

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 zgodnej z Farmakopeą Europejską. 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 i 0,5 mg polisorbatu 80 (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.

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 ściśle 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 <i>Mały zabieg chirurgiczny</i> W tym ekstrakcja zęba.	30 – 60	Co 24 godziny co najmniej 1 dzień, aż do zagojenia rany.
<i>Poważny zabieg chirurgiczny</i>	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 (ang. exposure days, EDs), ale utrzymuje się przez całe życie, chociaż ryzyko jest rzadkie.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory niskim mianem 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.

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

Sód

Produkt leczniczy zawiera 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% 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.

Polisorbat 80

Ten produkt leczniczy zawiera 0,5 mg polisorbatu 80 na fiolkę, co odpowiada 0,1 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

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 obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rzadko obserwowano reakcje nadwrażliwości lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i klucie 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 478 niepowtarzalnych pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom czynnika VIII poniżej 1% normy), spośród których 360 było pacjentami uprzednio leczonymi (PUL), a 118 było pacjentami uprzednio nieleczonymi (PUNL), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego ADYNOVI w 7 zakończonych wielośrodkowych, prospektywnych, otwartych badaniach klinicznych.

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 ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ 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) ¹ Bardzo często (PUNL) ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Reakcja anafilaktyczna ²	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia oka	Przekrwienie oczu	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
	Wymioty	Często
	Nudności	Często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
	Wysypka ze świądem	Niezbyt często
	Pokrzywka	Często
	Wysypka na powiece	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Podwyższona liczba eozynofili	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją	Niezbyt często
¹ Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów z czynnikiem VIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUNL = pacjenci uprzednio nieleczeni Przedstawione częstości występowania zostały obliczone na podstawie wszystkich działań niepożądanych — powiązanych i niepowiązanych. ² Działania niepożądane zidentyfikowane w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.		

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

Zaobserwowano dwa przypadki nadwrażliwości. Jednym z przypadków była łagodna, przemijająca i nienasilona wysypka u 2-letniego pacjenta, u którego wysypka wystąpiła wcześniej w trakcie stosowania produktu leczniczego ADYNOVI. Drugim przypadkiem było umiarkowanie nasilone, przemijające, niesklasyfikowane jako poważne zdarzenie w postaci rumienia, tachykardii i kaszlu, które wystąpiło u 9,6-miesięcznego pacjenta.

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 $\geq 0,6$ 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%.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ADYNOVI u dzieci w wieku poniżej 12 lat (informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży – patrz punkt 4.2).

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 PUL w wieku od 6 do < 12 lat z sumaryczną liczbą odpowiednio 2880 i 2975 EDs. 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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).

Leczenie profilaktyczne u pacjentów dorosłych i młodzieży

W kluczowym badaniu, 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 zalecanej 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. Należy zauważyć, że 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 u pacjentów dorosłych i młodzieży

W kluczowym badaniu, 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).

Postępowanie okołoperacyjne (profilaktyka chirurgiczna) u pacjentów dorosłych i młodzieży

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) okołoperacyjną 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 okołoperacyjnej 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.

Długoterminowe leczenie profilaktyczne pacjentów dorosłych, młodzieży oraz dzieci

W badaniu długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności 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 $\geq 3\%$. 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 $\geq 3\%$ 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 pacjentów dorosłych i młodzieży

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 w populacji zgodnej z protokołem 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.

Dzieci i młodzież

Badanie pediatryczne z udziałem pacjentów uprzednio leczonych (PUL) w wieku < 12 lat

W badaniu pediatrycznym produkt otrzymywało łącznie 66 PUL 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). W grupie leczenia profilaktycznego u 24 spośród 65 uczestników (37%) nie wystąpiły żadne epizody krwawienia, u 47 spośród 65 uczestników (72%) nie wystąpiły epizody krwawienia do stawów, a u 43 spośród 65 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).

Badanie pediatryczne z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych (PUNL) w wieku < 6 lat

Stosowanie produktu leczniczego ADYNOVI u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie jest wskazane (informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży – patrz punkt 4.2).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego ADYNOVI oceniano u ogółem 120 PUNL z grupy dzieci z ciężką hemofilią A. W ramach leczenia profilaktycznego produkt leczniczy ADYNOVI stosowano w dawce od 20 do 50 j.m./kg mc. co najmniej raz w tygodniu lub $\geq$ dwa razy na tydzień, w zależności od potrzeb, przy czym średnia wartość (SD) dawki wynosiła 45,5 (7,83) j.m./kg mc. na infuzję.

Średnia punktowa estymacja (95% CI), oparta na ujemnym modelu dwumianowym GLM, dla ABR wynosiła odpowiednio: 1,70 (1,20; 2,42) dla profilaktyki raz w tygodniu; 0,96 (0,70; 1,31) dla profilaktyki $\geq$ dwa razy w tygodniu oraz 2,32 (1,67; 3,22) dla leczenia na żądanie.

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

Łącznie 775 epizodów krwawienia było leczonych podczas badania pediatrycznego PUNL, z czego 614 (79,2%) zostało opanowanych za pomocą jednej infuzji, a 87 (11,2%) zostało opanowanych za pomocą dwóch infuzji. Opanowanie krwawienia zostało ocenione jako doskonale lub dobre w 492 z 517 (95,1%) epizodów krwawienia, które podlegały ocenie skuteczności.

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.

Parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży

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 $\pm$ SD)

Parametry farmakokinetyczne	ADYNOVI Dorośli (18 lat i starsi) N = 18 Dawka: 45 $\pm$ 5 j.m./kg mc.	ADYNOVI Młodzież (12–< 18 lat) N = 8 Dawka: 45 $\pm$ 5 j.m./kg mc.	ADYNOVI Dzieci (6–< 12 lat) N = 17 Dawka: 50 $\pm$ 10 j.m./kg mc.	ADYNOVI Dzieci (< 6 lat) N = 14 Dawka: 50 $\pm$ 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 $\pm$ 3,89	13,80 $\pm$ 4,01	11,93 $\pm$ 2,58	12,99 $\pm$ 8,75
MRT (godz.)	19,70 $\pm$ 5,05	17,73 $\pm$ 5,44	17,24 $\pm$ 3,73	18,74 $\pm$ 12,60
CL [mL/(kg·h)] ^d	2,16 $\pm$ 0,75	2,58 $\pm$ 0,84	2,80 $\pm$ 0,67	3,49 $\pm$ 1,21
Odzysk przyrostowy [(j.m./dl)/(j.m./kg mc.)]	2,87 $\pm$ 0,61	2,34 $\pm$ 0,62	na ^c (2,19 $\pm$ 0,40)	na ^c (1,90 $\pm$ 0,27)
AUC _{0–Inf} (j.m.·godz./dl)	2 589 $\pm$ 848	1 900 $\pm$ 841	2 259 $\pm$ 514	2 190 $\pm$ 1 593
V _{ss} (dl/kg)	0,40 $\pm$ 0,09	0,54 $\pm$ 0,22	0,46 $\pm$ 0,04	0,54 $\pm$ 0,03
C _{max} (j.m./dl)	145 $\pm$ 29	117 $\pm$ 28	na ^c (130 $\pm$ 24)	na ^c (117 $\pm$ 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.

Odzysk przyrostowy oceniano dalej u 99 PUNL w wieku < 6 lat. Pozostawał on względnie stabilny w trakcie leczenia ze średnimi (SD) wartościami IR wynoszącymi, odpowiednio 1,670 (0,594) (j.m./dl)/(j.m./kg mc.) (n = 99), 1,617 (0,640) (j.m./dl)/(j.m./kg mc.) (n = 47), 1,805 (0,593) (j.m./dl)/(j.m./kg mc.) (n = 87) oraz 1,873 (0,440) (j.m./dl)/(j.m./kg mc.) (n = 89), w punkcie wyjścia, przy wizycie 3 (ED 15 $\pm$ 1), wizycie 6 (ED 40 $\pm$ 3) oraz w momencie ukończenia/przerwania badania (ED 100 do 110).

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 chlorobutyłowej 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 chlorobutyłowej lub bromobutyłowej 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

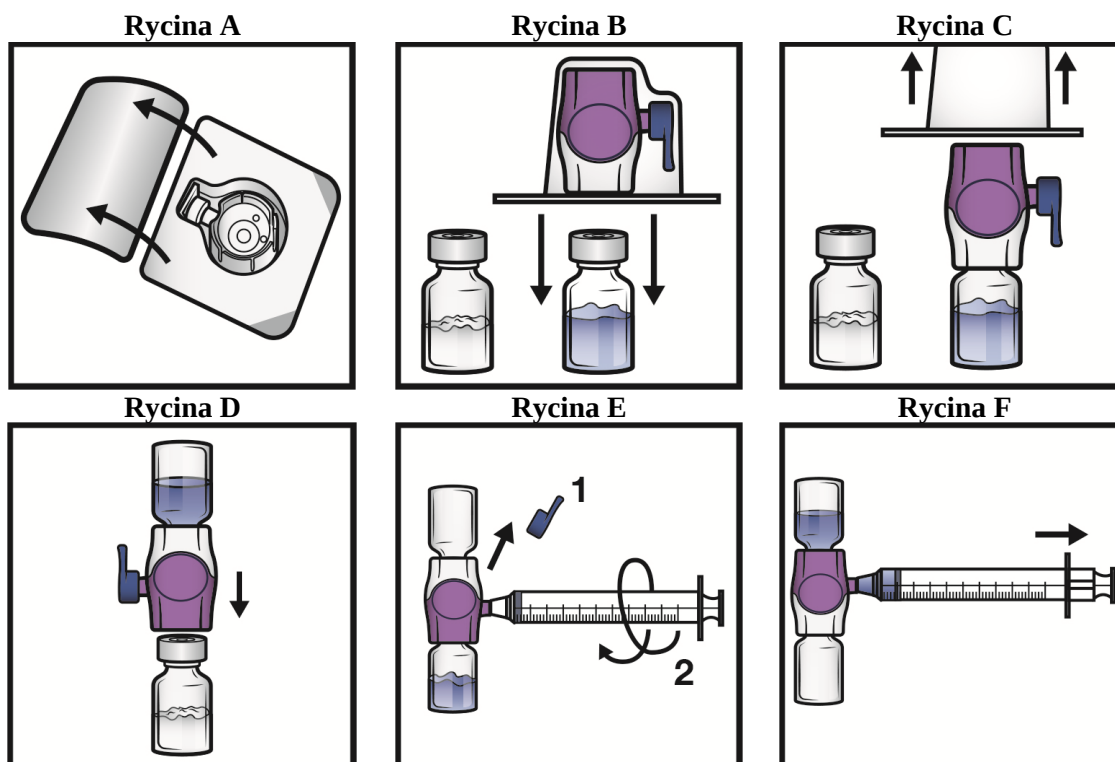
Przed podaniem należy sprawdzić, czy po rekonstytucji produkt leczniczy nie zawiera cząstek i czy nie zmienił zabarwienia. Roztwór powinien być klarowny lub lekko opalizujący. Nie stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

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

Przygotowanie i rekonstytucja produktu leczniczego przy użyciu urządzenia BAXJECT II Hi-Flow

Do rekonstytucji należy używać wyłącznie fiołki 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 fiołki z proszkiem i rozpuszczalnikiem powinny osiągnąć temperaturę pokojową (od 15 °C do 25 °C).
3. Zdjąć plastikowe zatyczki z fiołek 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 fiołki z rozpuszczalnikiem (Rycina B).
7. Chwytać 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 fiołka z rozpuszczalnikiem znalazła się na górze. Szybko wbić całkowicie fioletowe, plastikowe ostrze w korek fiołki z proszkiem, dociskając pionowo w dół (Rycina D). Pod wpływem próżni rozpuszczalnik zostanie wessany do fiołki z proszkiem.
9. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Po rekonstytucji nie umieszczać produktu w lodówce.



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 dożylnie. Jeśli pacjent ma otrzymać więcej niż jedną fiolkę produktu leczniczego ADYNOVI, zawartość wielu fiolek można pobrać do tej samej strzykawki.
Do rekonstytucji każdej fiołki 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.

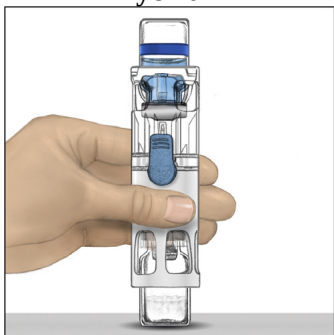
Rekonstytucja za pomocą systemu BAXJECT III

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

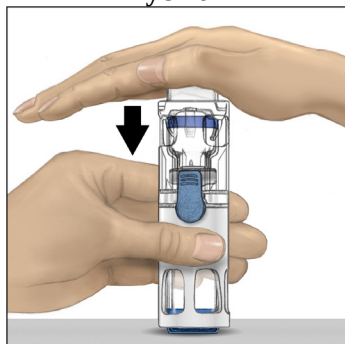
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć szczelnie zamknięty blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikami fabrycznie zainstalowane w systemie do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (15 °C – 25 °C).

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.

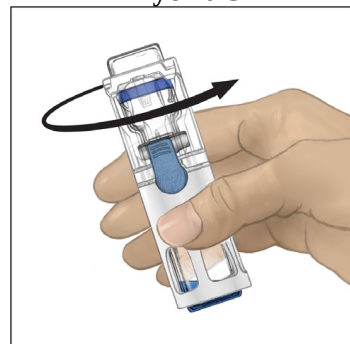
Rycina 1



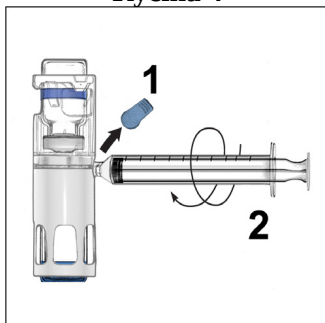
Rycina 2



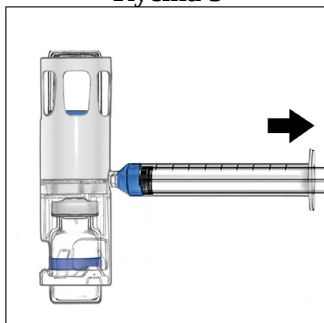
Rycina 3



Rycina 4



Rycina 5



Podawanie

- Przed podaniem należy wzrokowo sprawdzić, czy przygotowany roztwór nie zawiera cząstek i czy nie zmienił zabarwienia.
 - o Przygotowany roztwór powinien być klarowny i bezbarwny.
 - o 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. Odwrócić zestaw do góry dnem (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 dożylnie. 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
medinfoEMA@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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://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 zgodnej z Farmakopeą Europejską. 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 oraz 0,5 mg polisorbatu 80 (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.

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 ściśle 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 <i>Mały zabieg chirurgiczny</i> W tym ekstrakcja zęba.	30 – 60	Co 24 godziny co najmniej 1 dzień, aż do zagojenia rany.
<i>Poważny zabieg chirurgiczny</i>	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 (ang. exposure days, EDs), ale utrzymuje się przez całe życie, chociaż ryzyko jest rzadkie.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitora będzie zależeć od miana inhibitora, przy czym inhibitory o 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 obserwację 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.

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

Sód

Produkt leczniczy zawiera do 10 mg sodu na fiolkę co odpowiada 0,5% 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.

Polisorbat 80

Ten produkt leczniczy zawiera 0,5 mg polisorbatu 80 na fiolkę, co odpowiada 0,25 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

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 obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy ADYNOVI nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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 478 niepowtarzalnych pacjentów z ciężką hemofilią A (poziom czynnika VIII poniżej 1% normy), spośród których 360 było pacjentami uprzednio leczonymi (PUL), a 118 było pacjentami uprzednio nieleczonymi (PUNL), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego ADYNOVI w 7 zakończonych wieloośrodkowych, prospektywnych, otwartych badaniach klinicznych.

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 ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ 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) ¹ Bardzo często (PUNL) ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Reakcja anafilaktyczna ²	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia dotyczące oka	Przekrwienie oczu	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
	Wymioty	Często
	Nudności	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
	Wysypka ze świądem	Niezbyt często
	Pokrzywka	Często
	Wysypka na powiece	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Podwyższona liczba eozynofili	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
¹ Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów z czynnikiem VIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUNL = pacjenci uprzednio nieleczeni Przedstawione częstości występowania zostały obliczone na podstawie wszystkich działań niepożądanych — powiązanych i niepowiązanych. ² Działania niepożądane zidentyfikowane w ramach nadzoru po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.		

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość

Zaobserwowano dwa przypadki nadwrażliwości. Jednym z przypadków była łagodna, przemijająca i nienasilona wysypka u 2-letniego pacjenta, u którego wysypka wystąpiła wcześniej w trakcie stosowania produktu leczniczego ADYNOVI. Drugim przypadkiem było umiarkowanie nasilone, przemijające, niesklasyfikowane jako poważne zdarzenie w postaci rumienia, tachykardii i kaszlu, które wystąpiło u 9,6-miesięcznego pacjenta.

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 $\geq 0,6$ 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%.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ADYNOVI u dzieci w wieku poniżej 12 lat (informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży – patrz punkt 4.2).

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 PUL w wieku od 6 do < 12 lat z sumaryczną liczbą odpowiednio 2880 i 2975 EDs. 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

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 oktokogu 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).

Leczenie profilaktyczne u pacjentów dorosłych i młodzieży

W kluczowym badaniu, 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 zalecanej 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. Należy zauważyć, że 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 u pacjentów dorosłych i młodzieży

W kluczowym badaniu, 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).

Postępowanie okołoperacyjne (profilaktyka chirurgiczna) u pacjentów dorosłych i młodzieży

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) okołoperacyjną 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 okołoperacyjnej 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.

Długoterminowe leczenie profilaktyczne pacjentów dorosłych, młodzieży oraz dzieci

W badaniu długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności 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 $\geq 3\%$. 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 $\geq 3\%$ 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 pacjentów dorosłych i młodzieży

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 w populacji zgodnej z protokołem 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.

Dzieci i młodzież

Badanie pediatryczne z udziałem pacjentów uprzednio leczonych (PUL) w wieku < 12 lat

W badaniu pediatrycznym produkt otrzymywało łącznie 66 PUL 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). W grupie leczenia profilaktycznego u 24 spośród 65 uczestników (37%) nie wystąpiły żadne epizody krwawienia, u 47 spośród 65 uczestników (72%) nie wystąpiły epizody krwawienia do stawów, a u 43 spośród 65 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).

Badanie pediatryczne z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych (PUNL) w wieku < 6 lat
Stosowanie produktu leczniczego ADYNOVI u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie jest wskazane (informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży – patrz punkt 4.2).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego ADYNOVI oceniano u ogółem 120 PUNL z grupy dzieci z ciężką hemofilią A. W ramach leczenia profilaktycznego produkt leczniczy ADYNOVI stosowano w dawce od 20 do 50 j.m./kg mc. co najmniej raz w tygodniu lub, w zależności od potrzeb, $\geq$ dwa razy na tydzień. Przy czym średnia wartość (SD) dawki wynosiła 45,5 (7,83) j.m./kg mc. na infuzję.

Średnia punktowa estymacja (95% CI), oparta na ujemnym modelu dwumianowym GLM, dla ABR wynosiła odpowiednio: 1,70 (1,20; 2,42) dla profilaktyki raz w tygodniu; 0,96 (0,70; 1,31) dla profilaktyki $\geq$ dwa razy w tygodniu oraz 2,32 (1,67; 3,22) dla leczenia na żądanie.

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

Łącznie 775 epizodów krwawienia było leczonych podczas badania pediatrycznego PUNL, z czego 614 (79,2%) zostało opanowanych za pomocą jednej infuzji, a 87 (11,2%) zostało opanowanych za pomocą dwóch infuzji. Opanowanie krwawienia zostało ocenione jako doskonałe lub dobre w 492 z 517 (95,1%) epizodów krwawienia, które podlegały ocenie skuteczności.

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 chromogenego.

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 chromogenego. 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 chromogenego.

Parametry farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży

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 chromogenego. 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 $\pm$ SD)

Parametry farmakokinetyczne	ADYNOVI Dorośli (18 lat i starsi) N = 18 Dawka: 45 $\pm$ 5 j.m./kg mc.	ADYNOVI Młodzież (12 – < 18 lat) N = 8 Dawka: 45 $\pm$ 5 j.m./kg mc.	ADYNOVI Dzieci (6 – < 12 lat) N = 17 Dawka: 50 $\pm$ 10 j.m./kg mc.	ADYNOVI Dzieci (< 6 lat) N = 14 Dawka: 50 $\pm$ 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 $\pm$ 3,89	13,80 $\pm$ 4,01	11,93 $\pm$ 2,58	12,99 $\pm$ 8,75
MRT (godz.)	19,70 $\pm$ 5,05	17,73 $\pm$ 5,44	17,24 $\pm$ 3,73	18,74 $\pm$ 12,60
CL [mL/(kg·h)] ^d	2,16 $\pm$ 0,75	2,58 $\pm$ 0,84	2,80 $\pm$ 0,67	3,49 $\pm$ 1,21
Odzysk przyrostowy [(j.m./dl)/(j.m./kg mc.)]	2,87 $\pm$ 0,61	2,34 $\pm$ 0,62	na ^c (2,19 $\pm$ 0,40)	na ^c (1,90 $\pm$ 0,27)
AUC _{0–Inf} (j.m.·godz./dl)	2 589 $\pm$ 848	1 900 $\pm$ 841	2 259 $\pm$ 514	2 190 $\pm$ 1 593
V _{ss} (dl/kg)	0,40 $\pm$ 0,09	0,54 $\pm$ 0,22	0,46 $\pm$ 0,04	0,54 $\pm$ 0,03
C _{max} (j.m./dl)	145 $\pm$ 29	117 $\pm$ 28	na ^c (130 $\pm$ 24)	na ^c (117 $\pm$ 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 od 12 do < 18 lat nie została włączona do analizy klirensu.

Odzysk przyrostowy oceniano dalej u 99 PUNL w wieku < 6 lat. Pozostawał on względnie stabilny w trakcie leczenia ze średnimi (SD) wartościami IR wynoszącymi, odpowiednio 1,670 (0,594) (j.m./dl)/(j.m./kg mc.) (n = 99), 1,617 (0,640) (j.m./dl)/(j.m./kg mc.) (n = 47), 1,805 (0,593) (j.m./dl)/(j.m./kg mc.) (n = 87) oraz 1,873 (0,440) (j.m./dl)/(j.m./kg mc.) (n = 89), w punkcie wyjścia, przy wizycie 3 (ED 15 $\pm$ 1), wizycie 6 (ED 40 $\pm$ 3) oraz w momencie ukończenia/przerwania badania (ED 100 do 110).

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

badzeń 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 chlorobutyłowej zawierająca 250 j.m., 500 j.m. lub 1 000 j.m. proszku.

Fiolka ze szkła typu I zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej 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 rozpuszczalnikami 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 rozpuszczalnikami fabrycznie zainstalowane do rekonstytucji.

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

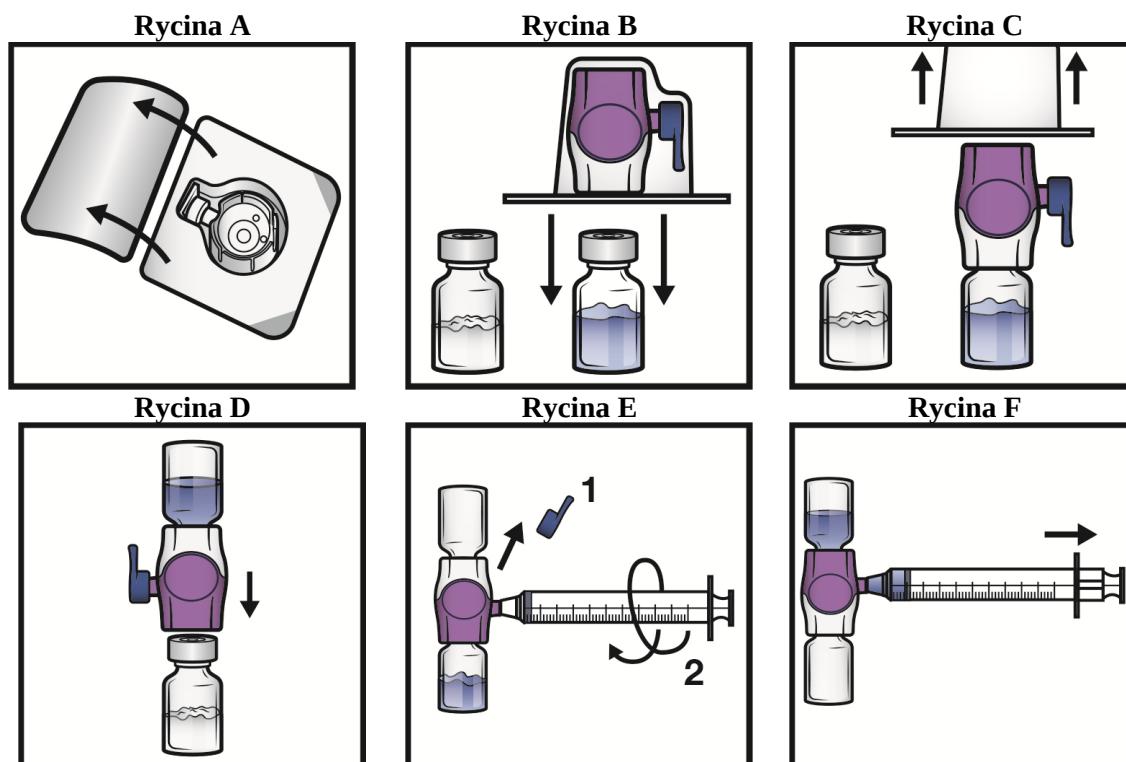
Przed podaniem należy sprawdzić, czy po rekonstytucji produkt leczniczy nie zawiera cząstek i czy nie zmienił zabarwienia. Roztwór powinien być klarowny lub lekko opalizujący. Nie stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

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

Przygotowanie i rekonstytucja produktu leczniczego przy użyciu urządzenia BAXJECT II Hi-Flow

Do rekonstytucji należy używać wyłącznie fiolek z rozpuszczalnikami 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 fiolek z proszkiem i rozpuszczalnikami powinny osiągnąć temperaturę pokojową (od 15 °C do 25 °C).
3. Zdjąć plastikowe zatyczki z fiolek z proszkiem i rozpuszczalnikami.
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 fiolek z rozpuszczalnikami (Rycina B).
7. Chwytać 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 fiołka z rozpuszczalnikami znalazła się na górze. Szybko wbić całkowicie fioletowe, plastikowe ostrze w korek fiolek z proszkiem, dociskając pionowo w dół (Rycina D). Pod wpływem próżni rozpuszczalnik zostanie wessany do fiolek z proszkiem.
9. Mieszać delikatnie ruchem obrotowym aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. Po rekonstytucji nie umieszczać produktu w lodówce.



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 odcinając tłok (Rycina F).
3. Odlączyć strzykawkę, podłączyć odpowiednią igłę i wykonać wstrzyknięcie dożylnie. Jeśli pacjent ma otrzymać więcej niż jedną fiolkę produktu leczniczego ADYNOVI, zawartość wielu fiolek można pobrać do tej samej strzykawki.
Do rekonstytucji każdej fiołki 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.

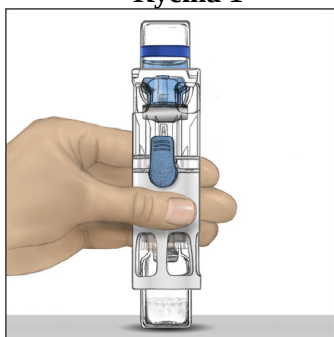
Rekonstytucja za pomocą systemu BAXJECT III

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

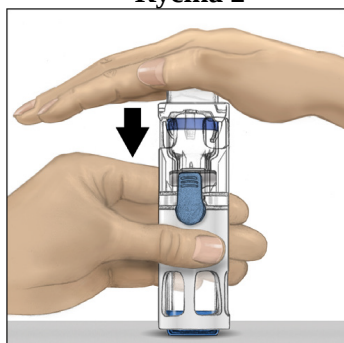
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć szczelnie zamknięty blister (zawiera fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikami fabrycznie zainstalowane w systemie do rekonstytucji) z lodówki i pozostawić je w temperaturze pokojowej (15 °C – 25 °C).

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.

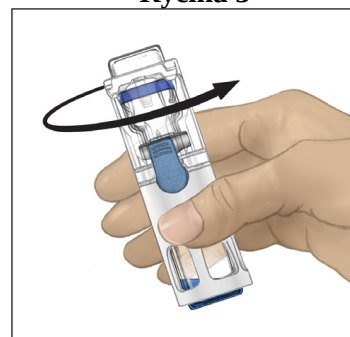
Rycina 1



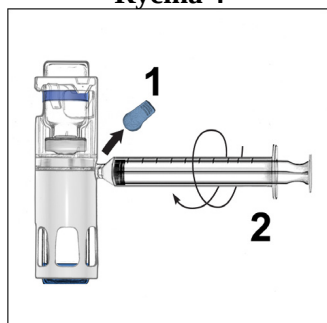
Rycina 2



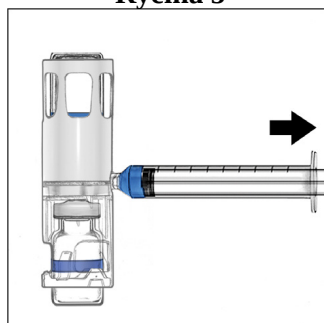
Rycina 3



Rycina 4



Rycina 5



Podawanie

- Przed podaniem należy wzrokowo sprawdzić, czy przygotowany roztwór nie zawiera cząstek i czy nie zmienił zabarwienia.
 - o Przygotowany roztwór powinien być klarowny i bezbarwny.
 - o 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. Odwrócić zestaw do góry dnem (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 dożylnie. 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
medinfoEMA@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

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I
STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO
OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (ang. PASS): W celu zbadania potencjalnych skutków gromadzenia się glikolu polietylenowego (PEG) w splocie naczyniówkowym mózgu i w innych tkankach/narządach podmiot odpowiedzialny powinien wykonać badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia zgodnie z ustalonym protokołem i przedłożyć jego wyniki.	Q3/Q4 2030

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE (URZĄDZENIE BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 250 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ruriotokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka: 250 j.m. ruriotokogu alfa pegol, 50 j.m./ml po rekonstytucji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan, polisorbit 80 (E433).
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem, 1 fiolka z 5 ml rozpuszczalnika, 1 urządzenie BAXJECT II Hi-Flow.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

EXP

Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Koniec 3. miesiąca przechowywania w temperaturze pokojowej:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1247/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADYNOVI 250

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (URZĄDZENIE BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

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

rurioktokog alfa pegol
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 j.m.

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE (URZĄDZENIE BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 500 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ruriotokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka: 500 j.m. ruriotokogu alfa pegol, 100 j.m./ml po rekonstytucji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan, polisorb 80 (E433).
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem, 1 fiolka z 5 ml rozpuszczalnika, 1 urządzenie BAXJECT II Hi-Flow.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

EXP

Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Koniec 3. miesiąca przechowywania w temperaturze pokojowej:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1247/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADYNOVI 500

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (URZĄDZENIE BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

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

rurioktokog alfa pegol
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 j.m.

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE (URZĄDZENIE BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 1 000 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ruriotokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka: 1 000 j.m. ruriotokogu alfa pegol, 200 j.m./ml po rekonstytucji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan, polisorb 80 (E433).
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem, 1 fiolka z 5 ml rozpuszczalnika, 1 urządzenie BAXJECT II Hi-Flow.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

EXP

Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Koniec 3. miesiąca przechowywania w temperaturze pokojowej:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1247/011

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADYNOVI 1000

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (URZĄDZENIE BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

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

rurioktokog alfa pegol
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 000 j.m.

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE (URZĄDZENIE BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 2 000 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ruriotokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka: 2 000 j.m. ruriotokogu alfa pegol, 400 j.m./ml po rekonstytucji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan, polisorb 80 (E433).
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem, 1 fiolka z 5 ml rozpuszczalnika, 1 urządzenie BAXJECT II Hi-Flow.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

EXP

Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Koniec 3. miesiąca przechowywania w temperaturze pokojowej:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1247/013

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADYNOVI 2000

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (URZĄDZENIE BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

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

rurioktokog alfa pegol
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 000 j.m.

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE (URZĄDZENIE BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 3 000 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ruriotokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka: 3 000 j.m. ruriotokogu alfa pegol, 600 j.m./ml po rekonstytucji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan, polisorbát 80 (E433).
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem, 1 fiolka z 5 ml rozpuszczalnika, 1 urządzenie BAXJECT II Hi-Flow.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

EXP

Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Koniec 3. miesiąca przechowywania w temperaturze pokojowej:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1247/015

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADYNOVI 3000

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (URZĄDZENIE BAXJECT II HI FLOW)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

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

rurioktokog alfa pegol
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 000 j.m.

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (URZĄDZENIE BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik do ADYNOVI

Woda do wstrzykiwań
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 250 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
rurioktokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka: 250 j.m. rurioktokogu alfa pegol, 50 j.m./ml po rekonstytucji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan, polisorb 80 (E433).
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem i 1 fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Koniec 3. miesiąca przechowywania w temperaturze pokojowej:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1247/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADYNOVI 250

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA BLISTRA (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxalta Innovations GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.
Nie stosować, jeśli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.
Fiolka z proszkiem i fiolka z rozpuszczalnikiem, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA ZESTAWU (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 250

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxalta Innovations GmbH

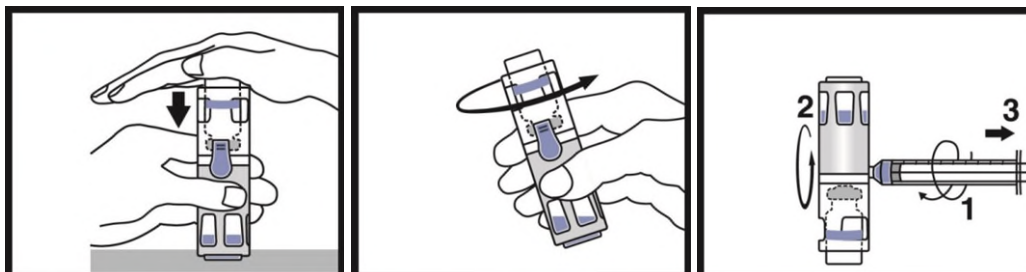
3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ADYNOVI 250

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 500 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
rurioktokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka: 500 j.m. rurioktokogu alfa pegol, 100 j.m./ml po rekonstytucji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan, polisorbata 80 (E433).
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem i 1 fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Koniec 3. miesiąca przechowywania w temperaturze pokojowej:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1247/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADYNOVI 500

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA BLISTRA (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxalta Innovations GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.
Nie stosować, jeśli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.
Fiolka z proszkiem i fiolka z rozpuszczalnikiem, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA ZESTAWU (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 500

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxalta Innovations GmbH

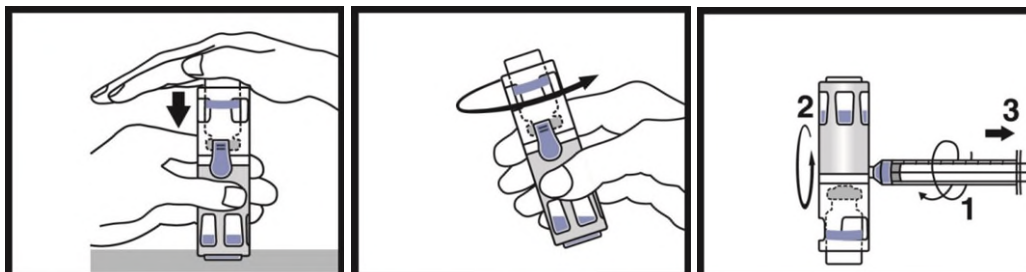
3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ADYNOVI 500

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 1 000 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
rurioktokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka: 1 000 j.m. rurioktokogu alfa pegol, 200 j.m./ml po rekonstytucji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan, polisorbata 80 (E433).
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem i 1 fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Koniec 3. miesiąca przechowywania w temperaturze pokojowej:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1247/012

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADYNOVI 1000

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA BLISTRA (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxalta Innovations GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.
Nie stosować, jeśli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.
Fiolka z proszkiem i fiolka z rozpuszczalnikiem, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA ZESTAWU (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 1 000

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxalta Innovations GmbH

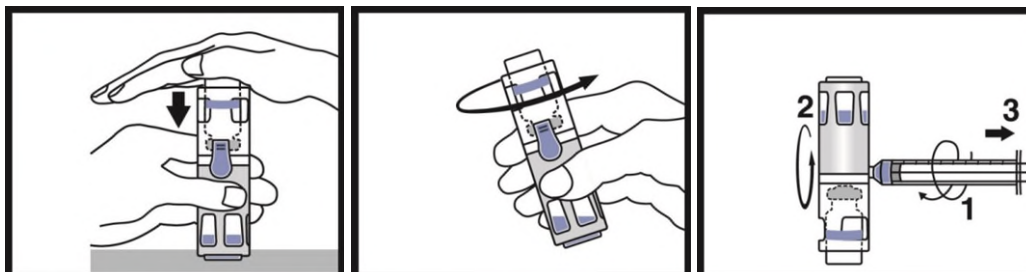
3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ADYNOVI 1 000

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 2 000 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ruriotokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka: 2 000 j.m. ruriotokogu alfa pegol, 400 j.m./ml po rekonstytucji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan, polisorbata 80 (E433).
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem i 1 fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Koniec 3. miesiąca przechowywania w temperaturze pokojowej:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1247/014

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADYNOVI 2000

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA BLISTRA (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxalta Innovations GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.
Nie stosować, jeśli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.
Fiolka z proszkiem i fiolka z rozpuszczalnikiem, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA ZESTAWU (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 2 000

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxalta Innovations GmbH

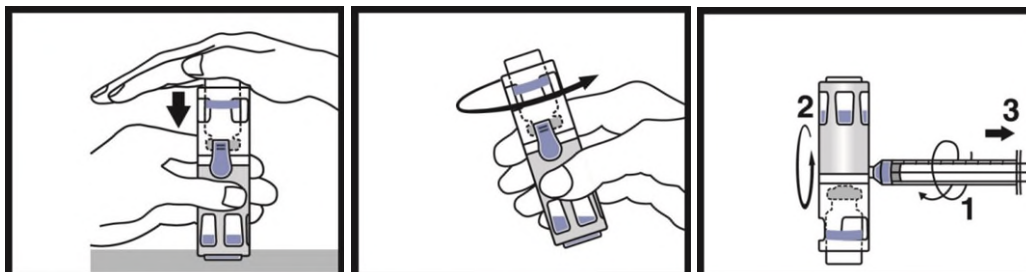
3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ADYNOVI 2 000

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 3 000 j.m./5 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ruriotokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka: 3 000 j.m. ruriotokogu alfa pegol, 600 j.m./ml po rekonstytucji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan, polisorbata 80 (E433).
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem i 1 fiolka zawierająca 5 ml rozpuszczalnika, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Koniec 3. miesiąca przechowywania w temperaturze pokojowej:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1247/016

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADYNOVI 3000

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA BLISTRA (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxalta Innovations GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.
Nie stosować, jeśli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.
Fiolka z proszkiem i fiolka z rozpuszczalnikiem, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA ZESTAWU (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 3 000

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxalta Innovations GmbH

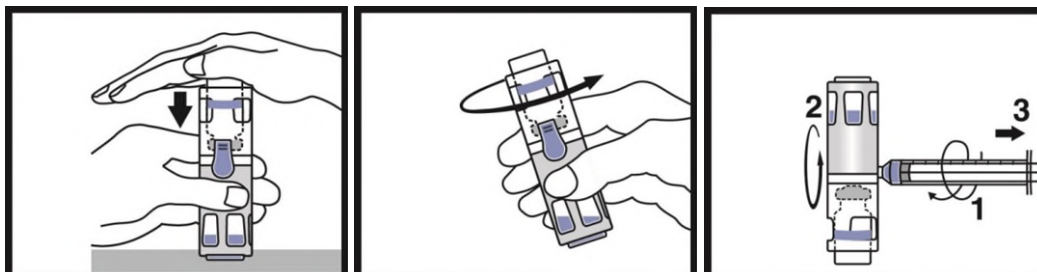
3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ADYNOVI 3 000

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik do ADYNOVI

Woda do wstrzykiwań
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE (URZĄDZENIE BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 250 j.m./2 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ruriotokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka: 250 j.m. ruriotokogu alfa pegol, 125 j.m./ml po rekonstytucji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan, polisorb 80 (E433).
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem, 1 fiolka z 2 ml rozpuszczalnika, 1 urządzenie BAXJECT II Hi-Flow.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

EXP

Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Koniec 3. miesiąca przechowywania w temperaturze pokojowej:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1247/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADYNOVI 250

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (URZĄDZENIE BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

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

rurioktokog alfa pegol
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 j.m.

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE (URZĄDZENIE BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 500 j.m./2 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ruriotokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka: 500 j.m. ruriotokogu alfa pegol, 250 j.m./ml po rekonstytucji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan, polisorb 80 (E433).
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem, 1 fiolka z 2 ml rozpuszczalnika, 1 urządzenie BAXJECT II Hi-Flow.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

EXP

Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Koniec 3. miesiąca przechowywania w temperaturze pokojowej:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1247/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADYNOVI 500

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (URZĄDZENIE BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

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

rurioktokog alfa pegol
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 j.m.

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE (URZĄDZENIE BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 1 000 j.m./2 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
ruriotokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka: 1 000 j.m. ruriotokogu alfa pegol, 500 j.m./ml po rekonstytucji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan, polisorbata 80 (E433).
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem, 1 fiolka z 2 ml rozpuszczalnika, 1 urządzenie BAXJECT II Hi-Flow.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

EXP

Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Koniec 3. miesiąca przechowywania w temperaturze pokojowej:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1247/009

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADYNOVI 1000

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (URZĄDZENIE BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

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

rurioktokog alfa pegol
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 000 j.m.

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (URZĄDZENIE BAXJECT II HI-FLOW)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik do ADYNOVI

Woda do wstrzykiwań
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 250 j.m./2 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
rurioktokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka: 250 j.m. rurioktokogu alfa pegol, 125 j.m./ml po rekonstytucji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan, polisorbata 80 (E433).
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem i 1 fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Koniec 3. miesiąca przechowywania w temperaturze pokojowej:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1247/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADYNOVI 250

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA BLISTRA (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxalta Innovations GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.
Nie stosować, jeśli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.
Fiolka z proszkiem i fiolka z rozpuszczalnikiem, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA ZESTAWU (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 250

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxalta Innovations GmbH

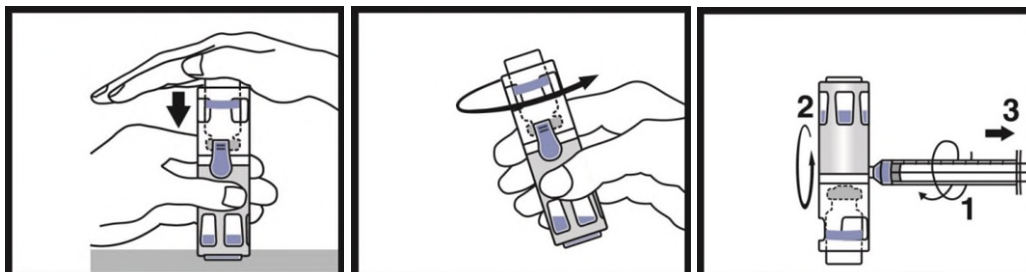
3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ADYNOVI 250

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 500 j.m./2 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
rurioktokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka: 500 j.m. rurioktokogu alfa pegol, 250 j.m./ml po rekonstytucji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan, polisorbata 80 (E433).
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem i 1 fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Koniec 3. miesiąca przechowywania w temperaturze pokojowej:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1247/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADYNOVI 500

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA BLISTRA (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxalta Innovations GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.
Nie stosować, jeśli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.
Fiolka z proszkiem i fiolka z rozpuszczalnikiem, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA ZESTAWU (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 500

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxalta Innovations GmbH

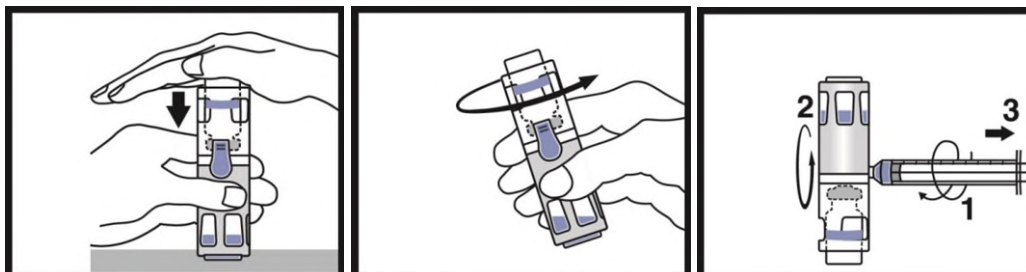
3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ADYNOVI 500

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 1 000 j.m./2 ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
rurioktokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka: 1 000 j.m. rurioktokogu alfa pegol, 500 j.m./ml po rekonstytucji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan, polisorbata 80 (E433).
Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 fiolka z proszkiem i 1 fiolka zawierająca 2 ml rozpuszczalnika, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
EXP

Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Koniec 3. miesiąca przechowywania w temperaturze pokojowej:

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1247/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)
Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADYNOVI 1000

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA BLISTRA (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxalta Innovations GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie dożylnie po rekonstytucji.
Zużyć przed upływem 3 godzin po rekonstytucji.
Nie stosować, jeśli opakowanie jest otwarte lub uszkodzone.
Fiolka z proszkiem i fiolka z rozpuszczalnikiem, fabrycznie zainstalowane w systemie BAXJECT III.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

ETYKIETA ZESTAWU (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADYNOVI 1 000

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Baxalta Innovations GmbH

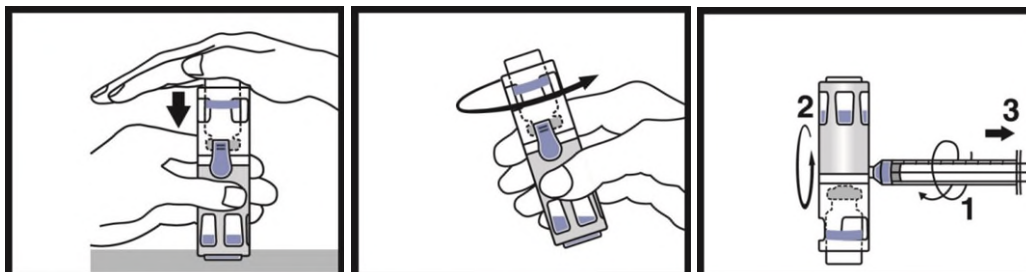
3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z PROSZKIEM (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ADYNOVI 1 000

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI Z ROZPUSZCZALNIKIEM (SYSTEM BAXJECT III)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik do ADYNOVI

Woda do wstrzykiwań
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

rurioktokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ADYNOVI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADYNOVI
3. Jak stosować lek ADYNOVI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADYNOVI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ADYNOVI i w jakim celu się go stosuje

Lek ADYNOVI zawiera substancję czynną rurioktokog alfa pegol (pegylowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII został zmodyfikowany w celu wydłużenia okresu działania. Czynnik VIII jest niezbędny we krwi do tworzenia skrzepów i zatrzymywania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzonym brakiem czynnika VIII) czynnik ten jest nieobecny lub nie działa prawidłowo.

Lek ADYNOVI stosuje się w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (dziedzicznym zaburzeniem krwawienia spowodowanym brakiem czynnika VIII) w wieku od 12 lat.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADYNOVI

Kiedy nie stosować leku ADYNOVI

- jeśli pacjent ma uczulenie na rurioktokog alfa pegol, oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma uczulenie na białka myszy lub chomika.

W przypadku wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ważne jest, aby zachować dane dotyczące numeru serii leku ADYNOVI. Dlatego pacjent powinien zanotować i przechowywać w bezpiecznym miejscu datę oraz numer serii (znajdujący się na opakowaniu po skrócie „Lot”) za każdym razem, kiedy otrzyma nowe opakowanie leku ADYNOVI.

Przed rozpoczęciem stosowania leku ADYNOVI należy omówić to z lekarzem.

Istnieje rzadkie ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nagłej reakcji alergicznej o ciężkim przebiegu) na lek ADYNOVI. Należy zwracać uwagę na wystąpienie wczesnych oznak reakcji alergicznych, takich jak wysypka, pokrzywka, pęcherze, uogólniony świąd, obrzęk warg i języka, trudności z oddychaniem, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej, ogólne złe samopoczucie i zawroty głowy. Objawy te mogą być wczesnymi objawami wstrząsu anafilaktycznego, mogącego dodatkowo objawiać się wyjątkowo silnymi zawrotami głowy, utratą przytomności i krańcowo nasilonymi trudnościami z oddychaniem.

Jeżeli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i skontaktować się z lekarzem. Ciężkie objawy, w tym trudności z oddychaniem oraz stan (przed) omdleniowy, wymagają niezwłocznego leczenia ratunkowego.

Pacjenci z chorobami serca powinni poinformować o tym fakcie lekarza, ponieważ istnieje zwiększone ryzyko powikłań związanych z krzepnięciem krwi.

Pacjenci, u których doszło do wytworzenia inhibitorów czynnika VIII

Tworzenie inhibitorów (przeciwciał) jest znanym powikłaniem, które może występować w trakcie leczenia wszystkimi lekami zawierającymi czynnik VIII. Inhibitory te, zwłaszcza przy wysokich stężeniach, przerywają prawidłowe leczenie i pacjent będzie uważnie monitorowany pod kątem wytwarzania tych inhibitorów. Jeżeli krwawienie u pacjenta nie jest prawidłowo kontrolowane przy użyciu leku ADYNOVI, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Powikłania związane z cewnikiem

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, obecności bakterii we krwi oraz zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dzieci i młodzież

Lek ADYNOVI może być stosowany wyłącznie u młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej) i dorosłych. Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą również młodzieży.

Lek ADYNOVI a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Hemofilia A występuje niezwykle rzadko u kobiet. Z tego powodu nie są dostępne żadne dane dotyczące stosowania leku ADYNOVI podczas ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ADYNOVI nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek ADYNOVI zawiera sód

Lek ADYNOVI zawiera 10 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiolce. Odpowiada to 0,5% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. W zależności od masy ciała i dawkowania leku ADYNOVI pacjent może otrzymać więcej niż jedną fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę o niskiej zawartości sodu.

Lek ADYNOVI zawiera polisorbat 80

Ten lek zawiera 0,5 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce, co odpowiada 0,1 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek ADYNOVI

Leczenie z zastosowaniem leku ADYNOVI zostanie rozpoczęte i będzie nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie opieki nad pacjentami z hemofilią A.

Lekarz obliczy dawkę leku ADYNOVI zależnie od stanu zdrowia i masy ciała pacjenta oraz od przeznaczenia leku (profilaktyka lub leczenie krwawień). Częstość podawania będzie zależeć od tego, jak dobrze lek ADYNOVI działa na pacjenta. Zazwyczaj leczenie zastępcze lekiem ADYNOVI trwa całe życie.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zapobieganie krwawieniom

Dawka leku ADYNOVI wynosi zazwyczaj od 40 do 50 j.m. na kilogram masy ciała, podawanych 2 razy w tygodniu.

Leczenie krwawień

Dawkę leku ADYNOVI oblicza się w oparciu o masę ciała pacjenta i docelowy poziom aktywności czynnika VIII. Docelowy poziom aktywności czynnika VIII zależy od stopnia ciężkości i lokalizacji krwawienia.

Jeśli pacjent będzie odnosił wrażenie, że działanie leku ADYNOVI jest niewystarczające, powinien omówić to z lekarzem.

Lekarz wykona odpowiednie badania laboratoryjne w celu stwierdzenia, czy poziom aktywności czynnika VIII u pacjenta jest właściwy. Ma to szczególne znaczenie w przypadku, gdy pacjent poddawany jest poważnemu zabiegowi chirurgicznemu.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lek ADYNOVI może być stosowany wyłącznie u młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej) i dorosłych. Dawka u młodzieży jest również określana na podstawie masy ciała i jest taka sama jak dawka dla dorosłych.

Jak podaje się lek ADYNOVI

Lek ADYNOVI jest zazwyczaj wstrzykiwany dożylnie przez lekarza lub pielęgniarkę. Lek ADYNOVI może być również podawany w postaci zastrzyków samodzielnie przez pacjenta lub przez inną osobę, jednak wyłącznie po odpowiednim przeszkoleniu. Szczegółowa instrukcja samodzielnego podawania leku została umieszczona na końcu niniejszej ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ADYNOVI

Lek ADYNOVI należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wstrzyknięcia leku ADYNOVI w ilości większej niż zalecana należy jak najszybciej powiadomić o tym lekarza.

Pominięcie zastosowania leku ADYNOVI

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę zgodnie z planem i kontynuować podawanie według zaleceń lekarza.

Przerwanie stosowania leku ADYNOVI

Nie należy przerywać stosowania leku ADYNOVI bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli **wystąpią ciężkie i nagle reakcje alergiczne** (anafilaktyczne), należy **natychmiast przerwać wstrzykiwanie**. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek spośród następujących wczesnych objawów reakcji alergicznych należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**:

- wysypka, pokrzywka, pęcherze, uogólniony świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności z oddychaniem, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata przytomności.

Ciężkie objawy, w tym trudności z oddychaniem oraz stan (przed)omdleniowy, wymagają natychmiastowego leczenia ratunkowego.

W przypadku pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia), przeciwciała blokujące mogą powstawać niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów). W przypadku wcześniej nieleczonych pacjentów przeciwciała inhibitorowe przeciw czynnikowi VIII mogą powstawać bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) (patrz punkt 2). Jeżeli tak się stanie, lek może przestać odpowiednio działać i pacjent może doświadczyć utrzymującego się krwawienia. W takim przypadku należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

Kaszel

Inhibitory czynnika VIII (w przypadku wcześniej nieleczonych pacjentów)

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

Ból głowy

Wymioty

Nudności

Biegunka

Wysypka

Zawroty głowy

Pokrzywka

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)
Zaczerwienienie, reakcja alergiczna (nadwrażliwość)
Inhibitory czynnika VIII [w przypadku pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia)]
Zwiększenie liczby niektórych rodzajów białych krwinek
Reakcja na infuzję
Zaczerwienienie oka
Wysypka na powiece
Niepożądane działanie leku na skórę

Działania niepożądane o nieznanej częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Reakcje potencjalnie zagrażające życiu (anafilaksja)

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci

Częstość, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci powinny być takie same, jak u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ADYNOVI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W okresie ważności fiolka z proszkiem może być przechowywana w temperaturze pokojowej (do 30 °C) jednorazowo przez okres nieprzekraczający 3 miesięcy. W takim wypadku lek traci ważność po upływie ww. trzymiesięcznego okresu lub terminu ważności wydrukowanego na fiolce z produktem (w zależności od tego, który z tych terminów upływa wcześniej). Termin upływu trzymiesięcznego okresu przechowywania produktu w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej produktu nie wolno ponownie umieszczać w lodówce. Po sporządzeniu roztworu nie należy przechowywać go w lodówce.

Produkt należy zużyć w ciągu 3 godzin po całkowitym rozpuszczeniu proszku.

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Pozostały niewykorzystany roztwór należy usunąć we właściwy sposób.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ADYNOVI

- Substancją czynną leku jest rurioktokog alfa pegol (pegylowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 250, 500, 1 000, 2 000 lub 3 000 j.m. substancji rurioktokog alfa pegol.
- Fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 5 ml wody do wstrzykiwań.
- Pozostałe składniki to: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan i polisorbat 80 (E433). Patrz punkt 2 „Lek ADYNOVI zawiera sól” oraz „Lek ADYNOVI zawiera polisorbat 80”.

Jak wygląda lek ADYNOVI i co zawiera opakowanie

Lek ADYNOVI dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Składnik w postaci proszku jest sypkim proszkiem w kolorze białym lub zbliżonym do białego. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem. Po rekonstytucji roztwór jest klarowny, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę z proszkiem, jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem oraz urządzenie do rekonstytucji (BAXJECT II Hi-Flow).

Podmiot odpowiedzialny

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń
Austria

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>

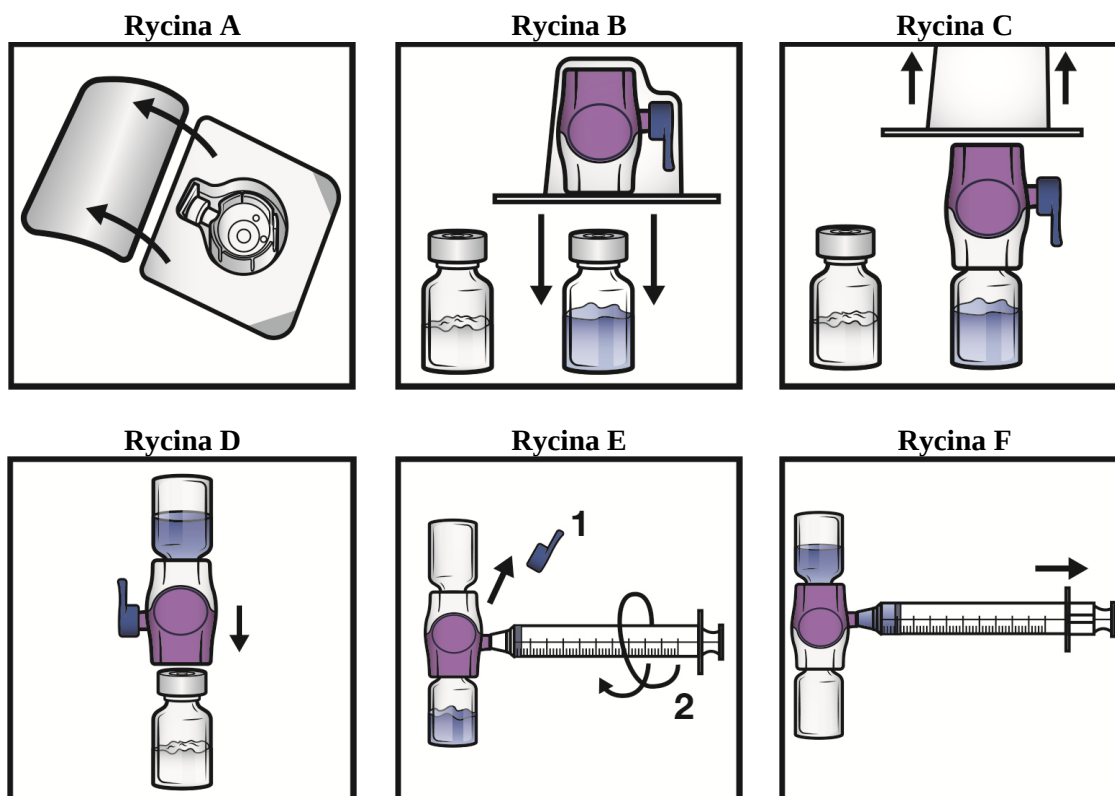
Instrukcje przygotowywania i podawania

Do przygotowania roztworu należy używać wyłącznie rozpuszczalnika i urządzenia do rekonstytucji roztworu dołączanych do każdego opakowania leku ADYNOVI. Proszku nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani rozpuszczalnikami. Nie wolno go również przygotowywać przy użyciu innych urządzeń do rekonstytucji.

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

Instrukcje rekonstytucji

- Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i opakowaniu zewnętrznym.
 - Nie stosować, jeżeli urządzenie BAXJECT II Hi-Flow, jego jałowa osłona lub opakowanie są uszkodzone albo wykazują cechy zniszczenia.
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. Chwytać 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. Po rekonstytucji nie umieszczać leku w lodówce.



Instrukcje wstrzykiwania

Ważna uwaga:

- Przed podaniem należy sprawdzić przygotowany roztwór pod kątem obecności cząstek i zmiany zabarwienia (roztwór powinien być klarowny, bezbarwny i wolny od substancji nierozpuszczalnych). Nie stosować leku ADYNOVI, jeśli roztwór nie jest całkowicie klarowny lub jeśli proszek nie został w całości rozpuszczony.
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 dożylnie. Jeśli pacjent ma otrzymać więcej niż jedną fiolkę produktu leczniczego ADYNOVI, zawartość wielu fiolek można pobrać do tej samej strzykawki.
Do rekonstytucji każdej fiołki produktu leczniczego ADYNOVI przy użyciu rozpuszczalnika wymagane jest zastosowanie oddzielnego urządzenia BAXJECT II Hi-Flow.
 4. Lek należy podawać w czasie nieprzekraczającym 5 minut (maksymalna szybkość infuzji: 10 ml/min).
 5. Pozostały niewykorzystany roztwór należy usunąć we właściwy sposób.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Leczenie doraźne

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 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 <i>Mały zabieg chirurgiczny</i> W tym ekstrakcja zęba.	30 – 60	Co 24 godziny co najmniej 1 dzień, aż do zagojenia rany.
<i>Poważny zabieg chirurgiczny</i>	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.

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. Nie określono dotychczas długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego ADYNOVI u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dostosowywanie dawek i odstępów podawania można rozważyć na podstawie uzyskanych stężeń czynnika VIII i indywidualnej tendencji do krwawienia.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

rurioktokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ADYNOVI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADYNOVI
3. Jak stosować lek ADYNOVI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADYNOVI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ADYNOVI i w jakim celu się go stosuje

Lek ADYNOVI zawiera substancję czynną rurioktokog alfa pegol (pegylowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII został zmodyfikowany w celu wydłużenia okresu działania. Czynnik VIII jest niezbędny we krwi do tworzenia skrzepów i zatrzymywania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzonym brakiem czynnika VIII) czynnik ten jest nieobecny lub nie działa prawidłowo.

Lek ADYNOVI stosuje się w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (dziedzicznym zaburzeniem krwawienia spowodowanym brakiem czynnika VIII) w wieku od 12 lat.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADYNOVI

Kiedy nie stosować leku ADYNOVI

- jeśli pacjent ma uczulenie na rurioktokog alfa pegol, oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma uczulenie na białka myszy lub chomika.

W przypadku wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ważne jest, aby zachować dane dotyczące numeru serii leku ADYNOVI. Dlatego pacjent powinien zanotować i przechowywać w bezpiecznym miejscu datę oraz numer serii (znajdujący się na opakowaniu po skrócie „Lot”) za każdym razem, kiedy otrzyma nowe opakowanie leku ADYNOVI.

Przed rozpoczęciem stosowania leku ADYNOVI należy omówić to z lekarzem.

Istnieje rzadkie ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nagłej reakcji alergicznej o ciężkim przebiegu) na lek ADYNOVI. Należy zwracać uwagę na wystąpienie wczesnych oznak reakcji alergicznych, takich jak wysypka, pokrzywka, pęcherze, uogólniony świąd, obrzęk warg i języka, trudności z oddychaniem, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej, ogólne złe samopoczucie i zawroty głowy. Objawy te mogą być wczesnymi objawami wstrząsu anafilaktycznego, mogącego dodatkowo objawiać się wyjątkowo silnymi zawrotami głowy, utratą przytomności i krańcowo nasilonymi trudnościami z oddychaniem.

Jeżeli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i skontaktować się z lekarzem. Ciężkie objawy, w tym trudności z oddychaniem oraz stan (przed) omdleniowy, wymagają niezwłocznego leczenia ratunkowego.

Pacjenci z chorobami serca powinni poinformować o tym fakcie lekarza, ponieważ istnieje zwiększone ryzyko powikłań związanych z krzepnięciem krwi.

Pacjenci, u których doszło do wytworzenia inhibitorów czynnika VIII

Tworzenie inhibitorów (przeciwciał) jest znanym powikłaniem, które może występować w trakcie leczenia wszystkimi lekami zawierającymi czynnik VIII. Inhibitory te, zwłaszcza przy wysokich stężeniach, przerywają prawidłowe leczenie i pacjent będzie uważnie monitorowany pod kątem wytwarzania tych inhibitorów. Jeżeli krwawienie u pacjenta nie jest prawidłowo kontrolowane przy użyciu leku ADYNOVI, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Powikłania związane z cewnikiem

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, obecności bakterii we krwi oraz zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dzieci i młodzież

Lek ADYNOVI może być stosowany wyłącznie u młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej) i dorosłych. Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą również młodzieży.

Lek ADYNOVI a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Hemofilia A występuje niezwykle rzadko u kobiet. Z tego powodu nie są dostępne żadne dane dotyczące stosowania leku ADYNOVI podczas ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ADYNOVI nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek ADYNOVI zawiera sód

Lek ADYNOVI zawiera 10 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej w każdej fiołce. Odpowiada to 0,5% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. W zależności od masy ciała i dawkowania leku ADYNOVI pacjent może otrzymać więcej niż jedną fiołkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę o niskiej zawartości sodu.

Lek ADYNOVI zawiera polisorbat 80

Ten lek zawiera 0,5 mg polisorbatu 80 w każdej fiołce, co odpowiada 0,1 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek ADYNOVI

Leczenie z zastosowaniem leku ADYNOVI zostanie rozpoczęte i będzie nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie opieki nad pacjentami z hemofilią A.

Lekarz obliczy dawkę leku ADYNOVI zależnie od stanu zdrowia i masy ciała pacjenta oraz od przeznaczenia leku (profilaktyka lub leczenie krwawień). Częstość podawania będzie zależać od tego, jak dobrze lek ADYNOVI działa na pacjenta. Zazwyczaj leczenie zastępcze lekiem ADYNOVI trwa całe życie.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zapobieganie krwawieniom

Dawka leku ADYNOVI wynosi zazwyczaj od 40 do 50 j.m. na kilogram masy ciała, podawanych 2 razy w tygodniu.

Leczenie krwawień

Dawkę leku ADYNOVI oblicza się w oparciu o masę ciała pacjenta i docelowy poziom aktywności czynnika VIII. Docelowy poziom aktywności czynnika VIII zależy od stopnia ciężkości i lokalizacji krwawienia.

Jeśli pacjent będzie odnosił wrażenie, że działanie leku ADYNOVI jest niewystarczające, powinien omówić to z lekarzem.

Lekarz wykona odpowiednie badania laboratoryjne w celu stwierdzenia, czy poziom aktywności czynnika VIII u pacjenta jest właściwy. Ma to szczególne znaczenie w przypadku, gdy pacjent poddawany jest poważnemu zabiegowi chirurgicznemu.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lek ADYNOVI może być stosowany wyłącznie u młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej) i dorosłych. Dawka u młodzieży jest również określana na podstawie masy ciała i jest taka sama jak dawka dla dorosłych.

Jak podaje się lek ADYNOVI

Lek ADYNOVI jest zazwyczaj wstrzykiwany dożylnie przez lekarza lub pielęgniarkę. Lek ADYNOVI może być również podawany w postaci zastrzyków samodzielnie przez pacjenta lub przez inną osobę, jednak wyłącznie po odpowiednim przeszkoleniu. Szczegółowa instrukcja samodzielnego podawania leku została umieszczona na końcu niniejszej ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ADYNOVI

Lek ADYNOVI należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wstrzyknięcia leku ADYNOVI w ilości większej niż zalecana należy jak najszybciej powiadomić o tym lekarza.

Pominięcie zastosowania leku ADYNOVI

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę zgodnie z planem i kontynuować podawanie według zaleceń lekarza.

Przerwanie stosowania leku ADYNOVI

Nie należy przerywać stosowania leku ADYNOVI bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli **wystąpią ciężkie i nagle reakcje alergiczne** (anafilaktyczne), należy **natychmiast przerwać wstrzykiwanie**. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek spośród następujących wczesnych objawów reakcji alergicznych należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**:

- wysypka, pokrzywka, pęcherze, uogólniony świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności z oddychaniem, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata przytomności.

Ciężkie objawy, w tym trudności z oddychaniem oraz stan (przed)omdleniowy, wymagają natychmiastowego leczenia ratunkowego.

W przypadku pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia), przeciwciała blokujące mogą powstawać niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów). W przypadku wcześniej nieleczonych pacjentów przeciwciała inhibitorowe przeciw czynnikowi VIII mogą powstawać bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) (patrz punkt 2). Jeżeli tak się stanie, lek może przestać odpowiednio działać i pacjent może doświadczyć utrzymującego się krwawienia. W takim przypadku należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

Kaszel

Inhibitory czynnika VIII (w przypadku wcześniej nieleczonych pacjentów)

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

Ból głowy

Wymioty

Nudności

Biegunka

Wysypka

Zawroty głowy

Pokrzywka

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)
Zaczerwienienie, reakcja alergiczna (nadwrażliwość)
Inhibitory czynnika VIII [w przypadku pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia)]
Zwiększenie liczby niektórych typów białych krwinek
Reakcja na infuzję
Zaczerwienienie oka
Wysypka na powiece
Niepożądane działanie leku na skórę

Działania niepożądane o nieznanej częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Reakcje potencjalnie zagrażające życiu (anafilaksja)

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci

Częstość, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci powinny być takie same, jak u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ADYNOVI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W okresie ważności fiolka z proszkiem może być przechowywana w temperaturze pokojowej (do 30 °C) jednorazowo przez okres nieprzekraczający 3 miesięcy. W takim wypadku lek traci ważność po upływie ww. trzymiesięcznego okresu lub terminu ważności wydrukowanego na fiolce z produktem (w zależności od tego, który z tych terminów upływa wcześniej). Termin upływu trzymiesięcznego okresu przechowywania produktu w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej produktu nie wolno ponownie umieszczać w lodówce. Po sporządzeniu roztworu nie należy przechowywać go w lodówce.

Produkt należy zużyć w ciągu 3 godzin po całkowitym rozpuszczeniu proszku.

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Pozostały niewykorzystany roztwór należy usunąć we właściwy sposób.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ADYNOVI

- Substancją czynną leku jest rurioktokog alfa pegol (pegylowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 250, 500, 1 000, 2 000 lub 3 000 j.m. substancji rurioktokog alfa pegol.
- Fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 5 ml wody do wstrzykiwań.
- Pozostałe składniki to: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan i polisorbat 80 (E433). Patrz punkt 2 „Lek ADYNOVI zawiera sól” oraz „Lek ADYNOVI zawiera polisorbat 80”.

Jak wygląda lek ADYNOVI i co zawiera opakowanie

Lek ADYNOVI dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Składnik w postaci proszku jest sypkim proszkiem w kolorze białym lub zbliżonym do białego. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem. Po rekonstytucji roztwór jest klarowny, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Podmiot odpowiedzialny

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń
Austria

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>

Instrukcje przygotowywania i podawania

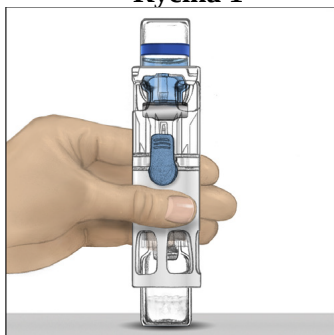
Leku ADYNOVI nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani rozpuszczalnikami.

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

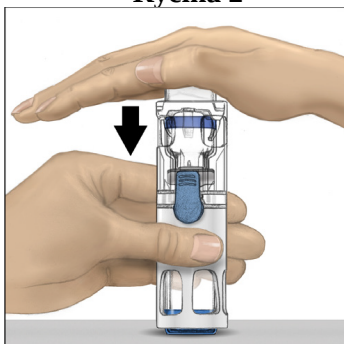
Instrukcje rekonstytucji

- Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i opakowaniu zewnętrznym.
 - Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie szczelnie zamknięta.
 - Po sporządzeniu roztworu nie należy przechowywać go w lodówce.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć szczelnie zamknięty blister (zawiera fiolkę 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 leku 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 rekonstruowany 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 nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

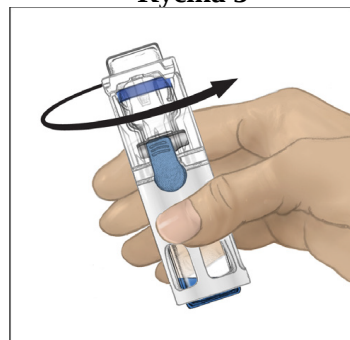
Rycina 1



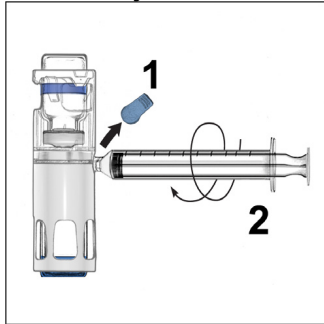
Rycina 2



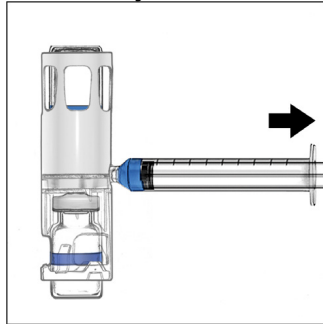
Rycina 3



Rycina 4



Rycina 5



Instrukcje wstrzykiwania

Podczas podawania roztworu wymagane jest stosowanie techniki aseptycznej (czystej i wolnej od drobnoustrojów).

Ważna uwaga:

- Przed podaniem należy sprawdzić przygotowany roztwór pod kątem obecności cząstek i zmiany zabarwienia (roztwór powinien być klarowny, bezbarwny i wolny od substancji nierozpuszczalnych). Nie stosować, jeśli roztwór nie jest całkowicie klarowny lub jeśli proszek nie został w całości rozpuszczony.
1. Zdjąć niebieską zatyczkę z systemu BAXJECT III (Rycina 4). **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Podłączyć strzykawkę do systemu BAXJECT III. 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 5).
 3. Odłączyć strzykawkę, podłączyć do niej odpowiednią igłę i wstrzyknąć przygotowany roztwór do żyły. 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).
 5. Pozostały niewykorzystany roztwór należy usunąć we właściwy sposób.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Leczenie doraźne

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 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 <i>Mały zabieg chirurgiczny</i> W tym ekstrakcja zęba.	30 – 60	Co 24 godziny co najmniej 1 dzień, aż do zagojenia rany.
<i>Poważny zabieg chirurgiczny</i>	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.

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. Nie określono dotychczas długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego ADYNOVI u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dostosowywanie dawek i odstępów podawania można rozważyć na podstawie uzyskanych stężeń czynnika VIII i indywidualnej tendencji do krwawienia.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

rurioktokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ADYNOVI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADYNOVI
3. Jak stosować lek ADYNOVI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADYNOVI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ADYNOVI i w jakim celu się go stosuje

Lek ADYNOVI zawiera substancję czynną rurioktokog alfa pegol (pegylowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII został zmodyfikowany w celu wydłużenia okresu działania. Czynnik VIII jest niezbędny we krwi do tworzenia skrzepów i zatrzymywania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzonym brakiem czynnika VIII) czynnik ten jest nieobecny lub nie działa prawidłowo.

Lek ADYNOVI stosuje się w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (dziedzicznym zaburzeniem krwawienia spowodowanym brakiem czynnika VIII) w wieku od 12 lat.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADYNOVI

Kiedy nie stosować leku ADYNOVI

- jeśli pacjent ma uczulenie na rurioktokog alfa pegol, oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma uczulenie na białka myszy lub chomika.

W przypadku wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ważne jest, aby zachować dane dotyczące numeru serii leku ADYNOVI. Dlatego pacjent powinien zanotować i przechowywać w bezpiecznym miejscu datę oraz numer serii (znajdujący się na opakowaniu po skrócie „Lot”) za każdym razem, kiedy otrzyma nowe opakowanie leku ADYNOVI.

Przed rozpoczęciem stosowania leku ADYNOVI należy omówić to z lekarzem.

Istnieje rzadkie ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nagłej reakcji alergicznej o ciężkim przebiegu) na lek ADYNOVI. Należy zwracać uwagę na wystąpienie wczesnych oznak reakcji alergicznych, takich jak wysypka, pokrzywka, pęcherze, uogólniony świąd, obrzęk warg i języka, trudności z oddychaniem, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej, ogólne złe samopoczucie i zawroty głowy. Objawy te mogą być wczesnymi objawami wstrząsu anafilaktycznego, mogącego dodatkowo objawiać się wyjątkowo silnymi zawrotami głowy, utratą przytomności i krańcowo nasilonymi trudnościami z oddychaniem.

Jeżeli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i skontaktować się z lekarzem. Ciężkie objawy, w tym trudności z oddychaniem oraz stan (przed) omdleniowy, wymagają niezwłocznego leczenia ratunkowego.

Pacjenci z chorobami serca powinni poinformować o tym fakcie lekarza, ponieważ istnieje zwiększone ryzyko powikłań związanych z krzepnięciem krwi.

Pacjenci, u których doszło do wytworzenia inhibitorów czynnika VIII

Tworzenie inhibitorów (przeciwciał) jest znanym powikłaniem, które może występować w trakcie leczenia wszystkimi lekami zawierającymi czynnik VIII. Inhibitory te, zwłaszcza przy wysokich stężeniach, przerywają prawidłowe leczenie i pacjent będzie uważnie monitorowany pod kątem wytwarzania tych inhibitorów. Jeżeli krwawienie u pacjenta nie jest prawidłowo kontrolowane przy użyciu leku ADYNOVI, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Powikłania związane z cewnikiem

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, obecności bakterii we krwi oraz zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dzieci i młodzież

Lek ADYNOVI może być stosowany wyłącznie u młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej) i dorosłych. Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą również młodzieży.

Lek ADYNOVI a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Hemofilia A występuje niezwykle rzadko u kobiet. Z tego powodu nie są dostępne żadne dane dotyczące stosowania leku ADYNOVI podczas ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ADYNOVI nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek ADYNOVI zawiera sód

Lek ADYNOVI zawiera 10 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej w każdej fiołce. Odpowiada to 0,5% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. W zależności od masy ciała i dawkowania leku ADYNOVI pacjent może otrzymać więcej niż jedną fiołkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę o niskiej zawartości sodu.

Lek ADYNOVI zawiera polisorbat 80

Ten lek zawiera 0,5 mg polisorbatu 80 w każdej fiołce, co odpowiada 0,25 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek ADYNOVI

Leczenie z zastosowaniem leku ADYNOVI zostanie rozpoczęte i będzie nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie opieki nad pacjentami z hemofilią A.

Lekarz obliczy dawkę leku ADYNOVI zależnie od stanu zdrowia i masy ciała pacjenta oraz od przeznaczenia leku (profilaktyka lub leczenie krwawień). Częstość podawania będzie zależec od tego, jak dobrze lek ADYNOVI działa na pacjenta. Zazwyczaj leczenie zastępcze lekiem ADYNOVI trwa całe życie.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zapobieganie krwawieniom

Dawka leku ADYNOVI wynosi zazwyczaj od 40 do 50 j.m. na kilogram masy ciała, podawanych 2 razy w tygodniu.

Leczenie krwawień

Dawkę leku ADYNOVI oblicza się w oparciu o masę ciała pacjenta i docelowy poziom aktywności czynnika VIII. Docelowy poziom aktywności czynnika VIII zależy od stopnia ciężkości i lokalizacji krwawienia.

Jeśli pacjent będzie odnosił wrażenie, że działanie leku ADYNOVI jest niewystarczające, powinien omówić to z lekarzem.

Lekarz wykona odpowiednie badania laboratoryjne w celu stwierdzenia, czy poziom aktywności czynnika VIII u pacjenta jest właściwy. Ma to szczególne znaczenie w przypadku, gdy pacjent poddawany jest poważnemu zabiegowi chirurgicznemu.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lek ADYNOVI może być stosowany wyłącznie u młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej) i dorosłych. Dawka u młodzieży jest również określana na podstawie masy ciała i jest taka sama jak dawka dla dorosłych.

Jak podaje się lek ADYNOVI

Lek ADYNOVI jest zazwyczaj wstrzykiwany dożylnie przez lekarza lub pielęgniarkę. Lek ADYNOVI może być również podawany w postaci zastrzyków samodzielnie przez pacjenta lub przez inną osobę, jednak wyłącznie po odpowiednim przeszkoleniu. Szczegółowa instrukcja samodzielnego podawania leku została umieszczona na końcu niniejszej ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ADYNOVI

Lek ADYNOVI należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wstrzyknięcia leku ADYNOVI w ilości większej niż zalecana należy jak najszybciej powiadomić o tym lekarza.

Pominięcie zastosowania leku ADYNOVI

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę zgodnie z planem i kontynuować podawanie według zaleceń lekarza.

Przerwanie stosowania leku ADYNOVI

Nie należy przerywać stosowania leku ADYNOVI bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli **wystąpią ciężkie i nagle reakcje alergiczne** (anafilaktyczne), należy **natychmiast przerwać wstrzykiwanie**. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek spośród następujących wczesnych objawów reakcji alergicznych należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**:

- wysypka, pokrzywka, pęcherze, uogólniony świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności z oddychaniem, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata przytomności.

Ciężkie objawy, w tym trudności z oddychaniem oraz stan (przed)omdleniowy, wymagają natychmiastowego leczenia ratunkowego.

W przypadku pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia), przeciwciała blokujące mogą powstawać niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów). W przypadku wcześniej nieleczonych pacjentów przeciwciała inhibitorowe przeciw czynnikowi VIII mogą powstawać bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) (patrz punkt 2). Jeżeli tak się stanie, lek może przestać odpowiednio działać i pacjent może doświadczyć utrzymującego się krwawienia. W takim przypadku należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

Kaszel

Inhibitory czynnika VIII (w przypadku wcześniej nieleczonych pacjentów)

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

Ból głowy

Wymioty

Nudności

Biegunka

Wysypka

Zawroty głowy

Pokrzywka

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)
Zaczerwienienie, reakcja alergiczna (nadwrażliwość)
Inhibitory czynnika VIII [w przypadku pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia)]
Zwiększenie liczby niektórych typów białych krwinek
Reakcja na infuzję
Zaczerwienienie oka
Wysypka na powiece
Niepożądane działanie leku na skórę

Działania niepożądane o nieznanej częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Reakcje potencjalnie zagrażające życiu (anafilaksja)

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci

Częstość, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci powinny być takie same, jak u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ADYNOVI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W okresie ważności fiolka z proszkiem może być przechowywana w temperaturze pokojowej (do 30 °C) jednorazowo przez okres nieprzekraczający 3 miesięcy. W takim wypadku lek traci ważność po upływie ww. trzymiesięcznego okresu lub terminu ważności wydrukowanego na fiolce z produktem (w zależności od tego, który z tych terminów upływa wcześniej). Termin upływu trzymiesięcznego okresu przechowywania produktu w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej produktu nie wolno ponownie umieszczać w lodówce. Po sporządzeniu roztworu nie należy przechowywać go w lodówce.

Produkt należy zużyć w ciągu 3 godzin po całkowitym rozpuszczeniu proszku.

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Pozostały niewykorzystany roztwór należy usunąć we właściwy sposób.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ADYNOVI

- Substancją czynną leku jest rurioktokog alfa pegol (pegylowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 250, 500 lub 1 000 j.m. substancji rurioktokog alfa pegol.
- Fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 2 ml wody do wstrzykiwań.
- Pozostałe składniki to: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan i polisorbat 80 (E433). Patrz punkt 2 „Lek ADYNOVI zawiera sól” oraz „Lek ADYNOVI zawiera polisorbat 80”.

Jak wygląda lek ADYNOVI i co zawiera opakowanie

Lek ADYNOVI dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Składnik w postaci proszku jest sypkim proszkiem w kolorze białym lub zbliżonym do białego. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem. Po rekonstytucji roztwór jest klarowny, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę z proszkiem, jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem oraz urządzenie do rekonstytucji (BAXJECT II Hi-Flow).

Podmiot odpowiedzialny

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń
Austria

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>

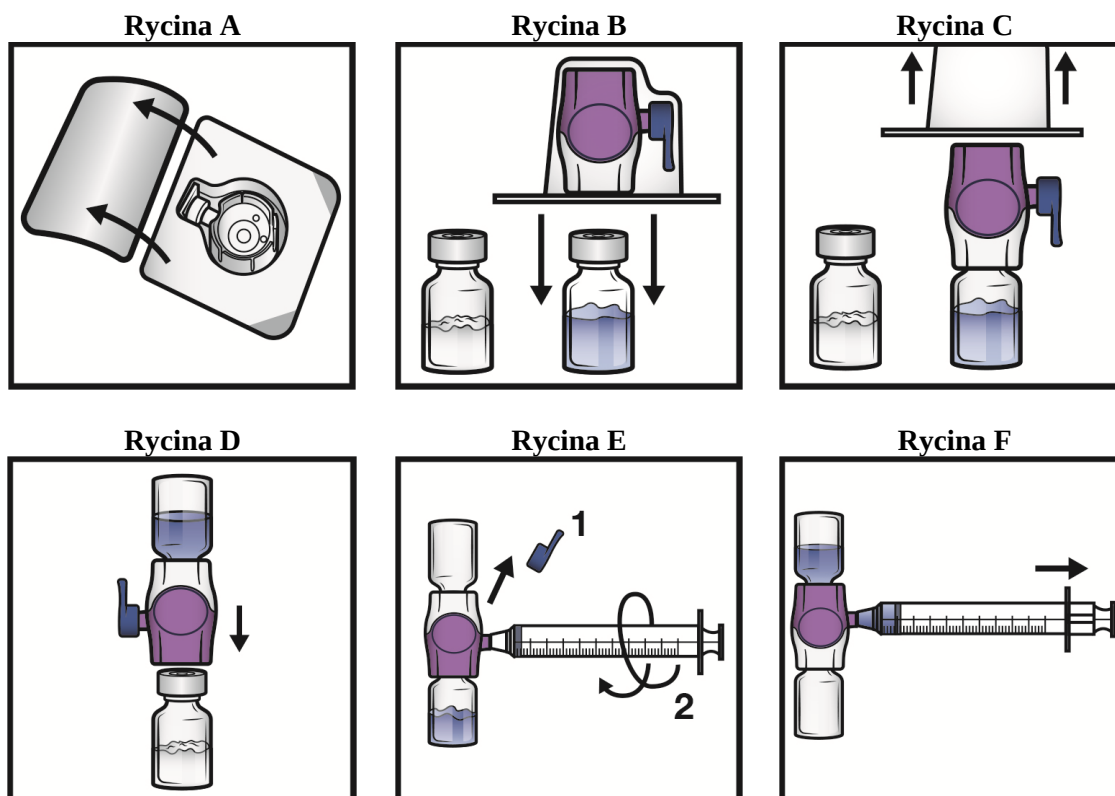
Instrukcje przygotowywania i podawania

Do przygotowania roztworu należy używać wyłącznie rozpuszczalnika i urządzenia do rekonstytucji roztworu dołączanych do każdego opakowania leku ADYNOVI. Proszku nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani rozpuszczalnikami. Nie wolno go również przygotowywać przy użyciu innych urządzeń do rekonstytucji.

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

Instrukcje rekonstytucji

- Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i opakowaniu zewnętrznym.
 - Nie stosować, jeżeli urządzenie BAXJECT II Hi-Flow, jego jałowa osłona lub opakowanie są uszkodzone albo wykazują cechy zniszczenia.
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. Chwytać 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. Po rekonstytucji nie umieszczać leku w lodówce.



Instrukcje wstrzykiwania

Ważna uwaga:

- Przed podaniem należy sprawdzić przygotowany roztwór pod kątem obecności cząstek i zmiany zabarwienia (roztwór powinien być klarowny, bezbarwny i wolny od substancji nierozpuszczalnych). Nie stosować leku ADYNOVI, jeśli roztwór nie jest całkowicie klarowny lub jeśli proszek nie został w całości rozpuszczony.
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 dożylnie. Jeśli pacjent ma otrzymać więcej niż jedną fiolkę produktu leczniczego ADYNOVI, zawartość wielu fiolek można pobrać do tej samej strzykawki.
Do rekonstytucji każdej fiołki produktu leczniczego ADYNOVI przy użyciu rozpuszczalnika wymagane jest zastosowanie oddzielnego urządzenia BAXJECT II Hi-Flow.
 4. Lek należy podawać w czasie nieprzekraczającym 5 minut (maksymalna szybkość infuzji: 10 ml/min).
 5. Pozostały niewykorzystany roztwór należy usunąć we właściwy sposób.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Leczenie doraźne

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 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 <i>Mały zabieg chirurgiczny</i> W tym ekstrakcja zęba.	30 – 60	Co 24 godziny co najmniej 1 dzień, aż do zagojenia rany.
<i>Poważny zabieg chirurgiczny</i>	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.

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. Nie określono dotychczas długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego ADYNOVI u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dostosowywanie dawek i odstępów podawania można rozważyć na podstawie uzyskanych stężeń czynnika VIII i indywidualnej tendencji do krwawienia.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

rurioktokog alfa pegol (pegylowany rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ADYNOVI i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADYNOVI
3. Jak stosować lek ADYNOVI
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADYNOVI
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ADYNOVI i w jakim celu się go stosuje

Lek ADYNOVI zawiera substancję czynną rurioktokog alfa pegol (pegylowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII). Ludzki czynnik krzepnięcia VIII został zmodyfikowany w celu wydłużenia okresu działania. Czynnik VIII jest niezbędny we krwi do tworzenia skrzepów i zatrzymywania krwawień. U pacjentów z hemofilią A (wrodzonym brakiem czynnika VIII) czynnik ten jest nieobecny lub nie działa prawidłowo.

Lek ADYNOVI stosuje się w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (dziedzicznym zaburzeniem krwawienia spowodowanym brakiem czynnika VIII) w wieku od 12 lat.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADYNOVI

Kiedy nie stosować leku ADYNOVI

- jeśli pacjent ma uczulenie na rurioktokog alfa pegol, oktokog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma uczulenie na białka myszy lub chomika.

W przypadku wątpliwości należy zapytać lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ważne jest, aby zachować dane dotyczące numeru serii leku ADYNOVI. Dlatego pacjent powinien zanotować i przechowywać w bezpiecznym miejscu datę oraz numer serii (znajdujący się na opakowaniu po skrócie „Lot”) za każdym razem, kiedy otrzyma nowe opakowanie leku ADYNOVI.

Przed rozpoczęciem stosowania leku ADYNOVI należy omówić to z lekarzem.

Istnieje rzadkie ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej (nagłej reakcji alergicznej o ciężkim przebiegu) na lek ADYNOVI. Należy zwracać uwagę na wystąpienie wczesnych oznak reakcji alergicznych, takich jak wysypka, pokrzywka, pęcherze, uogólniony świąd, obrzęk warg i języka, trudności z oddychaniem, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej, ogólne złe samopoczucie i zawroty głowy. Objawy te mogą być wczesnymi objawami wstrząsu anafilaktycznego, mogącego dodatkowo objawiać się wyjątkowo silnymi zawrotami głowy, utratą przytomności i krańcowo nasilonymi trudnościami z oddychaniem.

Jeżeli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie i skontaktować się z lekarzem. Ciężkie objawy, w tym trudności z oddychaniem oraz stan (przed) omdleniowy, wymagają niezwłocznego leczenia ratunkowego.

Pacjenci z chorobami serca powinni poinformować o tym fakcie lekarza, ponieważ istnieje zwiększone ryzyko powikłań związanych z krzepnięciem krwi.

Pacjenci, u których doszło do wytworzenia inhibitorów czynnika VIII

Tworzenie inhibitorów (przeciwciał) jest znanym powikłaniem, które może występować w trakcie leczenia wszystkimi lekami zawierającymi czynnik VIII. Inhibitory te, zwłaszcza przy wysokich stężeniach, przerywają prawidłowe leczenie i pacjent będzie uważnie monitorowany pod kątem wytwarzania tych inhibitorów. Jeżeli krwawienie u pacjenta nie jest prawidłowo kontrolowane przy użyciu leku ADYNOVI, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Powikłania związane z cewnikiem

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, obecności bakterii we krwi oraz zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

Dzieci i młodzież

Lek ADYNOVI może być stosowany wyłącznie u młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej) i dorosłych. Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą również młodzieży.

Lek ADYNOVI a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Hemofilia A występuje niezwykle rzadko u kobiet. Z tego powodu nie są dostępne żadne dane dotyczące stosowania leku ADYNOVI podczas ciąży i karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ADYNOVI nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek ADYNOVI zawiera sód

Lek ADYNOVI zawiera 10 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiolce. Odpowiada to 0,5% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych. W zależności od masy ciała i dawkowania leku ADYNOVI pacjent może otrzymać więcej niż jedną fiolkę. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę o niskiej zawartości sodu.

Lek ADYNOVI zawiera polisorbat 80

Ten lek zawiera 0,5 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce, co odpowiada 0,25 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek ADYNOVI

Leczenie z zastosowaniem leku ADYNOVI zostanie rozpoczęte i będzie nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w zakresie opieki nad pacjentami z hemofilią A.

Lekarz obliczy dawkę leku ADYNOVI zależnie od stanu zdrowia i masy ciała pacjenta oraz od przeznaczenia leku (profilaktyka lub leczenie krwawień). Częstość podawania będzie zależeć od tego, jak dobrze lek ADYNOVI działa na pacjenta. Zazwyczaj leczenie zastępcze lekiem ADYNOVI trwa całe życie.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zapobieganie krwawieniom

Dawka leku ADYNOVI wynosi zazwyczaj od 40 do 50 j.m. na kilogram masy ciała, podawanych 2 razy w tygodniu.

Leczenie krwawień

Dawkę leku ADYNOVI oblicza się w oparciu o masę ciała pacjenta i docelowy poziom aktywności czynnika VIII. Docelowy poziom aktywności czynnika VIII zależy od stopnia ciężkości i lokalizacji krwawienia.

Jeśli pacjent będzie odnosił wrażenie, że działanie leku ADYNOVI jest niewystarczające, powinien omówić to z lekarzem.

Lekarz wykona odpowiednie badania laboratoryjne w celu stwierdzenia, czy poziom aktywności czynnika VIII u pacjenta jest właściwy. Ma to szczególne znaczenie w przypadku, gdy pacjent poddawany jest poważnemu zabiegowi chirurgicznemu.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lek ADYNOVI może być stosowany wyłącznie u młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej) i dorosłych. Dawka u młodzieży jest również określana na podstawie masy ciała i jest taka sama jak dawka dla dorosłych.

Jak podaje się lek ADYNOVI

Lek ADYNOVI jest zazwyczaj wstrzykiwany dożylnie przez lekarza lub pielęgniarkę. Lek ADYNOVI może być również podawany w postaci zastrzyków samodzielnie przez pacjenta lub przez inną osobę, jednak wyłącznie po odpowiednim przeszkoleniu. Szczegółowa instrukcja samodzielnego podawania leku została umieszczona na końcu niniejszej ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ADYNOVI

Lek ADYNOVI należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem. W przypadku wstrzyknięcia leku ADYNOVI w ilości większej niż zalecana należy jak najszybciej powiadomić o tym lekarza.

Pominięcie zastosowania leku ADYNOVI

Nie należy wstrzykiwać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę zgodnie z planem i kontynuować podawanie według zaleceń lekarza.

Przerwanie stosowania leku ADYNOVI

Nie należy przerywać stosowania leku ADYNOVI bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeżeli **wystąpią ciężkie i nagle reakcje alergiczne** (anafilaktyczne), należy **natychmiast przerwać wstrzykiwanie**. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek spośród następujących wczesnych objawów reakcji alergicznych należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**:

- wysypka, pokrzywka, pęcherze, uogólniony świąd,
- obrzęk warg i języka,
- trudności z oddychaniem, świszczący oddech, ucisk w klatce piersiowej,
- ogólne złe samopoczucie,
- zawroty głowy i utrata przytomności.

Ciężkie objawy, w tym trudności z oddychaniem oraz stan (przed)omdleniowy, wymagają natychmiastowego leczenia ratunkowego.

W przypadku pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia), przeciwciała blokujące mogą powstawać niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów). W przypadku wcześniej nieleczonych pacjentów przeciwciała inhibitorowe przeciw czynnikowi VIII mogą powstawać bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) (patrz punkt 2). Jeżeli tak się stanie, lek może przestać odpowiednio działać i pacjent może doświadczyć utrzymującego się krwawienia. W takim przypadku należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

Kaszel

Inhibitory czynnika VIII (w przypadku wcześniej nieleczonych pacjentów)

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

Ból głowy

Wymioty

Nudności

Biegunka

Wysypka

Zawroty głowy

Pokrzywka

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)
Zaczerwienienie, reakcja alergiczna (nadwrażliwość)
Inhibitory czynnika VIII [w przypadku pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia)]
Zwiększenie liczby niektórych typów białych krwinek
Reakcja na infuzję
Zaczerwienienie oka
Wysypka na powiece
Niepożądane działanie leku na skórę

Działania niepożądane o nieznanej częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Reakcje potencjalnie zagrażające życiu (anafilaksja)

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci

Częstość, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u dzieci powinny być takie same, jak u pacjentów dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ADYNOVI

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać.

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W okresie ważności fiolka z proszkiem może być przechowywana w temperaturze pokojowej (do 30 °C) jednorazowo przez okres nieprzekraczający 3 miesięcy. W takim wypadku lek traci ważność po upływie ww. trzymiesięcznego okresu lub terminu ważności wydrukowanego na fiolce z produktem (w zależności od tego, który z tych terminów upływa wcześniej). Termin upływu trzymiesięcznego okresu przechowywania produktu w temperaturze pokojowej należy zapisać na opakowaniu zewnętrznym. Po przechowywaniu w temperaturze pokojowej produktu nie wolno ponownie umieszczać w lodówce. Po sporządzeniu roztworu nie należy przechowywać go w lodówce.

Produkt należy zużyć w ciągu 3 godzin po całkowitym rozpuszczeniu proszku.

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Pozostały niewykorzystany roztwór należy usunąć we właściwy sposób.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ADYNOVI

- Substancją czynną leku jest rurioktokog alfa pegol (pegylowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII wytwarzany przy użyciu technologii rekombinacji DNA). Każda fiolka z proszkiem zawiera nominalnie 250, 500 lub 1 000 j.m. substancji rurioktokog alfa pegol.
- Fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 2 ml wody do wstrzykiwań.
- Pozostałe składniki to: mannitol (E421), trehaloza dwuwodna, histydyna, glutation, sodu chlorek, wapnia chlorek dwuwodny (E509), tris(hydroksymetylo)aminometan i polisorbat 80 (E433). Patrz punkt 2 „Lek ADYNOVI zawiera sól” oraz „Lek ADYNOVI zawiera polisorbat 80”.

Jak wygląda lek ADYNOVI i co zawiera opakowanie

Lek ADYNOVI dostarczany jest w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań). Składnik w postaci proszku jest sypkim proszkiem w kolorze białym lub zbliżonym do białego. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem. Po rekonstytucji roztwór jest klarowny, bezbarwny i wolny od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Podmiot odpowiedzialny

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Wiedeń
Austria

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>

Instrukcje przygotowywania i podawania

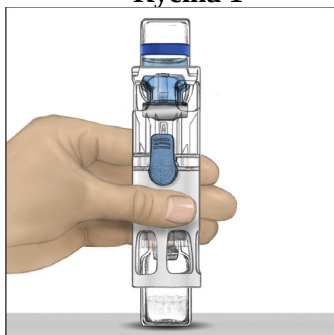
Leku ADYNOVI nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani rozpuszczalnikami.

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

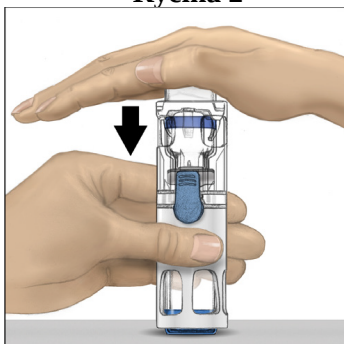
Instrukcje rekonstytucji

- Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykietach i opakowaniu zewnętrznym.
 - Nie używać, jeżeli pokrywa na blistrze nie jest całkowicie szczelnie zamknięta.
 - Po sporządzeniu roztworu nie należy przechowywać go w lodówce.
1. Jeżeli produkt nadal jest przechowywany w lodówce, wyjąć szczelnie zamknięty blister (zawiera fiolkę 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 leku 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 rekonstruowany 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 nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

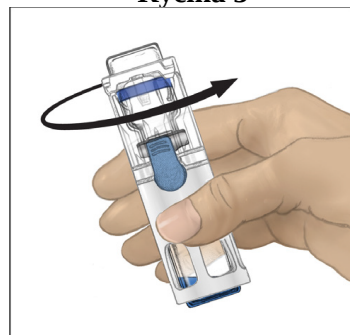
Rycina 1



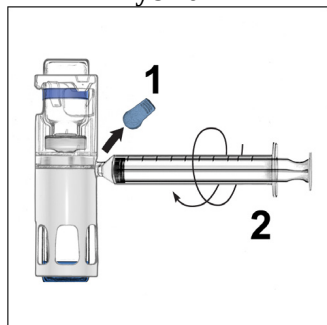
Rycina 2



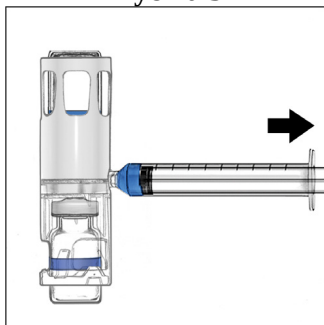
Rycina 3



Rycina 4



Rycina 5



Instrukcje wstrzykiwania

Podczas podawania roztworu wymagane jest stosowanie techniki aseptycznej (czystej i wolnej od drobnoustrojów).

Ważna uwaga:

- Przed podaniem należy sprawdzić przygotowany roztwór pod kątem obecności cząstek i zmiany zabarwienia (roztwór powinien być klarowny, bezbarwny i wolny od substancji nierozpuszczalnych). Nie stosować, jeśli roztwór nie jest całkowicie klarowny lub jeśli proszek nie został w całości rozpuszczony.
1. Zdjąć niebieską zatyczkę z systemu BAXJECT III (Rycina 4). **Nie wciągać powietrza do strzykawki.** Podłączyć strzykawkę do systemu BAXJECT III. 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 5).
 3. Odłączyć strzykawkę, podłączyć do niej odpowiednią igłę i wstrzyknąć przygotowany roztwór do żyły. 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).
 5. Pozostały niewykorzystany roztwór należy usunąć we właściwy sposób.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Leczenie doraźne

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 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 <i>Mały zabieg chirurgiczny</i> W tym ekstrakcja zęba.	30 – 60	Co 24 godziny co najmniej 1 dzień, aż do zagojenia rany.
<i>Poważny zabieg chirurgiczny</i>	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.

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. Nie określono dotychczas długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego ADYNOVI u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dostosowywanie dawek i odstępów podawania można rozważyć na podstawie uzyskanych stężeń czynnika VIII i indywidualnej tendencji do krwawienia.