uprzednio nieleczeni

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ADYNOVI u pacjentów uprzednio nieleczonych. Dane nie są dostępne.

Monitorowanie leczenia

Zaleca się, aby w trakcie leczenia wykonywać odpowiednie oznaczenia poziomu czynnika VIII w celu dobrania dawki, jaka ma zostać podana, oraz częstości powtarzania infuzji. Odpowiedź na leczenie czynnikiem VIII może być zróżnicowana u poszczególnych pacjentów, co przejawia się różnymi okresami półtrwania i poziomami odzysku. Dawka określona na podstawie masy ciała może wymagać skorygowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. W szczególności w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest ścisłe monitorowanie leczenia substytucyjnego za pomocą badań układu krzepnięcia (aktywności czynnika VIII w osoczu).

W badaniu terenowym wykazano, że poziom czynnika VIII w osoczu można monitorować przy użyciu testu z substratem chromogennym lub jednostopniowego testu wykrzepiania, wykonywanych rutynowo w laboratoriach klinicznych.

Dawkowanie

Dawka i czas trwania leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Liczbę podanych jednostek czynnika VIII wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odnoszą się do aktualnego wzorca WHO (Światowa Organizacja Zdrowia, ang. World Health Organization) dla produktów zawierających koncentrat czynnika VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu jest wyrażana jako odsetek (względem prawidłowego osocza ludzkiego) lub optymalnie, w jednostkach międzynarodowych (względem międzynarodowego wzorca dla czynnika VIII w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII jest równoważna zawartości czynnika VIII w jednym ml prawidłowego ludzkiego osocza.

Leczenie doraźne

Wymaganą dawkę czynnika VIII oblicza się w oparciu o dane empiryczne, zgodnie z którymi 1 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała zwiększa aktywność czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Wymagana dawka jest ustalana przy użyciu następującego wzoru:

Wymagana liczba jednostek międzynarodowych (j.m.) = masa ciała (kg) x żądany wzrost czynnika VIII (%) x 0,5

Dawka i częstość podawania powinny zawsze być ustalane zależnie od skuteczności klinicznej w określonym przypadku.

W przypadku wystąpienia wymienionych poniżej zdarzeń krwotocznych aktywność czynnika VIII w osoczu nie powinna spadać poniżej podanego poziomu (w % normy lub w j.m./dl) w odpowiednim okresie.

Poniższa Tabela 1 może być wykorzystywana jako źródło wskazówek dotyczących dawkowania w epizodach krwawienia i zabiegach chirurgicznych:

Tabela 1: Wskazówki dotyczące dawkowania w epizodach krwawienia i zabiegach chirurgicznych

Nasilenie krwawienia/rodzaj zabiegu chirurgicznego	**Wymagany poziom aktywności czynnika VIII (% lub j.m./dl)**	**Częstość dawkowania (godziny)/czas leczenia (dni)**
Krwawienie		
Wczesny wylew krwi do stawu, krwawienie do mięśni lub do jamy ustnej.	20 – 40	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień, aż do ustąpienia krwawienia, na co wskazuje ustąpienie bólu lub zagojenie rany.
Bardziej nasilony wylew krwi do stawu, krwawienie do mięśni lub krwiak.	30 – 60	Powtarzać wstrzyknięcia co 12 do 24 godzin przez 3–4 dni lub dłużej, aż do ustąpienia bólu i ostrego upośledzenia funkcji.
Krwawienia zagrażające życiu.	60 – 100	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 do 24 godzin, aż do ustąpienia zagrożenia.
Leczenie chirurgiczne		
Mały zabieg chirurgiczny W tym ekstrakcja zęba.	30 – 60	Co 24 godziny co najmniej 1 dzień, aż do zagojenia rany.
Poważny zabieg chirurgiczny	80 – 100 (przed i po zabiegu)	Powtarzać wstrzyknięcia co 8 do 24 godzin aż do właściwego zagojenia się rany, a następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 kolejnych dni, aby utrzymać aktywność czynnika VIII na poziomie od 30% do 60% (j.m./dl).

Profilaktyka

W długotrwałej profilaktyce zalecana dawka wynosi od 40 do 50 j.m. leku ADYNOVI na kilogram masy ciała podawanych dwa razy w tygodniu co 3 do 4 dni. Dostosowywanie dawek i odstępów podawania można rozważyć na podstawie uzyskanych stężeń czynnika VIII i indywidualnej tendencji do krwawienia (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Dawkowanie w leczeniu doraźnym u dzieci i młodzieży (w wieku od 12 do 18 lat) jest takie samo jak u pacjentów dorosłych. Stosowanie produktu leczniczego w profilaktyce krwawień u pacjentów w wieku od 12 do <18 lat jest takie samo jak u pacjentów dorosłych. Aktualne dane dotyczące pacjentów w wieku poniżej 12 lat przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2. Dostosowywanie dawek i odstępów podawania można rozważyć na podstawie uzyskanych stężeń czynnika VIII i indywidualnej tendencji do krwawienia (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy ADYNOVI jest przeznaczony do podania dożylnego.

Należy podawać produkt leczniczy z szybkością zapewniającą komfort pacjenta i wynoszącą maksymalnie 10 ml/min.

Instrukcja rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, cząsteczkę macierzystą oktokogu alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stwierdzona reakcja alergiczna na białko myszy lub chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości typu alergicznego, w tym anafilaksję, występujące podczas stosowania produktu leczniczego ADYNOVI. Ten produkt leczniczy zawiera śladowe ilości białek myszy i chomika. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe przerwanie stosowania produktu i kontakt z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, takich jak wysypka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksja.

W przypadku wystąpienia wstrząsu należy wdrożyć standardowe postępowanie przeciwwstrząsowe.

Inhibitory

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu osób z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami IgG skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (Bethesda Units = BU) na mililitr osocza stosując test zmodyfikowany. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od ciężkości choroby oraz okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko to jest najwyższe podczas pierwszych 50 dni ekspozycji, ale utrzymuje się przez całe życie, chociaż ryzyko jest rzadkie.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitoryo niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Ogólnie, wszyscy pacjenci leczeni produktami czynnika krzepnięcia VIII muszą być dokładnie monitorowani pod względem wytwarzania inhibitorów, poprzez obserwacje stanu klinicznego i ocenę badań laboratoryjnych. Jeśli pomimo zastosowania odpowiedniej dawki nie udaje się osiągnąć oczekiwanego poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu lub nie można opanować krwawienia, należy wykonać badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów ze znaczną aktywnością inhibitora leczenie czynnikiem VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów należy prowadzić pod kierunkiem lekarzy doświadczonych w leczeniu hemofilii i inhibitorów czynnika VIII.

Indukcja tolerancji immunologicznej (ITI)

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego ADYNOVI w indukcji tolerancji immunologicznej.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów, u których występują czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe.

Powikłania związane z cewnikiem w trakcie leczenia

W przypadkach, gdy wymagane jest zastosowanie urządzenia do centralnego dostępu żylnego (ang. central venous access device, CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Uwagi dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera do 12,42 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,62% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. W zależności od masy ciała i dawkowania pacjent może otrzymać więcej niż jedną fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu ADYNOVI zapisać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a serią produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczącą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zgłaszano żadnych interakcji produktów zawierających ludzki czynnik krzepnięcia VIII (rDNA) z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie przeprowadzono badań wpływu czynnika VIII na reprodukcję u zwierząt. Ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet, nie są dostępne dane dotyczące stosowania czynnika VIII w okresie ciąży i karmienia piersią. Dlatego też czynnik VIII należy podawać kobietom w okresie ciąży i laktacji wyłącznie w przypadku wyraźnych wskazań.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy ADYNOVI nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rzadko obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, zaczerwienienie, pokrzywkę uogólnioną, ból głowy, pokrzywkę, niedociśnienie tętnicze, senność, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, mrowienie, wymioty, świszczący oddech), które w niektórych przypadkach mogą ulegać progresji do ciężkiej anafilaksji (łącznie ze wstrząsem).

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym ADYNOVI. Jeżeli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich przypadkach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii (patrz punkt 5.1).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego ADYNOVI oceniano u 365 pacjentów uprzednio leczonych z ciężką hemofilią A (poziom czynnika VIII poniżej 1% normy), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego ADYNOVI w 6 zakończonych wieloośrodkowych, prospektywnych, otwartych badaniach klinicznych i 1 trwającym badaniu klinicznym.

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów oraz terminy preferowane).

Częstość występowania określano według następującej konwencji: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu leczniczego ADYNOVI

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Działania niepożądane**	**Częstość występowania**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja czynnika VIII	Niezbyt często (PUL)*
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Reakcja anafilaktyczna**	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia dotyczące oka	Przekrwienie oczu	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
	Nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
	Wysypka ze świądem	Niezbyt często
	Pokrzywka	Często
Badania diagnostyczne	Podwyższona liczba eozynofili	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją	Niezbyt często
* Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni. Przedstawione częstości występowania zostały obliczone na podstawie wszystkich działań niepożądanych — powiązanych i niepowiązanych. ** Działania niepożądane zidentyfikowane w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.		

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

Obserwowanym przypadkiem nadwrażliwości była łagodna, przemijająca i nienasilona wysypka u 2-letniego pacjenta, u którego wysypka wystąpiła wcześniej w trakcie stosowania produktu leczniczego ADYNOVI.

Dzieci i młodzież

Częstość, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci powinny być takie same, jak u pacjentów dorosłych. Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego ADYNOVI oceniano u 38 uczestników w wieku <6 lat i u 34 uczestników w wieku od 6 do <12 lat z sumaryczną liczbą odpowiednio 2880 i 2975 dni ekspozycji. Wartość średnia (SD) wieku wynosiła odpowiednio 3,3 (1,55) i 8,1 (1,92) lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano objawów przedawkowania rekombinowanego czynnika krzepnięcia VIII.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynnik krzepnięcia krwi VIII, kod ATC: B02BD02.

Kompleks czynnika VIII/czynnika von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII oraz czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. Po podaniu pacjentowi z hemofilią czynnik VIII wiąże się z czynnikiem von Willebranda w krwiobiegu pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor dla aktywowanego czynnika IX, przyspieszając konwersję czynnika X do aktywowanego czynnika X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i może powstać skrzep. Hemofilia A jest dziedzicznym, związanym z płcią zaburzeniem krzepnięcia krwi, spowodowanym obniżeniem poziomu czynnika VIII:C, w wyniku czego dochodzi do obfitych krwawień do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, występujących samoistnie lub wskutek przypadkowych bądź chirurgicznych urazów. Leczenie substytucyjne powoduje podwyższenie poziomu czynnika VIII w osoczu, umożliwiając w ten sposób czasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie skłonności do krwawień.

Rurioktokog alfa pegol jest pegylowanym, rekombinowanym ludzkim czynnikiem VIII o wydłużonym okresie półtrwania. Rurioktokog alfa pegol to kowalencyjny koniugat oktokogu alfa, składającego się z 2332 aminokwasów z glikolem polietylenowym (PEG) (m.cz. 20 kDa). Aktywność terapeutyczna rurioktokogu alfa pegol pochodzi od oktokogu alfa, który jest wytwarzany w komórkach jajnika chomika chińskiego z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA. Oktokog alfa zostaje następnie kowalencyjnie sprzężony z odczynnikiem PEG. Reszta PEG jest sprzężona z produktem leczniczym oktokog alfa w celu zwiększenia okresu półtrwania w osoczu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność i właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego ADYNOVI oceniano w kluczowym wieloośrodkowym, otwartym, prospektywnym badaniu klinicznym, w którym porównano skuteczność profilaktycznego stosowania produktu dwa razy w tygodniu z leczeniem doraźnym i określono wydajność hemostatyczną w leczeniu epizodów krwawienia. Łącznie 137 pacjentów uprzednio leczonych płci męskiej (w wieku od 12 do 65 lat) z ciężką hemofilią A otrzymało co najmniej jedną infuzję produktu leczniczego ADYNOVI. Dwudziestu pięciu spośród 137 uczestników było w wieku młodzieńczym (od 12 do poniżej 18 lat).

Immunogenność

U żadnego z uczestników, którzy brali udział w co najmniej jednym z sześciu ukończonych badań klinicznych w grupie pacjentów uprzednio leczonych (PUL), nie doszło do trwałego rozwinięcia przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciwko czynnikowi VIII w ilości ≥ 0,6 BU/ml (na podstawie modyfikacji Nijmegen testu Bethesda). U jednego pacjenta nastąpiło przejściowe wytwarzanie inhibitora czynnika VIII przy najniższym mianie dającym odczyn dodatni (0,6 BU) podczas spersonalizowanego leczenia profilaktycznego, którego celem był poziom aktywności czynnika VIII wynoszący 8–12%.

Z trwającego badania z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych w wieku <6 lat z ciężką hemofilią typu A otrzymano wstępne zgłoszenia dotyczące 9 przypadków wytwarzania inhibitora czynnika krzepnięcia VIII związanego z leczeniem produktem leczniczym ADYNOVI.

Leczenie profilaktyczne

Przez 6 miesięcy uczestnikom podawano produkt leczniczy ADYNOVI w leczeniu profilaktycznym (n=120) w dawce 40–50 j.m. na kg mc. dwa razy na tydzień lub w leczeniu doraźnym (n=17) w dawce 10–60 j.m na kg mc. Mediana odstępu między dawkami wynosiła 3,6 dnia, a średnia wartość (SD) dawki wynosiła 48,7 (4,4) j.m./kg mc. Stu osiemnastu spośród 120 (98%) uczestników leczonych profilaktycznie kontynuowało przyjmowanie zaleconej dawki początkowej bez dostosowania dawki, natomiast 2 uczestnikom zwiększono dawkę w okresie leczenia profilaktycznego do 60 j.m./kg mc. z powodu krwawienia do stawów docelowych.

W populacji analizowanej zgodnie z protokołem badania, tj. przyjmującej dawki produktu zgodnie z określonymi w protokole wymaganiami dotyczącymi dawkowania, łącznie 101 uczestników w grupie leczenia profilaktycznego stosowało schemat dawkowania dwa razy na tydzień, a 17 uczestnikom w grupie leczenia doraźnego podawano produkt w przypadku epizodu krwawienia. Mediana rocznego wskaźnika krwawień (ang. annualised bleed rate, ABR) w grupie leczenia doraźnego wynosiła 41,5 w porównaniu z 1,9 w grupie leczenia profilaktycznego stosującej schemat dawkowania dwa razy na tydzień. Mediana wskaźnika ABR dla krwawień dostawowych (Q1; Q3) w grupie leczenia doraźnego wynosiła 38,1 (24,5; 44,6) w porównaniu z 0,0 (0,0; 2,0) w grupie leczenia profilaktycznego. Mediana wskaźnika ABR dla krwawień samoistnych w grupie leczenia doraźnego wynosiła 21,6 (11,2; 33,2) w porównaniu z 0,0 (0,0; 2,2) w grupie leczenia profilaktycznego. Wyniki uzyskane w pełnej analizie populacji były podobne do wyników uzyskanych w populacji analizowanej zgodnie z protokołem badania. Co istotne, wskaźnik ABR nie jest porównywalny między różnymi koncentratami czynników krzepnięcia ani między różnymi badaniami klinicznymi.

Spośród 101 uczestników w grupie leczenia profilaktycznego u 40 uczestników (40%) nie wystąpiły żadne epizody krwawienia, u 58 uczestników (57%) nie wystąpiły epizody krwawienia do stawów, a u 58 uczestników (57%) nie wystąpiły epizody krwawienia samoistnego. Epizody krwawienia wystąpiły u wszystkich uczestników w grupie leczenia doraźnego, w tym epizody krwawienia do stawów i krwawienia samoistnego.

Leczenie epizodów krwawienia

W populacji analizowanej zgodnie z protokołem badania produkt leczniczy ADYNOVI zastosowano w leczeniu łącznie 518 epizodów krwawienia. Spośród nich 361 epizodów krwawienia (n=17 uczestników) wystąpiło w grupie leczenia doraźnego, a 157 (n=61 uczestników) w grupie leczenia profilaktycznego Mediana dawki na infuzję w leczeniu wszystkich epizodów krwawienia w populacji analizowanej zgodnie z protokołem badania wynosiła 32,0 (zakres międzykwartylowy (ang. Interquartile Range, IQR): 21,5) j.m. na kg mc. Ogółem 95,9% epizodów krwawienia zostało opanowanych po podaniu od 1 do 2 infuzji, a w przypadku 85,5% do opanowania krwawienia wystarczyła 1 infuzja. W 96,1% przypadków spośród 518 epizodów krwawienia odpowiedź na leczenie produktem leczniczym ADYNOVI oceniono jako znakomitą (całkowite złagodzenie bólu i ustąpienie obiektywnych objawów krwawienia po jednej infuzji) lub dobrą (wyraźne złagodzenie bólu i (lub) poprawa w zakresie objawów krwawienia po jednej infuzji).

Dzieci w wieku <12 lat

W badaniu pediatrycznym produkt otrzymywało łącznie 66 pacjentów uprzednio leczonych z ciężką hemofilią A (32 uczestników w wieku <6 lat i 34 uczestników w wieku od 6 do <12 lat). W ramach leczenia profilaktycznego produkt leczniczy ADYNOVI stosowano w dawce od 40 do 60 j.m./kg mc. dwa razy na tydzień. Średnia wartość (SD) dawki wynosiła 54,3 (6,3) j.m./kg mc., a mediana częstości infuzji na tydzień wynosiła 1,87. W liczącej 65 uczestników populacji analizowanej zgodnie z protokołem badania mediana ogólnego wskaźnika ABR wynosiła 2,0 (IQR: 3,9), a mediany ABR dla krwawień samoistnych i krwawień do stawów wynosiły 0 (IQR: 1,9). Spośród 65 uczestników w grupie leczenia profilaktycznego u 24 uczestników (37%) nie wystąpiły żadne epizody krwawienia, u 47 uczestników (72%) nie wystąpiły epizody krwawienia do stawów, a u 43 uczestników (66%) nie wystąpiły epizody krwawienia samoistnego.

Spośród 70 epizodów krwawienia obserwowanych w trakcie badania pediatrycznego w 82,9% przypadków do opanowania krwawienia wystarczyła 1 infuzja, a w 91,4% — 1 lub 2 infuzje. W przypadku 63 spośród 70 epizodów krwawienia (90,0%) odpowiedź na leczenie produktem leczniczym ADYNOVI oceniono jako znakomitą (całkowite złagodzenie bólu i ustąpienie obiektywnych objawów krwawienia po jednej infuzji) lub dobrą (wyraźne złagodzenie bólu i (lub) poprawa w zakresie objawów krwawienia po jednej infuzji).

Postępowanie okołooperacyjne (profilaktyka chirurgiczna)

W badaniu chirurgicznym u 21 różnych uczestników przeprowadzono i oceniono łącznie 21 poważnych zabiegów chirurgicznych i 5 dodatkowych małych zabiegów chirurgicznych. W przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych przedoperacyjna dawka nasycająca wynosiła od 36 j.m./kg do 109 j.m./kg mc. (mediana: 63 j.m./kg mc.), a całkowita dawka pooperacyjna wynosiła od 186 j.m./kg do 1 320 j.m./kg mc. (mediana: 490 j.m./kg mc.). Mediana dawki całkowitej w przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych wynosiła 553 j.m./kg mc. (zakres: 248–1 394 j.m./kg mc.), a mediana dawki całkowitej w przypadku małych zabiegów chirurgicznych wynosiła 106 j.m./kg mc. (zakres: 76–132 j.m./kg mc.).

We wszystkich 26 zabiegach chirurgicznych (21 poważnych i 5 małych) okołooperacyjną wydajność hemostatyczną oceniono jako znakomitą (utrata krwi mniejsza lub równa oczekiwanej w przypadku tego samego typu zabiegu przeprowadzanego u pacjenta bez hemofilii oraz zapotrzebowanie na składniki krwi do transfuzji mniejsze lub podobne do oczekiwanego w populacji bez hemofilii). W przypadku poważnych ortopedycznych zabiegów chirurgicznych mediana (IQR) obserwowanej

okołooperacyjnej utraty krwi (n=14) wynosiła 10,0 (20,0) ml w porównaniu do prognozowanej średniej utraty krwi (n=14) wynoszącej 150,0 (140,0) ml.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADYNOVI w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wrodzonego niedoboru czynnika VIII. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Długoterminowe leczenie profilaktyczne dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych

Długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego ADYNOVI w profilaktyce i leczeniu epizodów krwawienia oceniono u 216 pacjentów uprzednio leczonych (PUL) z grupy dzieci, młodzieży oraz dorosłych z ciężką hemofilią typu A, którzy wcześniej brali udział w innych badaniach z zastosowaniem produktu leczniczego ADYNOVI lub nie byli uprzednio leczeni produktem leczniczym ADYNOVI. W grupie leczonej zastosowano schemat leczenia obejmujący podawanie dwa razy na tydzień ustalonej dawki, która wynosiła od 40 do 50 j.m./kg mc. w przypadku uczestników w wieku ≥12 lat albo od 40 do 60 j.m./kg mc. w przypadku uczestników w wieku <12 lat. W razie potrzeby dawka była zwiększana do 80 j.m./kg mc. dwa razy na tydzień, w celu utrzymania poziomów minimalnych czynnika krzepnięcia VIII >1%. Uczestnicy, którzy wybrali spersonalizowany schemat profilaktyki (dostosowany do farmakokinetyki), otrzymywali dawki do 80 j.m./kg mc. we wlewie dożylnym, co najmniej dwa razy na tydzień, przy czym celem było utrzymanie poziomów minimalnych czynnika krzepnięcia VIII ≥3%. Wskaźniki ABR z podziałem według schematu profilaktyki, miejsca krwawienia i etiologii przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Roczny wskaźnik krwawień (ABR) według schematu profilaktyki (populacja ITT)

Etiologia miejsca krwawienia	Dwa razy na tydzień (N=186)	Co 5 dni (N=56)	Co 7 dni (N=15)	Dostosowane do farmakokinetyki[a] (N=25)
	Średnia [Estymacja punktowa — 95% przedział ufności]			
Ogółem	2,2 [1,85–2,69]	2,1 [1,54–2,86]	2,7 [1,44–5,20]	2,6 [1,70–4,08]
Do stawu	1,2 [0,96–1,58]	1,1 [0,81–1,55]	2,0 [0,90–4,62]	1,4 [0,91–2,17]
Spontaniczne	1,2 [0,92–1,56]	1,3 [0,87–2,01]	1,8 [0,78–4,06]	1,0 [0,54–1,71]

Estymacje punktowe i 95% przedziały ufności uzyskane z uogólnionego modelu liniowego dopasowanego do ujemnego rozkładu dwumianowego z logarytmiczną funkcją wiążącą.
Uczestnicy, którzy otrzymywali dawki w ramach wielu schematów, zostali uwzględnieni w podsumowaniach dotyczących wielu schematów.
Obejmuje wszystkich uczestników badania (osoby dorosłe i dzieci w wieku <18 lat) z dawkowaniem dwa razy na tydzień i dostosowanym do farmakokinetyki. Żaden pacjent w wieku poniżej 12 lat nie był włączany do dawkowania co 5 i 7 dni.
Populacja ITT = populacja objęta zamiarem leczenia; N = liczba uczestników uwzględnionych w analizie
[a] Celem było utrzymanie minimalnych poziomów aktywności czynnika krzepnięcia VIII ≥3% normy

Należy zauważyć, że wskaźnik ABR nie jest porównywalny między różnymi koncentratami czynników krzepnięcia ani między różnymi badaniami klinicznymi.

Długoterminową skuteczność hemostatyczną ocenioną w 910 epizodach krwawienia leczonych produktem leczniczym ADYNOVI z wynikiem znakomitym lub dobrym w 88,5% epizodów krwawienia. We wszystkich kategoriach wiekowych, zarówno w przypadku schematu leczenia z dawką stałą, jak i schematu z dawką dostosowaną do farmakokinetyki, >85% przypadków leczenia krwawień oceniono z wynikiem znakomitym lub dobrym. Większość epizodów krwawienia leczono jedną (74,0%) lub dwiema (15,4%) infuzjami.

Badanie kliniczne PROPEL dotyczące spersonalizowanej profilaktyki u młodzieży i pacjentów dorosłych

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego ADYNOVI było oceniane w obejmującym 12-miesięczny okres leczenia, prospektywnym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem 121 (115 poddanych randomizacji) uprzednio leczonych pacjentów z grupy młodzieży (w wieku 12–18 lat) i dorosłych z ciężką hemofilią

typu A. Badanie porównywało 2 schematy profilaktycznego dawkowania produktu leczniczego ADYNOVI dostosowane do farmakokinetyki, których celem było utrzymanie minimalnych poziomów aktywności czynnika krzepnięcia VIII wynoszących 1–3% przy dawkowaniu dwa razy na tydzień (N=57) lub 8–12% przy dawkowaniu co drugi dzień (N=58). Badanie polegało na ocenie odsetka uczestników uzyskujących łączny wskaźnik ABR wynoszący 0 w drugim 6-miesięcznym okresie badania.

Średnie dawki profilaktyczne podawane w grupach 1–3% i 8–12 % wynosiły odpowiednio 3 866,1 j.m./kg mc. na rok [średnia (SD) liczba infuzji/tydzień = 2,3 (0,58)] oraz 7 532,8 j.m./kg mc. na rok [(średnia (SD) liczba infuzji/tydzień = 3,6 (1,18)]. Po dostosowaniu dawki w pierwszym 6-miesięcznym okresie profilaktyki mediana poziomów minimalnych w drugim 6-miesięcznym okresie (na podstawie jednostopniowego testu wykrzepiania i po wyliczeniu do końca planowanej przerwy pomiędzy infuzjami) wynosiła od 2,10 j.m./dl do 3,00 j.m./dl w grupie 1–3% oraz od 10,70 j.m./dl do 11,70 j.m./dl w grupie 8–12%, co oznaczało, że dawkowanie w tych 2 schematach profilaktyki było na ogół odpowiednie do osiągnięcia i utrzymania żądanych minimalnych poziomów aktywności czynnika krzepnięcia VIII.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania, odsetek pacjentów, u których całkowity wskaźnik ABR wynosił 0 podczas drugiego 6-miesięcznego okresu, nie został osiągnięty w populacji pacjentów ITT (p=0,0545), ale został osiągnięty w populacji zgodnej z protokołem (p=0,0154). Odsetek randomizowanych uczestników z łącznym wskaźnikiem ABR, wskaźnikiem ABR dla krwawień spontanicznych i rocznym wskaźnikiem dla dostawowych krwawień spontanicznych (ang. annualized joint bleeding rates, AJBR) wynoszącym 0 podczas drugiego 6-miesięcznego okresu badania przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Roczny wskaźnik krwawień (ABR) wynoszący 0, drugi 6-miesięczny okres badania

	Odsetek uczestników bez krwawień w ciągu 6 miesięcy [Estymacja punktowa — 95% przedział ufności]	
	Populacja objęta zamiarem leczenia	
	Poziom minimalny: 1–3% (N=57)	**Poziom minimalny: 8-12% (N=58)**
Łączny ABR wynoszący 0	0,421 [0,292–0,549]	0,621 [0,491–0,750]
ABR dla krwawień spontanicznych wynoszący 0	0,596 [0,469–0,724]	0,760 [0,645–0,875]
AJBR dla krwawień spontanicznych wynoszący 0	0,649 [0,525–0,773]	0,850 [0,753–0,947]
ABR = roczny wskaźnik krwawień. AJBR = roczny wskaźnik krwawień dostawowych. ***Roczny wskaźnik krwawień ustalony poprzez podział liczby krwawień przez okres obserwacji w latach.***		
	Odsetek uczestników bez krwawień w ciągu 6 miesięcy [Estymacja punktowa — 95% przedział ufności]	
	Populacja uczestników leczonych zgodnie z protokołem	
	Poziom minimalny: 1–3% (N=52)	**Poziom minimalny: 8-12% (N=43)**
Łączny ABR wynoszący 0	0,404 [0,270–0,549]	0,674 [0,515–0,809]
ABR dla krwawień spontanicznych wynoszący 0	0,596 [0,451–0,730]	0,814 [0,666–0,916]
AJBR dla krwawień spontanicznych wynoszący 0	0,654 [0,509–0,780]	0,907 [0,779–0,974]
ABR = roczny wskaźnik krwawień. AJBR = roczny wskaźnik krwawień dostawowych. ***Populacja uczestników leczonych zgodnie z protokołem = wszyscy uczestnicy, którzy ukończyli drugie 6 miesięcy leczenia profilaktycznego i u których nie wystąpiły żadne znaczące odchylenia od protokołu mogące wpływać na wyniki badania.*** ***Roczny wskaźnik krwawień ustalony poprzez podział liczby krwawień przez okres obserwacji w latach.***		

Należy zauważyć, że wskaźnik ABR nie jest porównywalny między różnymi koncentratami czynników krzepnięcia ani między różnymi badaniami klinicznymi.

Łączne wskaźniki ABR, wskaźniki ABR dla krwawień spontanicznych oraz wskaźniki AJBR dla krwawień spontanicznych w drugim 6-miesięcznym okresie badania przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Roczny wskaźnik krwawień (ABR) w drugim 6-miesięcznym okresie badania

	(Populacja objęta zamiarem leczenia)			
	Poziom minimalny: 1–3% (N=57)		**Poziom minimalny: 8-12% (N=53)**	
	Mediana	Średnia (SD)	Mediana	Średnia (SD)
Łączny ABR	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
ABR dla krwawień spontanicznych	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
AJBR dla krwawień spontanicznych	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
ABR = roczny wskaźnik krwawień. AJBR = roczny wskaźnik krwawień dostawowych. ***Roczny wskaźnik krwawień ustalony poprzez podział liczby krwawień przez okres obserwacji w latach.***				
	Populacja uczestników leczonych zgodnie z protokołem			
	Poziom minimalny: 1–3% (N=52)		**Poziom minimalny: 8-12% (N=43)**	
	Mediana	Średnia (SD)	Mediana	Średnia (SD)
Łączny ABR	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
ABR dla krwawień spontanicznych	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
AJBR dla krwawień spontanicznych	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
ABR = roczny wskaźnik krwawień. AJBR = roczny wskaźnik krwawień dostawowych. *Populacja uczestników leczonych zgodnie z protokołem = wszyscy uczestnicy, którzy ukończyli drugie 6 miesięcy leczenia profilaktycznego i u których nie wystąpiły żadne znaczące odchylenia od protokołu mogące wpływać na wyniki badania.* *Roczny wskaźnik krwawień ustalony poprzez podział liczby krwawień przez okres obserwacji w latach.*				

Łącznie produktem leczniczym ADYNOVI leczono 242 epizodów krwawienia u 66 uczestników; 155 krwawień u 40 uczestników w grupie 1–3% oraz 87 krwawień u 26 uczestników w grupie 8–12%. Większość krwawień (86,0%, 208/242) leczono 1 lub 2 infuzjami; leczenie krwawień w momencie ustąpienia epizodów krwawień było oceniane jako znakomite lub dobre w 84,7% (205/242) krwawień.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne (PK) produktu leczniczego ADYNOVI oceniono w badaniu prowadzonym w układzie naprzemiennym, w którym oktokog alfa stosowano u 26 uczestników (18 dorosłych i 8 w wieku młodzieńczym) oraz 22 uczestników (16 dorosłych i 6 w wieku młodzieńczym), którzy uprzednio przez 6 miesięcy byli leczeni produktem leczniczym ADYNOVI. Aktywność czynnika VIII w osoczu została zmierzona za pomocą jednostopniowego testu wykrzepiania oraz testu chromogennego.

Okres półtrwania produktu leczniczego ADYNOVI jest od 1,4- do 1,5-krotnie dłuższy od okresu półtrwania rekombinowanego ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (oktokogu alfa) w populacji młodzieży i dorosłych, co określono przy użyciu odpowiednio jednostopniowego testu wykrzepiania i testu chromogennego. Obserwowano również zwiększenie AUC i zmniejszenie klirensu w porównaniu z cząsteczką macierzystą, oktokogiem alfa. Odzysk przyrostowy obu produktów był porównywalny. Zmiany parametrów farmakokinetycznych były podobne w populacji dorosłych i młodzieży oraz w przypadku jednostopniowego testu wykrzepiania i testu chromogennego.

<u>Parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży</u>

Parametry farmakokinetyczne obliczone w grupie 39 uczestników w wieku poniżej 18 lat (analiza populacji objętej zamiarem leczenia) są dostępne dla 14 dzieci (od 2 do poniżej 6 lat), 17 dzieci starszych (od 6 do poniżej 12 lat) i 8 uczestników w wieku młodzieńczym (od 12 do <18 lat). Okres półtrwania w populacji dzieci i młodzieży był wydłużony od 1,3- do 1,5-krotnie, zarówno w przypadku zastosowania jednostopniowego testu wykrzepiania, jak i testu chromogennego. U dzieci w wieku poniżej 12 lat średni klirens (w oparciu o masę ciała) produktu leczniczego ADYNOVI był wyższy, a średni okres półtrwania był krótszy niż u dorosłych.

U dzieci w wieku poniżej 12 lat może być wymagana wyższa dawka produktu leczniczego, patrz punkt 4.2.

Tabela 6: Parametry farmakokinetyczne określone za pomocą metody chromogennej (średnia arytmetyczna ±SD)

Parametry farmakokinetyczne	**ADYNOVI Dorośli (18 lat i starsi) N=18 Dawka: 45 ±5 j.m./ kg mc.**	**ADYNOVI Młodzież (12–<18 lat) N=8 Dawka: 45 ±5 j.m./ kg mc.**	**ADYNOVI Dzieci (6–<12 lat) N=17 Dawka: 50 ±10 j.m./ kg mc.**	**ADYNOVI Dzieci (< 6 lat) N=14 Dawka: 50 ±10 j.m./ kg mc.**
Projekt	Indywidualna analiza farmakokinetyczna z pełnym próbkowaniem[a]		Analiza farmakokinetyczna populacji z wybiórczym próbkowaniem[b]	
Końcowy okres półtrwania [godz.]	15,01 ±3,89	13,80 ±4,01	11,93 ±2,58	12,99 ±8,75
MRT [godz.]	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
Odzysk przyrostowy [(j.m./dl)/(j.m./kg mc.)]	2,87 ±0,61	2,34 ±0,62	na[c] (2,19 ±0,40)	na[c] (1,90 ±0,27)
$AUC_{0–Inf}$ [j.m.·godz./dl]	2 589 ± 848	1 900 ± 841	2 259 ± 514	2 190 ± 15 93
Vss [dl/kg]	0,40 ±0,09	0,54 ±0,22	0,46 ±0,04	0,54 ±0,03
C_{max} [j.m./dl]	145 ± 29	117 ± 28	na[c] (130 ±24)	na[c] (117 ±16)

Skróty: C_{max}: maksymalna obserwowana aktywność; AUC: pole pod krzywą; MRT: średni czas przebywania w organizmie; CL: klirens; V_{ss}: objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym skorygowana względem masy ciała.

[a] Indywidualna analiza farmakokinetyczna; 12 próbek pobranych po infuzji.

[b] Populacyjny model farmakokinetyki; 3 próbki pobrane po infuzji według schematu zrandomizowanego.

[c] nd., nie dotyczy, ponieważ odzysk przyrostowy i C_{max} u dzieci określano w ramach indywidualnej analizy farmakokinetycznej. Wyniki dotyczące odzysku przyrostowego i C_{max} określone w ramach indywidualnej analizy farmakokinetycznej podano w nawiasach.

[d] Wartość klirensu 12,18 ml/(kg·h) dla uczestnika 122001 w grupie wiekowej do 12 do < 18 lat nie została włączona do analizy klirensu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp z gatunku *Cynomolgus* u dwóch osobników z grupy średniej dawki (350 j.m./kg) stwierdzono wakuolizację komórek nerek. Wakuole nie powróciły do stanu pierwotnego po 2 tygodniach. Znaczenie wakuolizacji komórek nerek zaobserwowanej w badaniach przedklinicznych dla człowieka nie jest znane.

Badania niekliniczne ograniczały się do 1 miesiąca ekspozycji i nie przeprowadzono żadnych badań stosowania produktu leczniczego ADYNOVI u młodych osobników. Z tego powodu nie było możliwe określenie potencjalnego ryzyka akumulacji PEG w różnych tkankach/narządach istotnego z punktu widzenia długotrwałego stosowania produktu leczniczego ADYNOVI u dzieci. Nie przeprowadzono badań genotoksyczności, rakotwórczości ani toksycznego wpływu na reprodukcję produktu leczniczego ADYNOVI.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Mannitol (E421)
Trehaloza dwuwodna
Histydyna
Glutation
Sodu chlorek
Wapnia chlorek dwuwodny (E509)
Tris(hydroksymetylo)aminometan
Polisorbat 80 (E433)

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata.

Przed otwarciem produkt leczniczy może być przechowywany przez okres nieprzekraczający 3 miesięcy w temperaturze pokojowej (do 30 °C). Termin upłynięcia trzymiesięcznego okresu przechowywania produktu w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Termin ten nie powinien nigdy przekraczać pierwotnego terminu ważności podanego na zewnętrznym opakowaniu kartonowym. Pod koniec tego okresu nie wolno powtórnie umieszczać produktu w lodówce, lecz należy go niezwłocznie zużyć lub wyrzucić.

Po rekonstytucji

Przygotowany roztwór zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną do 3 godzin w temperaturze nieprzekraczającej 30 °C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien zostać zużyty natychmiast, chyba że metoda rekonstytucji wyklucza mikrobiologiczne zanieczyszczenie. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania w trakcie stosowania odpowiada użytkownik. Nie przechowywać w lodówce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).
Nie zamrażać.

ADYNOVI z urządzeniem BAXJECT II Hi-Flow: Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

ADYNOVI w systemie BAXJECT III: Przechowywać szczelnie zamknięty blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I zamknięta korkiem z gumy chlorobutylowej zawierająca 250 j.m., 500 j.m. lub 1 000 j.m. proszku.

Fiolka ze szkła typu I zamknięta korkiem z gumy chlorobutylowej lub bromobutylowej zawierająca 2 ml wody do wstrzykiwań.

Produkt leczniczy dostarczany jest w jednej z następujących konfiguracji:

- ADYNOVI z urządzeniem BAXJECT II Hi-Flow: Każde opakowanie zawiera fiolkę z proszkiem, fiolkę z rozpuszczalnikiem oraz urządzenie do rekonstytucji (BAXJECT II Hi - Flow).
- ADYNOVI w systemie BAXJECT III: Każde opakowanie zawiera gotowy do użycia system BAXJECT III w szczelnie zamkniętym blistrze oraz fiolkę z proszkiem i fiolkę z rozpuszczalnikiem fabrycznie zainstalowane do rekonstytucji.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem należy sprawdzić, czy po rekonstytucji produkt leczniczy nie zawiera cząstek i czy nie zmienił zabarwienia. Roztwór powinien być klarowny lub lekko opalizujący. Nie stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

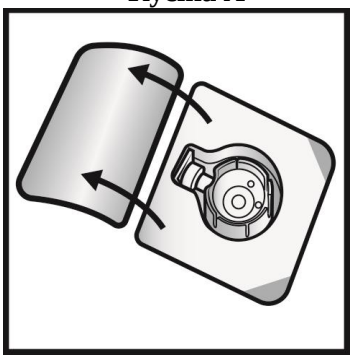
Po rekonstytucji pH roztworu mieści się w zakresie 6,7–7,3. Osmolalność wynosi ≥ 380 mOsmol/kg.

<u>Przygotowanie i rekonstytucja produktu leczniczego przy użyciu urządzenia BAXJECT II Hi-Flow</u>

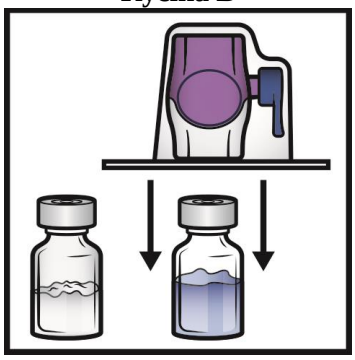
Do rekonstytucji należy używać wyłącznie fiolki z rozpuszczalnikiem i urządzenia do rekonstytucji dostarczonych w opakowaniu.

1. Podczas rekonstytucji należy stosować technikę aseptyczną (czystą i wolną od drobnoustrojów) i płaską powierzchnię roboczą.
2. Przed użyciem fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem powinny osiągnąć temperaturę pokojową (od 15 °C do 25 °C).
3. Zdjąć plastikowe zatyczki z fiolek z proszkiem i rozpuszczalnikiem.
4. Przed użyciem oczyścić gumowe korki wacikiem nasączonym alkoholem i poczekać, aż wyschną.
5. Otworzyć opakowanie urządzenia BAXJECT II Hi-Flow, odrywając wieczko bez dotykania zawartości (Rycina A). Nie wyjmować urządzenia z opakowania.
6. Odwrócić opakowanie do góry dnem. Docisnąć urządzenie pionowo w dół, aby wbić całkowicie przezroczyste, plastikowe ostrze w korek fiolki z rozpuszczalnikiem (Rycina B).
7. Chwytając opakowanie za krawędzie, zdjąć je z urządzenia BAXJECT II Hi-Flow (Rycina C). Nie zdejmować niebieskiej zatyczki z urządzenia BAXJECT II Hi-Flow. Nie dotykać odsłoniętego fioletowego, plastikowego ostrza.
8. Odwrócić zestaw tak, aby fiolka z rozpuszczalnikiem znalazła się na górze. Szybko wbić całkowicie fioletowe, plastikowe ostrze w korek fiolki z proszkiem, dociskając pionowo w dół (Rycina D). Pod wpływem próżni rozpuszczalnik zostanie wessany do fiolki z proszkiem.
9. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. <u>Po rekonstytucji nie umieszczać produktu w lodówce.</u>

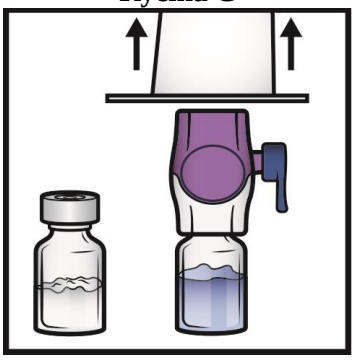
Rycina A



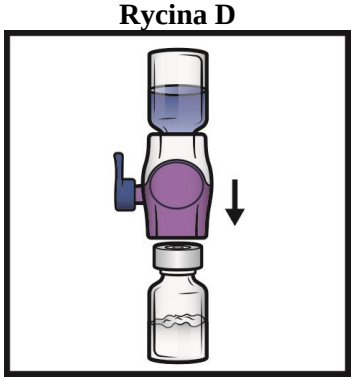
Rycina B



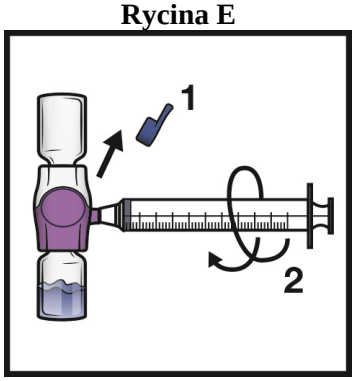
Rycina C



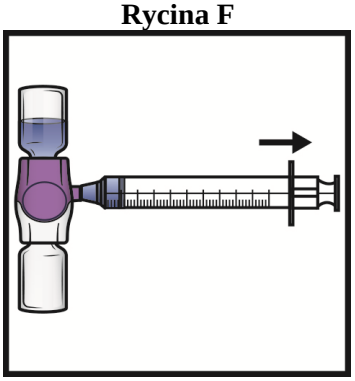
Rycina D



Rycina E



Rycina F



Podawanie

- Przed podaniem należy wzrokowo sprawdzić, czy przygotowany roztwór nie zawiera cząstek i czy nie zmienił zabarwienia.
  - Przygotowany roztwór powinien być klarowny i bezbarwny.
  - Nie stosować w przypadku obecności cząstek lub zmiany barwy.
- Podać najszybciej jak to możliwe, jednak nie później niż 3 godziny po rekonstytucji.

Etapy podawania

1. Zdjąć niebieską zatyczkę z urządzenia BAXJECT II Hi-Flow (Rycina E). **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Podłączyć strzykawkę do urządzenia BAXJECT II Hi-Flow. Zaleca się użycie strzykawki typu luer lock.
2. Odwrócić zestaw do góry dnem (fiolka z proszkiem powinna znaleźć się na górze). Pobrać przygotowany roztwór do strzykawki, powoli odciągając tłok (Rycina F).
3. Odłączyć strzykawkę, podłączyć odpowiednią igłę i wykonać wstrzyknięcie dożylne. Jeśli pacjent ma otrzymać więcej niż jedną fiolkę produktu leczniczego ADYNOVI, zawartość wielu fiolek można pobrać do tej samej strzykawki.
   Do rekonstytucji każdej fiolki produktu leczniczego ADYNOVI przy użyciu rozpuszczalnika wymagane jest zastosowanie oddzielnego urządzenia BAXJECT II Hi-Flow.
4. Produkt leczniczy należy podawać w czasie nieprzekraczającym 5 minut (maksymalna szybkość infuzji: 10 ml/min).

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu leku ADYNOVI zapisywać nazwę i numer serii produktu. Na fiolce z proszkiem umieszczono odrywane etykiety.

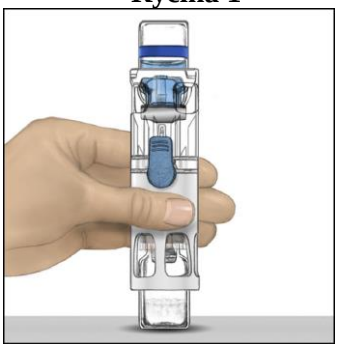
Rekonstytucja za pomocą systemu BAXJECT III

Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie szczelnie zamknięta.

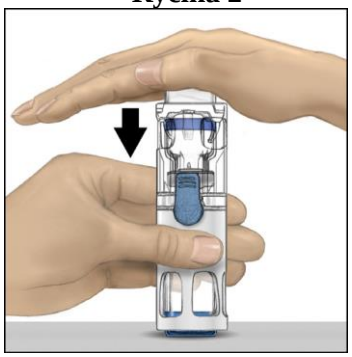
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć szczelnie zamknięty blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem fabrycznie zainstalowane w systemie do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (15 °C – 25 °C).

2. Dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą.
3. Otworzyć blister produktu leczniczego ADYNOVI, odrywając pokrywę. Wyjąć system BAXJECT III z blistra.
4. Umieścić fiolkę z proszkiem na płaskiej powierzchni, tak aby fiolka z rozpuszczalnikiem znajdowała się na górze (Rycina 1). Fiolka z rozpuszczalnikiem oznaczona jest niebieskim paskiem. Nie zdejmować niebieskiej zatyczki do momentu otrzymania takiej instrukcji w kolejnym kroku.
5. Przytrzymując jedną ręką fiolkę z proszkiem w systemie BAXJECT III, mocno docisnąć drugą ręką fiolkę z rozpuszczalnikiem, aż system całkowicie się zapadnie i rozpuszczalnik zacznie spływać do fiolki z proszkiem (Rycina 2). Nie przechylać systemu do momentu zakończenia przenoszenia.
6. Sprawdzić, czy przenoszenie rozpuszczalnika zostało zakończone. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym aż do całkowitego rozpuszczenia produktu (Rycina 3). Należy upewnić się, że proszek rozpuścił się całkowicie, gdyż inaczej przygotowany roztwór nie przejdzie w całości przez filtr urządzenia. Produkt rozpuszcza się szybko (zwykle krócej niż 1 minutę). Po rekonstytucji roztwór powinien być klarowny, bezbarwny i wolny od zanieczyszczeń.

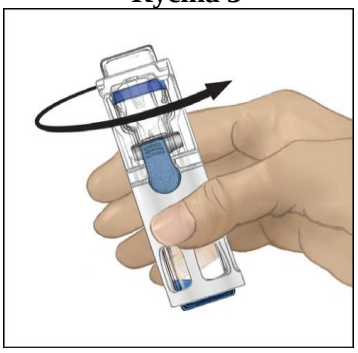
Rycina 1



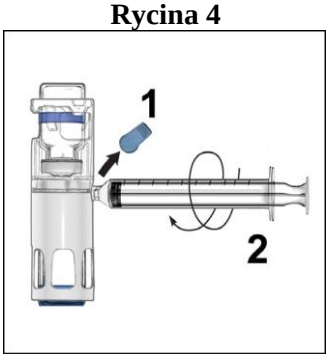
Rycina 2



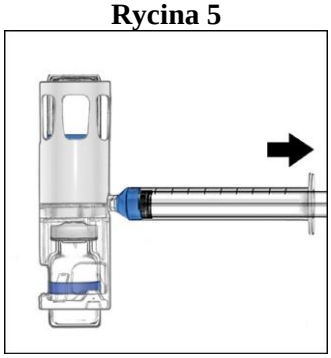
Rycina 3



Rycina 4



Rycina 5



<u>Podawanie</u>

- Przed podaniem należy wzrokowo sprawdzić, czy przygotowany roztwór nie zawiera cząstek i czy nie zmienił zabarwienia.
  - Przygotowany roztwór powinien być klarowny i bezbarwny.
  - Nie stosować w przypadku obecności cząstek lub zmiany barwy.
- Podać najszybciej jak to możliwe, jednak nie później niż 3 godziny po rekonstytucji.

Etapy podawania

1. Zdjąć niebieską zatyczkę z urządzenia BAXJECT III (Rycina 4). **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Podłączyć strzykawkę do urządzenia BAXJECT III. Zaleca się użycie strzykawki typu luer lock.
2. <u>Odwrócić zestaw do góry dnem</u> (fiolka z proszkiem powinna znaleźć się na górze). Pobrać przygotowany roztwór do strzykawki, powoli odciągając tłok (Rycina 5).

3. Odłączyć strzykawkę, podłączyć odpowiednią igłę i wykonać wstrzyknięcie dożylne. Jeśli pacjent ma otrzymać więcej niż jedną fiolkę produktu leczniczego ADYNOVI, zawartość wielu fiolek można pobrać do tej samej strzykawki.
4. Produkt leczniczy należy podawać w czasie nieprzekraczającym 5 minut (maksymalna szybkość infuzji: 10 ml/min).

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdym podaniu leku ADYNOVI zapisywać nazwę i numer serii produktu. Na blistrze umieszczono odrywane etykiety.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń
Austria
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 stycznia 2018 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 listopada 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13 lipca 2023 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/