

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADYNOVI 250 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ADYNOVI 500 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ADYNOVI 1 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ADYNOVI 2 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ADYNOVI 3 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

ADYNOVI 250 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal 250 UI factor de coagulare VIII uman (ADNr), ruriotocog alfa pegol corespunzător unei concentrații de 50 UI/ml după reconstituire cu 5 ml de solvent.

ADYNOVI 500 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal 500 UI factor de coagulare VIII uman (ADNr), ruriotocog alfa pegol corespunzător unei concentrații de 100 UI/ml după reconstituire cu 5 ml de solvent.

ADYNOVI 1 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal 1 000 UI factor de coagulare VIII uman (ADNr), ruriotocog alfa pegol corespunzător unei concentrații de 200 UI/ml după reconstituire cu 5 ml de solvent.

ADYNOVI 2 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal 2 000 UI factor de coagulare VIII uman (ADNr), ruriotocog alfa pegol corespunzător unei concentrații de 400 UI/ml după reconstituire cu 5 ml de solvent.

ADYNOVI 3 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal 3 000 UI factor de coagulare VIII uman (ADNr), ruriotocog alfa pegol corespunzător unei concentrații de 600 UI/ml după reconstituire cu 5 ml de solvent.

Potența (unități internaționale) este determinată pe baza testului cromogenic din Farmacopeea Europeană. Activitatea specifică a ADYNOVI este egală cu aproximativ 3 800-6 000 UI/mg proteină.

Ruriotocog alfa pegol [factor de coagulare VIII uman PEGilat (ADNr)] este o proteină care are 2332 de aminoacizi cu o greutate moleculară de aproximativ 280 kDa, conjugată cu un polietilenglicol (PEG) de 20 kDa. Este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant din celule ovariene de hamster chinezesc (CHO).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon cu pulbere conține sodiu 0,45 mmol (10 mg) și 0,5 mg de polisorbato 80 (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (pulbere pentru soluție injectabilă).

Pulbere: pulbere friabilă, de culoare albă până la aproape albă.

Solvent: soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie efectuat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea hemofiliei.

Monitorizarea tratamentului

Se recomandă determinarea corespunzătoare a valorilor de factor VIII pe durata tratamentului, cu rol orientativ în stabilirea dozei care trebuie administrată și a frecvenței de repetare a perfuziilor.

Răspunsul individual la administrarea de factor VIII poate varia, pacienții putând atinge niveluri diferite de recuperare și timpi de înjumătățire plasmatică diferiți. Doza stabilită în funcție de greutatea corporală poate necesita ajustare la pacienții subponderali și supraponderali. Cu precădere în cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă monitorizarea cu precizie a tratamentului de substituție, prin intermediul testelor de coagulare (activitatea plasmatică a factorului VIII).

Un studiu efectuat pe teren a relevat că nivelurile plasmatice ale factorului VIII pot fi monitorizate utilizând fie testul pe substrat cromogenic, fie testul de coagulare într-o singură etapă, care reprezintă o procedură de rutină în laboratoarele clinice.

Doze

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt legate de standardul actual al concentrației stabilit de OMS (Organizația Mondială a Sănătății) pentru medicamentele care conțin factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie ca procent (relativ la plasma umană normală), fie, de preferință, în unități internaționale (relativ la un standard internațional pentru factorul VIII în plasmă).

O unitate internațională (UI) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

Tratamentul la nevoie

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe observația empirică că 1 UI de factor VIII pe kg greutate corporală crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl. Doza necesară este determinată pe baza următoarei formule:

Unități internaționale (UI) necesare = greutate corporală (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5

Cantitatea administrată și frecvența de administrare trebuie ajustate întotdeauna în scopul maximizării eficacității clinice, pentru fiecare pacient în parte.

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat de activitate în plasmă (în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare.

Datele din Tabelul 1 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în episoadele de sângerare și în intervențiile chirurgicale.

Tabelul 1: Ghid cu privire la schema terapeutică în cazul episoadelor hemoragice și intervențiilor chirurgicale

Gradul hemoragiei/tipul de procedură chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Hemoragie Hemartroză incipientă, sângerare musculară sau sângerare la nivelul cavității bucale.	20 – 40	Se repetă injecțiile la interval de 12-24 de ore, cel puțin 1 zi, până la oprirea episodului de sângerare, după cum o indică evoluția durerii, sau până la vindecare.
Hemartroză mai extinsă, sângerare musculară sau hematom.	30 – 60	Se repetă injecțiile la interval de 12 până la 24 de ore, timp de 3-4 zile sau mai mult, până la dispariția durerii și a manifestărilor acute de dizabilitate.
Hemoragii care pun viața în pericol.	60 – 100	Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până la îndepărtarea pericolului.
Intervenție chirurgicală <i>Minoră</i> Inclusiv extracții dentare.	30 – 60	La interval de 24 de ore cel puțin o zi, până la vindecare.
<i>Majoră</i>	80 – 100 (pre și postoperator)	Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până când se obține vindecarea adecvată a plăgii, apoi se continuă tratamentul încă alte cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Profilaxia

În cazul profilaxiei pe termen lung, doza recomandată este de 40 până la 50 UI de ADYNOVI per kg greutate corporală, de două ori pe săptămână, la interval de 3 până la 4 zile. Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile factorului VIII obținute și de tendința de sângerare individuală (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Copii și adolescenți

Tratamentul la nevoie privind dozele pentru copii și adolescenți (12 până la 18 ani) este același ca la pacienții adulți. Tratamentul profilactic la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani este similar cu cel la pacienții adulți. Datele disponibile în prezent la pacienții cu vârsta sub 12 ani sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2. Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile factorului VIII obținute și de tendința de sângerare individuală (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

ADYNOVI este pentru administrare intravenoasă.

Viteza de administrare trebuie stabilită în funcție de confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la molecula parentală octocog alfa sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate

La administrarea ADYNOVI au fost raportate reacții de hipersensibilitate de tip alergic, inclusiv anafilaxie. Medicamentul conține urme de proteine de șoarece și hamster. În cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului. Pacienții trebuie informați referitor la simptomele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, care includ erupție cutanată, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În caz de șoc, trebuie instituit tratamentul medical standard pentru șoc.

Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurați în unități Bethesda (BU)/ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 50 de zile de expunere (ZE), dar continuă pe tot parcursul vieții, deși riscul este mai puțin frecvent.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, unde titrul scăzut prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient în comparație cu inhibitorii cu titrul ridicat.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

Evenimente cardiovasculare

La pacienții cu factori de risc cardiovasculari existenți, terapia de substituție cu factor VIII poate spori riscul cardiovascular.

Complicații legate de administrarea tratamentului prin cateter

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie ținut cont de riscurile de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, bacteriemie și tromboză la nivelul locului cateterului.

Atenționări legate de excipient

Sodiu

Acest medicament conține sodiu 10 mg per flacon, echivalent cu 0,5% din doza zilnică maximă recomandată de OMS, de 2 g sodiu pentru un adult. În funcție de greutatea corporală și dozare, pacientul poate primi mai mult de un flacon. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții care urmează o dietă cu conținut redus de sodiu.

Polisorbat 80

Acest medicament conține 0,5 mg de polisorbat 80 per flacon echivalent cu 0,1 mg/ml. Polisorbații pot cauza reacții alergice.

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când se administrează ADYNOVI unui pacient, să se înregistreze numele și numărul de lot al medicamentului pentru a menține o legătură între pacient și lotul de medicament.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile enumerate sunt valabile atât în cazul adulților, cât și în cazul copiilor și adolescenților.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost raportate interacțiuni ale medicamentelor ce conțin factor de coagulare VIII uman (ADNr) cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu s-au efectuat studii cu factorul VIII cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale. Deoarece hemofilia A apare rareori la femei, nu există experiență legată de utilizarea factorului VIII în timpul sarcinii și alăptării. Ca urmare, factorul VIII nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării decât dacă este absolut necesar.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ADYNOVI nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Rar, au fost observate cazuri de hipersensibilitate sau reacții alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și usturime la nivelul locului injecției, frisoane, hiperemie facială tranzitorie,

urticarie generalizată, cefalee, erupție cutanată, hipotensiune arterială, letargie, greață, stare de neliniște, tahicardie, senzație de constricție toracică, furnicături, vărsături, respirație șuierătoare), în unele cazuri ele putând evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu ADYNOVI. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie. (vezi pct. 5.1)

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Siguranța ADYNOVI a fost evaluată la 478 de pacienți unici cu hemofilie A severă (factorul VIII mai mic de 1% față de normal), dintre care 360 au fost pacienți tratați anterior (PTA), iar 118 au fost pacienți netratați anterior (PNA) cărora li s-a administrat cel puțin o doză de ADYNOVI în cadrul a 7 studii clinice prospective multicentrice deschise finalizate.

Tabelul prezentat mai jos este conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (Aparate, sisteme și organe și termen preferat).

Frecvența reacțiilor adverse este definită pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate pentru ADYNOVI

Clasificarea standard pe aparate, sisteme și organe, MedDRA	Reacții adverse	Frecvența de apariție
Tulburări hematologice și limfatice	Inhibare a factorului VIII	Mai puțin frecvente (PTA) ¹ Foarte frecvente (PNA) ¹
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente
	Reacție anafilactică ²	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Amețeală	Frecvente
Tulburări oculare	Hiperemie oculară	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hiperemie facială tranzitorie	Mai puțin frecvente
Tulburări gastrointestinale	Diaree	Frecvente
	Vărsături	Frecvente
	Greață	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Foarte frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente
	Erupție cutanată pruriginoasă	Mai puțin frecvente
	Urticarie	Frecvente
	Erupție cutanată pe pleoape	Mai puțin frecvente
Investigații	Eozinofilie	Mai puțin frecvente

Clasificarea standard pe aparate, sisteme și organe, MedDRA	Reacții adverse	Frecvența de apariție
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacție asociată cu perfuzia	Mai puțin frecvente
¹ Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin factor VIII, care au inclus pacienți cu hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior Frecvențele prezentate au fost calculate utilizând toate evenimentele adverse, asociate și neasociate. ² Reacție adversă identificată în cadrul monitorizării post-autorizare.		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipersensibilitate

Au fost observate două reacții de hipersensibilitate. O reacție a constat într-o erupție cutanată tranzitorie de intensitate redusă, manifestată la un pacient cu vârsta de 2 ani, care avea deja în antecedente o erupție cutanată tranzitorie asociată cu tratamentul cu ADYNOVI. Al doilea eveniment a fost o reacție tranzitorie moderată, non-gravă, constând din eritem, tahicardie și tuse apărute la un pacient cu vârsta de 9,6 luni.

Imunogenitate

Niciunul dintre subiecții tratați anterior (PTA) care au participat la unul sau mai multe dintre cele 6 studii clinice finalizate nu a dezvoltat anticorpi neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII $\geq 0,6$ UB/ml (pe baza variației Nijmegen a testului Bethesda). Un pacient a dezvoltat tranzitoriu un inhibitor al factorului VIII, cu valoare la limita inferioară de pozitivitate (0,6 UB) în timpul profilaxiei personalizate care a avut ca obiectiv un nivel al factorului VIII de 8-12%.

Copii și adolescenți

ADYNOVI nu este indicat la copii sub 12 ani (vezi pct. 4.2 pentru informații despre utilizarea la copii și adolescenți).

Se estimează că frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt similare celor observate la adulți. Siguranța ADYNOVI a fost evaluată la 38 de subiecți cu vârsta <6 ani, respectiv la 34 de PTA cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani, acumulând în total 2880 ZE, respectiv 2975 ZE. Vârsta medie (DS) a fost de 3,3 (1,55) și, respectiv 8,1 (1,92) ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat simptome de supradozaj pentru factorul de coagulare VIII recombinant.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, factor de coagulare sanguină VIII, codul ATC: B02BD02.

Complexul factor VIII/factor von Willebrand (vWF) constă în două molecule (factor VIII și factor von Willebrand) cu funcții fiziologice diferite. În urma administrării prin perfuzie la un pacient cu hemofilie, factorul VIII se leagă de factorul von Willebrand din sângele pacientului. Factorul VIII activat acționează ca un cofactor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X în factor X activat. Factorul X activat convertește protrombina în trombină. Trombina transformă apoi fibrinogenul în fibrină și se poate forma un cheag. Hemofilia A este o tulburare ereditară a coagulării sanguine, asociată în funcție de sex, determinată de valori scăzute ale factorului VIII:C și care duce la sângerări profuze la nivelul articulațiilor, mușchilor și organelor interne, fie în mod spontan, fie ca urmare a unui traumatism produs accidental sau prin intervenție chirurgicală. În urma terapiei de substituție, valorile plasmatiche ale factorului VIII cresc, ducând la o corectare temporară a deficitului de factor VIII, precum și a tendinței de apariție a episoadelor de sângerare.

Rurioctocog alfa pegol, este un factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat, cu timp de înjumătățire plasmatică prelungit. Rurioctocog alfa pegol este un conjugat covalent al octocog alfa, care constă în 2332 aminoacizi cu reactiv polietilen glicol (PEG) (GM 20 kDa). Activitatea terapeutică a rurioctocog alfa pegol este derivată din octocog alfa, care este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant din celule ovariene de hamster chinezesc. Octocog alfa este apoi conjugat covalent cu reactivul PEG. Frațiunea PEG este conjugată cu molecula de octocog alfa pentru a crește timpul de înjumătățire plasmatică.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica ADYNOVI au fost evaluate într-un studiu clinic pivot prospectiv, multicentric, deschis care a comparat eficacitatea unei scheme de tratament profilactic, cu administrare de două ori pe săptămână, cu cea a tratamentului la cerere, determinând în același timp eficacitatea hemostatică în tratamentul episoadelor hemoragice. S-a administrat cel puțin o perfuzie cu ADYNOVI unui număr total de 137 de PTA de sex masculin (cu vârsta cuprinsă între 12 și 65 de ani) cu hemofilie A severă. Douăzeci și cinci dintre cei 137 de subiecți au fost adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și sub 18 ani).

Tratamentul profilactic la adulți și adolescenți

În cadrul studiului pivot, subiecților li s-a administrat fie tratament profilactic (n = 120) cu ADYNOVI într-o schemă terapeutică cu doza de 40-50 UI pe kg de două ori pe săptămână, fie tratament la cerere (n = 17) cu ADYNOVI într-o schemă terapeutică cu doza de 10-60 UI pe kg, utilizată timp de 6 luni. Intervalul median de administrare a dozelor a fost de 3,6 zile, iar doza medie (DS) a fost de 48,7 (4,4) UI/kg. În cazul a 118 (98%) din cei 120 de subiecți tratați profilactic, s-a menținut schema de tratament recomandată inițial, iar în cazul a 2 subiecți, doza a fost crescută la 60 UI/kg în timpul profilaxiei, din cauza unor hemoragii la nivelul articulațiilor țintă.

În cadrul lotului de subiecți tratați conform protocolului – la care s-au respectat cerințele specifice de scheme terapeutice prevăzute în protocol - 101 subiecți din brațul de tratament profilactic au urmat o schemă terapeutică cu administrare de două ori pe săptămână și 17 subiecți din brațul de tratament la cerere au fost tratați episodic. Rata mediană anuală de sângerare (RAS mediană) în brațul cu tratament la cerere a fost de 41,5, comparativ cu 1,9 în cazul brațului cu tratament profilactic, cu administrare de două ori pe săptămână. RAS mediană la nivelul articulațiilor (C1; C3) în brațul cu tratament la cerere a fost de 38,1 (24,5; 44,6), comparativ cu 0,0 (0,0; 2,0) în brațul cu tratament profilactic, iar RAS mediană spontană a fost de 21,6 (11,2; 33,2) în brațul cu tratament la cerere, comparativ cu 0,0 (0,0; 2,2) în brațul cu tratament profilactic. Rezultatele pentru setul complet de analiză au fost similare cu cele obținute la lotul de pacienți tratați conform protocolului. Este important de reținut că RAS nu este comparabilă între concentrate de factori de coagulare diferite și între studii clinice diferite.

În cadrul brațului cu tratament profilactic, 40 din 101 subiecți (40%) nu au prezentat niciun episod hemoragic, 58 din 101 subiecți (57%) nu au prezentat niciun episod hemoragic la nivelul articulațiilor și 58 din 101 subiecți (57%) nu au prezentat niciun episod hemoragic spontan. În cadrul brațului cu tratament la cerere, toți subiecții au prezentat un episod hemoragic, inclusiv un episod hemoragic la nivelul articulațiilor sau spontan.

Tratamentul episoadelor hemoragice la adulți și adolescenți

În cadrul studiului pivot, un număr total de 518 episoade hemoragice au fost tratate cu ADYNOVI în populația conformă cu protocolul. Dintre acestea, 361 de episoade hemoragice (n = 17 subiecți) s-au înregistrat în brațul cu tratament la cerere și 157 (n = 61 de subiecți) s-au înregistrat în brațul cu tratament profilactic. Doza mediană per perfuzie pentru tratarea tuturor episoadelor hemoragice înregistrate în populația conformă cu protocolul a fost de 32,0 (interval intercuartilic (IIC): 21,5) UI per kg. Per total, 95,9% dintre episoadele hemoragice au fost controlate cu 1 până la 2 perfuzii, iar 85,5% au fost controlate cu o singură perfuzie. În cazul a 96,1% din totalul de 518 de episoade hemoragice, răspunsul la tratamentul cu ADYNOVI a fost excelent (ameliorarea completă a durerii și dispariția semnelor obiective ale hemoragiei după o singură perfuzie) sau bun (ameliorarea semnificativă a durerii și/sau ameliorarea semnelor de hemoragie după o singură perfuzie).

Tratamentul perioperator (profilaxie chirurgicală) la adulți și adolescenți

În cadrul studiului chirurgical, au fost efectuate și evaluate, în total, 21 proceduri chirurgicale majore și 5 intervenții chirurgicale minore suplimentare la 21 subiecți unici. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, doza de încărcare preoperatorie a fost cuprinsă între 36 UI/kg și 109 UI/kg (valoare mediană: 63 UI/kg), iar doza postoperatorie totală a fost cuprinsă între 186 UI/kg și 1320 UI/kg (valoare mediană: 490 UI/kg). Doza totală mediană pentru intervențiile chirurgicale majore a fost de 553 UI/kg (interval: 248-1394 UI/kg), iar doza totală mediană pentru intervențiile chirurgicale minore a fost de 106 UI/kg (interval: 76-132 UI/kg).

Eficacitatea hemostatică perioperatorie a fost evaluată ca fiind excelentă (pierderea de sânge a fost mai mică sau egală cu cea preconizată pentru același tip de procedură efectuată la pacienți fără hemofilie, iar necesarul de componente de sânge pentru transfuzii a fost mai mic sau similar cu cel preconizat la pacienții fără hemofilie) în cazul tuturor celor 26 (21 majore, 5 minore) proceduri. Pierderea de sânge intraoperatorie mediană (IIC) observată (n = 14) a fost de 10,0 (20,0) ml, în comparație cu pierderea de sânge medie preconizată (n = 14) de 150,0 (140,0) ml în cazul intervențiilor chirurgicale ortopedice majore.

Tratamentul profilactic pe termen lung la pacienți copii, adolescenți și adulți

În studiul privind siguranța și eficacitatea pe termen lung, profilaxia și tratamentul episoadelor hemoragice cu ADYNOVI au fost evaluate la 216 pacienți copii, adolescenți și adulți cu hemofilie A severă, tratați anterior, care fie au participat anterior la alte studii cu privire la ADYNOVI, fie nu au fost expuși la ADYNOVI. Pentru populația tratată, pacienților li s-a administrat o schemă de tratament cu doză fixă de două ori pe săptămână, de 40 până la 50 UI/kg dacă au avut vârsta ≥ 12 ani sau de 40 până la 60 UI/kg dacă au avut vârsta < 12 ani. Doza a fost ajustată până la 80 UI/kg de două ori pe săptămână dacă a fost necesar pentru a menține nivelurile minime ale factorului VIII $> 1\%$. Pacienților care au optat pentru o schemă profilactică personalizată (adaptată farmacocinetic) li s-au administrat doze de până la 80 UI/kg per perfuzie, cel puțin de două ori pe săptămână, care a vizat valori minime ale factorului VIII $\geq 3\%$. Rata anuală de sângerare în funcție de schema profilactică, locul și etiologia sângerării sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Rata anuală de sângerare (RAS) în funcție de schema profilactică (populația cu intenție de tratament)

Etiologia locului de sângerare	De două ori pe săptămână (N = 186)	O dată la fiecare 5 zile (N = 56)	O dată la fiecare 7 zile (N = 15)	Adaptată FC ^a (N = 25)
	Medie (Estimare punctuală – 95% interval de încredere)			
General	2,2 (1,85; 2,69)	2,1 (1,54; 2,86)	2,7 (1,44; 5,20)	2,6 (1,70; 4,08)
Articulații	1,2 (0,96; 1,58)	1,1 (0,81; 1,55)	2,0 (0,90; 4,62)	1,4 (0,91; 2,17)
Spontan	1,2 (0,92; 1,56)	1,3 (0,87; 2,01)	1,8 (0,78; 4,06)	1,0 (0,54; 1,71)

Estimări punctuale și intervale de încredere de 95% obținute dintr-un model liniar generalizat corespondent unei distribuții binomiale negative cu funcție de legătură logaritmică.
Pacienții cărora li s-au administrat doze în cadrul mai multor scheme sunt incluși în rezumatele mai multor scheme.
Include toți pacienții din studiu (adulți, copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani. Pentru schema de dozare de două ori pe săptămână și ajustată profilului farmacocinetic, nu au fost incluși copiii cu vârsta < 12 ani în schemele de dozare o dată la fiecare 5 & 7 zile.
ITT = intenție de tratament, N = numărul de subiecți incluși în analiză
^a Țintește valori minime de activitate a factorului VIII $\geq 3\%$ din valoarea normală.

Este important de reținut că RAS nu este comparabilă între concentrate de factori de coagulare diferite și între studii clinice diferite.

Eficacitatea hemostatică pe termen lung a fost evaluată în 910 episoade hemoragice tratate cu ADYNOVI și a fost clasificată ca fiind excelentă sau bună în 88,5% din episoadele hemoragice. În toate categoriile de vârstă și atât pentru schema cu doză fixă, cât și pentru schema cu doză adaptată FC, > 85% dintre tratamentele pentru hemoragie au fost clasificate ca fiind excelente sau bune. Majoritatea episoadelor hemoragice au fost tratate cu o perfuzie (74,0%) sau cu două perfuzii (15,4%).

Studiul clinic PROPEL privind profilaxia personalizată la adulți și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ADYNOVI au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric, deschis, randomizat, prospectiv, la 121 de adolescenți (115 randomizați) (cu vârsta de la 12 până la 18 ani) și adulți cu hemofilie A severă, tratați anterior, pentru o perioadă de tratament de 12 luni. Studiul a comparat 2 scheme de dozare profilactică cu ADYNOVI, adaptate la FC, care au vizat valori țintă minime ale factorului VIII de 1-3% în schema de dozare de două ori pe săptămână (N = 57) sau de 8-12% în schema de dozare o dată la două zile (N = 58), prin evaluarea procentului în care pacienții ating o rată anuală totală de sângerare egală cu 0 în a doua perioadă de studiu de 6 luni.

Dozele profilactice medii administrate în brațele cu nivel țintă minim de 1-3%, respectiv de 8-12% au fost de 3866,1 UI/kg pe an [media (DS) de perfuzii/săptămână = 2,3 (0,58)], respectiv de 7532,8 UI/kg pe an [media (DS) de perfuzii/săptămână = 3,6 (1,18)]. După ajustarea dozei în timpul primei perioade de 6 luni de profilaxie, valorile minime medii în a doua perioadă de 6 luni (pe baza testului de coagulare într-o etapă și calculate la sfârșitul intervalului de perfuzare planificat) s-au încadrat în intervalul de la 2,10 UI/dl până la 3,00 UI/dl în brațul cu valoare minimă de 1-3% și în intervalul de la 10,70 UI/dl până la 11,70 UI/dl în brațul cu valoare minimă de 8-12%, demonstrând că dozarea în cele 2 scheme profilactice a fost, în general, adecvată pentru a obține și a menține nivelurile minime de factor VIII dorite.

Obiectivul principal al studiului, proporția subiecților care au avut RAS totală egală cu 0 în a doua perioadă de 6 luni, nu a fost atins în populația de pacienți cu intenție de tratament ($p = 0,0545$), dar a fost atins în populația conformă cu protocolul ($p = 0,0154$). Proporțiile de pacienți randomizați cu rate anuale totale de sângerare (RAS totală), rate anuale de sângerare spontană (RAS spontană) și rate anuale de sângerare spontană la nivelul articulațiilor (RAS spontană) egale cu 0 în timpul celei de a doua perioade de studiu de 6 luni la populația conformă cu protocolul sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Rata anuală de sângerare (RAS) egală cu 0 în a doua perioadă de studiu de 6 luni

	Proporția de pacienți fără sângerare în 6 luni (Estimare punctuală – 95% interval de încredere)	
	Populația cu intenție de tratament	
	Nivel minim de 1-3% (N = 57)	Nivel minim de 8-12% (N = 58)
RAS totală egală cu 0	0,421 (0,292; 0,549)	0,621 (0,491; 0,750)]
RAS spontană egală cu 0	0,596 (0,469; 0,724)	0,760 (0,645; 0,875)
RASA spontană egală cu 0	0,649 (0,525; 0,773)	0,850 (0,753; 0,947)
RAS = rata anuală de sângerare, RASA = rata anuală de sângerare la nivelul articulațiilor Rata anuală de sângerare a fost stabilită prin împărțirea numărului de hemoragii la perioada de observare în ani.		
	Proporția de pacienți fără sângerare în 6 luni (Estimare punctuală – 95% interval de încredere)	
	Populația conformă cu protocolul	
	Nivel minim de 1-3% (N = 52)	Nivel minim de 8-12% (N = 43)
RAS totală egală cu 0	0,404 (0,270; 0,549)	0,674 (0,515; 0,809)
RAS spontană egală cu 0	0,596 (0,451; 0,730)	0,814 (0,666; 0,916)
RASA spontană egală cu 0	0,654 (0,509; 0,780)	0,907 (0,779; 0,974)
RAS = rata anuală de sângerare, RASA = rata anuală de sângerare la nivelul articulațiilor Populația conformă cu protocolul = toți pacienții care au finalizat cea de a doua perioadă de 6 luni de tratament profilactic și nu au prezentat nicio deviație de la protocol care să afecteze rezultatele studiului. Rata anuală de sângerare a fost stabilită prin împărțirea numărului de hemoragii la perioada de observare în ani.		

Este important de reținut că RAS nu este comparabilă între concentrate de factori de coagulare diferite și între studii clinice diferite.

Ratele anuale totale de sângerare (RAS totală), ratele anuale de sângerare spontană (RAS spontană) și ratele anuale de sângerare spontană la nivelul articulațiilor (RASA spontană) pe parcursul celei de a doua perioade de studiu de 6 luni sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Rata anuală de sângerare (RAS) în a doua perioadă de studiu de 6 luni

	(Populația cu intenție de tratament)			
	Nivel minim de 1-3% (N = 57)		Nivel minim de 8-12% (N = 53)	
	Mediană	Medie (SD)	Mediană	Medie (SD)
RAS totală	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
RAS spontană	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
RASA spontană	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
RAS = rata anuală de sângerare, RASA = rata anuală de sângerare la nivelul articulațiilor Rata anuală de sângerare a fost stabilită prin împărțirea numărului de hemoragii la perioada de observare în ani.				
	Populația conformă cu protocolul			
	Nivel minim de 1-3% (N = 52)		Nivel minim de 8-12% (N = 43)	
	Mediană	Medie (SD)	Mediană	Medie (SD)
RAS totală	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
RAS spontană	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
RASA spontană	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
RAS = rata anuală de sângerare, RASA = rata anuală de sângerare la nivelul articulațiilor Populația conformă cu protocolul = toți pacienții care au finalizat cea de a doua perioadă de 6 luni de tratament profilactic și nu au prezentat nicio deviație de la protocol care să afecteze rezultatele studiului.				

Rata anuală de sângerare a fost stabilită prin împărțirea numărului de hemoragii la perioada de observare în ani.

Un total de 242 de episoade de sângerare la 66 de pacienți au fost tratate cu ADYNOVI: 155 de episoade de sângerare la 40 de pacienți din brațul cu valoare minimă de 1-3% și 87 de episoade de sângerare la 26 de pacienți din brațul cu valoare minimă de 8-12%. Majoritatea sângerărilor (86,0%, 208 din 242) au fost tratate cu 1 perfuzie sau cu 2 perfuzii; iar tratamentul pentru sângerare la rezolvarea episodului hemoragic a fost clasificat ca fiind excelent sau bun pentru 84,7% dintre sângerări (205 din 242).

Copii și adolescenți

Studiu la pacienți copii tratați anterior (PTA) cu vârsta < 12 ani

În total, 66 de PTA cu hemofilie A severă (32 de subiecți cu vârsta < 6 ani și 34 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani) au fost tratați în cadrul studiului efectuat la copii și adolescenți. Schema de tratament profilactic a constat în administrarea de doze de ADYNOVI de 40 până la 60 UI/kg, de două ori pe săptămână. Doza medie (DS) a fost de 54,3 (6,3) UI/kg, iar frecvența mediană de administrare a perfuziilor a fost de 1,87 pe săptămână. RAS totală mediană a fost de 2,0 (IIC: 3,9) la cei 65 de pacienți din populația conformă cu protocolul, iar RAS mediane pentru episoadele hemoragice spontane și la nivelul articulațiilor au fost ambele nule (IIC: 1,9). În cadrul brațului cu tratament profilactic, 24 din 65 subiecți (37%) nu au prezentat niciun episod hemoragic, 47 din 65 subiecți (72%) nu au prezentat niciun episod hemoragic la nivelul articulațiilor, și 43 din 65 subiecți (66%) nu au prezentat niciun episod hemoragic spontan.

Dintre cele 70 de episoade hemoragice observate pe parcursul studiului clinic efectuat la copii, 82,9% au fost controlate cu 1 perfuzie, iar 91,4% au fost controlate cu 1 sau 2 perfuzii. Controlul hemoragiei a fost evaluat ca fiind excelent (ameliorarea totală a durerii și dispariția semnelor obiective ale hemoragiei după o singură perfuzie) sau bun (ameliorarea semnificativă a durerii și/sau diminuarea semnelor de hemoragie după o singură perfuzie) pentru 63 din 70 (90,0%) de episoade hemoragice.

Studiu la pacienți copii netratați anterior (PNA) cu vârsta < 6 ani

ADYNOVI nu este indicat la copii cu vârsta sub 12 ani (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Siguranța și eficacitatea ADYNOVI au fost evaluate la un număr total de 120 de pacienți copii netratați anterior (PNA) cu hemofilie A severă, cărora li s-a administrat tratament. Schema de tratament profilactic a constat în administrarea de doze de ADYNOVI de 20 până la 50 UI/kg, cel puțin o dată pe săptămână sau, la nevoie, $\geq$ de două ori pe săptămână, cu o doză medie (DS) de 45,5 (7,83) UI/kg la fiecare perfuzie.

Estimarea punctuală a mediei (ÎI 95%) bazată pe modelul GLM binomial negativ (modelul liniar generalizat cu distribuție binomială, GLM) pentru RAS total a fost de 1,70 (1,20; 2,42); 0,96 (0,70; 1,31) și 2,32 (1,67; 3,22) în cazul tratamentului profilactic o dată pe săptămână, al tratamentului profilactic $\geq$ de două ori pe săptămână și, respectiv, al tratamentului la cerere.

Este important de reținut că RAS nu este comparabilă între concentrate de factori de coagulare diferite și între studii clinice diferite.

În total, au fost tratate 775 de episoade hemoragice pe durata studiului cu PNA copii; dintre acestea, 614 (79,2%) au fost controlate cu 1 perfuzie, iar 87 (11,2%) au fost controlate cu 2 perfuzii. Controlul hemoragiei a fost evaluat ca fiind excelent sau bun pentru 492 din 517 (95,1%) episoade hemoragice evaluate din punctul de vedere al eficacității tratamentului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (FC) ADYNOVI a fost evaluată într-un studiu încrucișat efectuat cu octocog alfa la 26 de subiecți (18 adulți și 8 adolescenți) și la 22 de subiecți (16 adulți și 6 adolescenți) după 6 luni

de tratament cu ADYNOVI. Activitatea plasmatică a factorului VIII a fost măsurată utilizând testul de coagulare într-o singură etapă și testul cromogenic.

ADYNOVI are un timp de înjumătățire plasmatică de 1,4 până la 1,5 ori mai mare decât factorul de coagulare VIII recombinant uman (octocog alfa) la pacienții adolescenți și adulți, conform rezultatelor testului de coagulare într-o singură etapă, respectiv ale testului cromogenic. Au fost observate, de asemenea, o creștere a ASC și o reducere a clearance-ului, comparativ cu molecula parentală, octocog alfa. Recuperarea incrementală a fost comparabilă în cazul ambelor substanțe active. Modificarea parametrilor FC a fost similară la pacienții adulți și adolescenți, precum și în cazul testelor de coagulare într-o singură etapă și pe substrat cromogenic.

Farmacocinetica la copii și adolescenți

Parametrii farmacocinetici calculați pornind de la datele obținute de la cei 39 de subiecți cu vârsta sub 18 ani (lotul de analiză cu intenție de tratament) sunt disponibili pentru 14 copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani), 17 copii cu vârste mai mari (între 6 ani și mai puțin de 12 ani) și 8 adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani). Timpul de înjumătățire plasmatică la copii și adolescenți a fost prelungit cu un factor de 1,3 până la 1,5, conform testului de coagulare într-o singură etapă și testului cromogenic. Clearance-ul mediu (pe baza greutatei corporale) al ADYNOVI a fost mai mare, iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost mai mic la copiii cu vârsta sub 12 ani, decât la adulți. Este posibil ca la copiii cu vârsta sub 12 ani să fie necesară o doză mai mare, vezi pct. 4.2.

Tabelul 6: Parametri farmacocinetici conform testului cromogenic (media aritmetică ± DS)

Parametri FC	ADYNOVI Adulți (18 ani și peste) N = 18 Doza: 45 ± 5 UI/kg	ADYNOVI Adolescenți (12 - < 18 ani) N = 8 Doza: 45 ± 5 UI/kg	ADYNOVI Copii (6 - < 12 ani) N = 17 Doza: 50 ± 10 UI/kg	ADYNOVI Copii (< 6 ani) N = 14 Doza: 50 ± 10 UI/kg
Protocol	FC individuală cu eșantionare completă ^a		FC populațională cu eșantionare prin sondaj ^b	
Timp de înjumătățire plasmatică terminal (oră)	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
TMR (oră)	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
Cl [ml/(kg·oră)] ^d	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Recuperare incrementală [(UI/dl)/(UI/kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	na ^c (2,19 ± 0,40)	na ^c (1,90 ± 0,27)
ASC _{0-Inf} (UI·oră/dl)	2 589 ± 848	1 900 ± 841	2 259 ± 514	2 190 ± 1 593
V _{se} (dl/kg)	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
C _{max} (UI/dl)	145 ± 29	117 ± 28	na ^c (130 ± 24)	na ^c (117 ± 16)

Prescurtări: C_{max} = activitate maximă observată, ASC = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, TMR = timp mediu de remanență, Cl = clearance, V_{se} = volumul de distribuție ajustat la greutatea corporală la starea de echilibru

^a FC individuală cu 12 probe post-perfuzie.

^b Model FC populațional cu 3 probe post-perfuzie, pe baza calendarului de recoltare randomizată.

^c NA, nu se aplică, deoarece recuperarea incrementală și C_{max} la copii au fost determinate prin FC individuală. În paranteze sunt rezultatele pentru recuperarea incrementală și C_{max} determinate prin FC individuală.

^d Valoarea clearance-ului de 12,18 ml/(kg·oră) pentru subiectul 122001 din grupul de vârstă de 12 și < 18 nu a fost inclusă în analiza clearance-ului.

Recuperarea incrementală a fost evaluată suplimentar la 99 PNA cu vârsta < 6 ani, aceasta menținându-se relativ stabilă pe durata tratamentului, cu valori medii (DS) de 1,670 (0,594) (UI/dl)/(UI/kg) (n = 99); 1,617 (0,640) (UI/dl)/(UI/kg) (n = 47); 1,805 (0,593) (UI/dl)/(UI/kg) (n = 87) și 1,873 (0,440) (UI/dl)/(UI/kg) (n = 89) la momentul initial, Vizita 3 (ZE 15 ± 1), Vizita 6 (ZE 40 ± 3) și, respectiv, la finalizarea/întreruperea studiului (ZE 100 până la 110).

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiul de toxicitate după doze repetate efectuat la maimuțele *Cynomolgus*, două animale au prezentat vacuolizare renală în grupul cu administrare de doze medii (350 UI/kg). Vacuolizările nu s-au remediat după 2 săptămâni. Relevanța la om a vacuolizării renale observată în studiul preclinic nu este cunoscută.

Datele nonclinice sunt limitate la expunerea la 1 lună și nu s-au efectuat studii cu ADNNOVI la animale tinere. Astfel, nu a fost posibil să se stabilească concluzii cu privire la riscurile potențiale de acumulare a PEG în diferite țesuturi / organe relevante pentru utilizarea cronică a ADYNOVI la populația pediatrică.

Nu au fost efectuate studii privind genotoxicitatea, carcinogenicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere cu ADYNOVI.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Manitol (E421)
Trehaloză dihidrat
Histidină
Glutation
Clorură de sodiu
Clorură de calciu dihidrat (E509)
Tris(hidroximetil)aminometan
Polisorbat 80 (E433)

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

2 ani.

Înainte de deschidere, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30 °C) timp de maximum 3 luni. Data expirării celor 3 luni de păstrare la temperatura camerei trebuie notată pe cutia medicamentului. Această dată de expirare nu trebuie să depășească niciodată data inițială menționată pe cutie. La finalul acestei perioade, medicamentul nu trebuie reintrodus în frigider, ci va fi ori utilizat, ori eliminat.

După reconstituire:

Stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite a fost demonstrată pentru o perioadă de 3 ore, la o temperatură care să nu depășească 30 °C. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția situației în care metoda de reconstituire a soluției exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie administrat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului. A nu se reintroduce la frigider.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

ADYNOVI cu dispozitiv BAXJECT II Hi-Flow: A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

ADYNOVI în sistemul BAXJECT III: A se ține blisterul sigilat în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I, închis cu un dop din cauciuc clorobutilic, care conține 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI sau 3 000 UI de pulbere.

Flacon din sticlă de tip I, închis cu un dop din cauciuc clorobutilic sau bromobutilic, care conține 5 ml de apă pentru preparate injectabile.

Medicamentul este disponibil într-una din următoarele configurații:

- ADYNOVI cu dispozitiv BAXJECT II Hi-Flow: fiecare ambalaj conține un flacon cu pulbere, un flacon cu solvent și un dispozitiv pentru reconstituire (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI în sistemul BAXJECT III: fiecare ambalaj conține un sistem pregătit pentru utilizare BAXJECT III într-un blister sigilat, cu flaconul cu pulbere și flaconul cu solvent preasamblate pentru reconstituire.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, medicamentul reconstituit trebuie inspectat vizual pentru a se observa orice particule sau modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă. Nu utilizați soluții turburi sau cu depuneri.

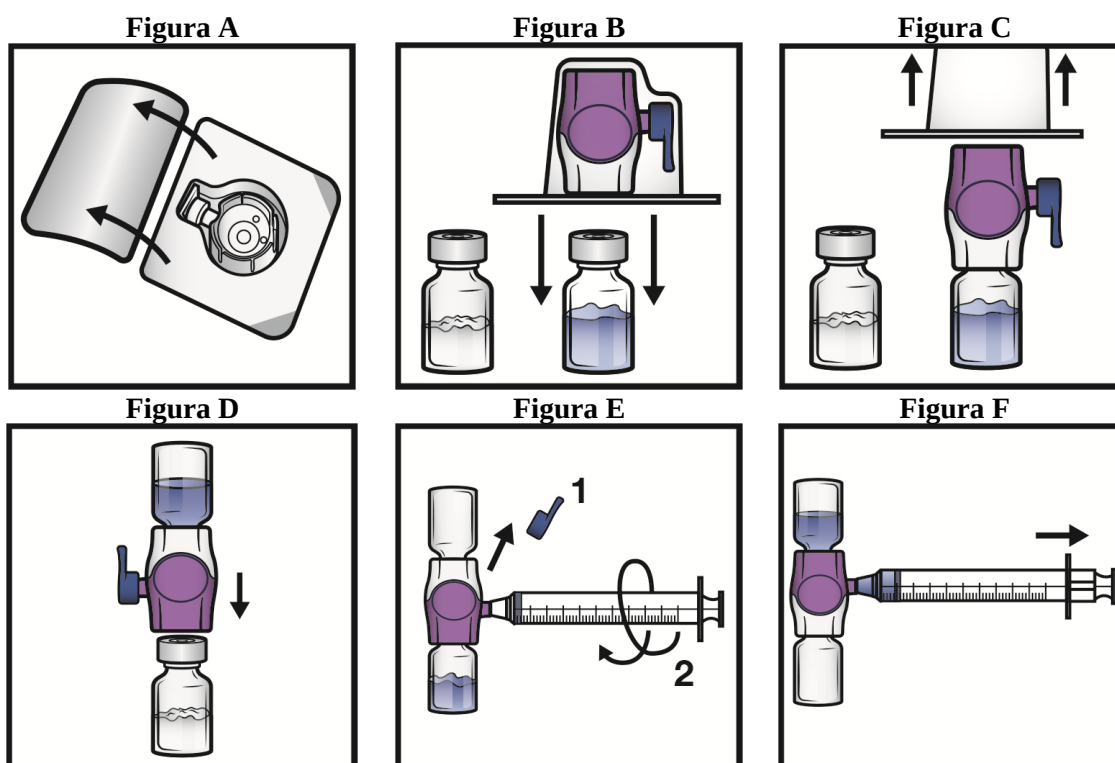
După reconstituire soluția are un pH cuprins între 6,7 și 7,3. Osmolalitatea este de ≥ 380 mOsmol/kg.

Prepararea și reconstituirea cu ajutorul dispozitivului BAXJECT II Hi-Flow

Pentru reconstituire, se utilizează doar flaconul cu solvent și dispozitivul de reconstituire furnizat în interiorul ambalajului.

1. Se utilizează tehnica antiseptică (asigurând curățenia și eliminarea microorganismelor contaminante) și o suprafață de lucru plană în procedura de reconstituire.
2. Se lasă flacoanele cu pulbere și solvent să ajungă la temperatura camerei, înainte de utilizare (între 15 °C și 25 °C).
3. Se îndepărtează capacele din plastic de pe flacoanele cu pulbere și solvent.
4. Se curăță dopurile din cauciuc cu un tampon cu alcool și se lasă să se usuce înainte de utilizare.
5. Se deschide ambalajul dispozitivului BAXJECT II Hi-Flow dezlipind capacul din hârtie, fără a atinge interiorul (Figura A). A nu se îndepărta dispozitivul din ambalaj.

6. Se întoarce ambalajul. Se apasă drept pentru a introduce integral vârful din plastic transparent prin dopul din cauciuc al flaconului cu solvent (Figura B).
7. Se prinde ambalajul BAXJECT II Hi-Flow de capătul acestuia și se extrage dispozitivul din ambalaj (Figura C). A nu se îndepărta capacul albastru de pe dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow. A nu se atinge vârful din plastic violet expus.
8. Se răstoarnă sistemul, astfel încât flaconul cu solvent să fie deasupra. Se introduce rapid și integral vârful din plastic violet în dopul flaconului cu pulbere, apăsând direct (Figura D). Vidul va absorbi solventul în flaconul cu pulbere.
9. Se rotește ușor, până când pulberea este complet dizolvată. A nu se păstra la frigider după reconstituire.



Administrarea

- Înainte de administrare, se inspectează vizual soluția reconstituită, pentru a observa orice particule sau modificări de culoare.
 - Aspectul soluției reconstituite este limpede și incolor.
 - A nu se utiliza dacă se observă particule sau o modificare de culoare.
- A se administra cât mai curând posibil, însă nu mai târziu de 3 ore de la reconstituire.

Etape de administrare

1. Se îndepărtează capacul albastru de pe dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow (Figura E). **A nu se introduce aer în seringă.** Se conectează seringă la dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow. Se recomandă utilizarea unei seringi luer-lock.
2. Se răstoarnă sistemul (astfel încât flaconul cu pulbere să fie deasupra). Se extrage soluția reconstituită în seringă, trăgând pistonul încet (Figura F).
3. Se deconectează seringă; se montează un ac corespunzător și se administrează intravenos. Dacă unui pacient trebuie să i se administreze mai mult de un flacon cu ADYNOVI, conținutul flacoanelor multiple se poate extrage în aceeași seringă.
Este nevoie de un dispozitiv separat BAXJECT II Hi-Flow pentru reconstituirea fiecărui flacon de ADYNOVI cu solvent.
4. A se administra într-un interval de maxim 5 minute (viteza maximă de perfuzare este de 10 ml pe minut).

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când este administrat ADYNOVI, numele pacientului și numărul seriei de fabricație să fie înregistrate. Flaconul cu pulbere este prevăzut cu etichete care se desfac.

Reconstituirea cu sistemul BAXJECT III

A nu se utiliza în cazul în care blisterul are sigiliul rupt sau deteriorat.

1. Dacă medicamentul este încă păstrat în frigider, se scoate blisterul sigilat (conține flacoanele cu pulbere și solvent preasamblate cu sistemul pentru reconstituire) din frigider și se lasă să ajungă la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C).
2. Se spală bine mâinile, utilizând săpun și apă caldă.
3. Se deschide blisterul dispozitivului ADYNOVI, dezlipind capacul din hârtie. Se scoate sistemul BAXJECT III din blister.
4. Se așează flaconul cu pulbere pe o suprafață plană, cu flaconul cu solvent situat deasupra (Figura 1). Flaconul cu solvent are o bandă albastră. Nu se scoate capacul albastru decât atunci când este indicată această manevră, într-un pas ulterior.
5. Se ține cu o mână flaconul cu pulbere din sistemul BAXJECT III, se apasă ferm cu cealaltă mână pe flaconul cu solvent, până când sistemul se îmbină complet și solventul curge în flaconul cu pulbere (Figura 2). A nu se înclina sistemul până când transferul nu este complet.
6. Se verifică dacă întreaga cantitate de solvent a fost transferată. Se rotește ușor, până la dizolvarea completă a pulberii (figura 3). Se asigură faptul că pulberea s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Medicamentul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule.

Figura 1

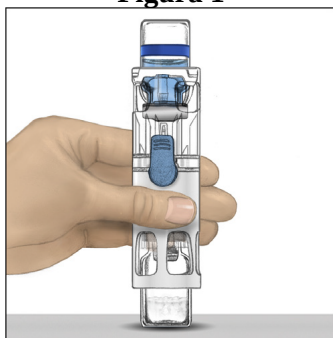


Figura 2

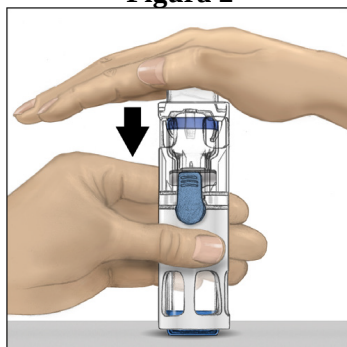


Figura 3

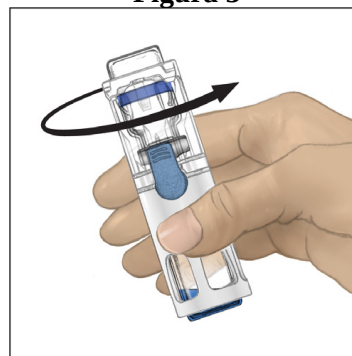


Figura 4

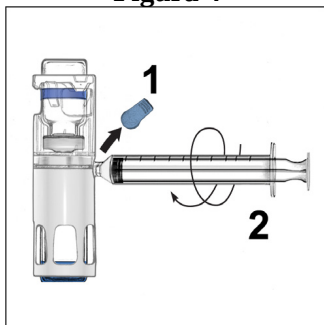
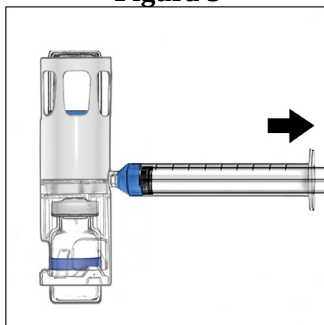


Figura 5



Administrarea

- Înainte de administrare, se inspectează vizual soluția reconstituită pentru a observa orice particule sau modificări de culoare.
 - o Aspectul soluției reconstituite este limpede și incolor.
 - o A nu se utiliza dacă se observă particule sau o modificare de culoare.
- A se administra cât mai curând posibil, însă nu mai târziu de 3 ore de la reconstituire.

Etape de administrare

1. Se îndepărtează capacul albastru al dispozitivului BAXJECT III (Figura 4). **A nu se introduce aer în seringă.** Se conectează seringă la dispozitivul BAXJECT III. Se recomandă utilizarea unei seringi luer-lock.
2. Se răstoarnă sistemul (astfel încât flaconul cu pulbere să fie deasupra). Se extrage soluția reconstituită în seringă, trăgând pistonul încet (Figura 5).
3. Se deconectează seringă; se montează un ac corespunzător și se administrează intravenos. Dacă unui pacient trebuie să i se administreze mai mult de un flacon cu ADYNOVI, conținutul flacoanelor multiple se poate extrage în aceeași seringă.
4. A se administra într-un interval de maxim 5 minute (viteza maximă de perfuzare este de 10 ml pe minut).

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când este administrat ADYNOVI, numele pacientului și numărul seriei de fabricație să fie înregistrate. Blisterul este prevăzut cu etichete care se desfac.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Austria
medinfoEMA@takeda.com

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 08 ianuarie 2018
Data ultimei reînnoiri: 09 noiembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADYNOVI 250 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ADYNOVI 500 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ADYNOVI 1 000 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

ADYNOVI 250 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal 250 UI factor de coagulare VIII uman (ADNr), ruriotocog alfa pegol corespunzător unei concentrații de 125 UI/ml după reconstituire cu 2 ml de solvent.

ADYNOVI 500 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal 500 UI factor de coagulare VIII uman (ADNr), ruriotocog alfa pegol corespunzător unei concentrații de 250 UI/ml după reconstituire cu 2 ml de solvent.

ADYNOVI 1 000 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal 1 000 UI factor de coagulare VIII uman (ADNr), ruriotocog alfa pegol corespunzător unei concentrații de 500 UI/ml după reconstituire cu 2 ml de solvent.

Potența (unități internaționale) este determinată pe baza testului cromogenic din Farmacopeea Europeană. Activitatea specifică a ADYNOVI este egală cu aproximativ 3 800-6 000 UI/mg proteină.

Ruriotocog alfa pegol [factor de coagulare VIII uman PEGilat (ADNr)] este o proteină care are 2332 de aminoacizi cu o greutate moleculară de aproximativ 280 kDa, conjugată cu un polietilenglicol (PEG) de 20 kDa. Este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant din celule ovariene de hamster chinezesc (CHO).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon cu pulbere conține sodiu 0,45 mmol (10 mg) și 0,5 mg de polisorbato 80 (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (pulbere pentru soluție injectabilă).

Pulbere: pulbere friabilă, de culoare albă până la aproape albă.

Solvent: soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie efectuat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea hemofiliei.

Monitorizarea tratamentului

Se recomandă determinarea corespunzătoare a valorilor de factor VIII pe durata tratamentului, cu rol orientativ în stabilirea dozei care trebuie administrată și a frecvenței de repetare a perfuziilor. Răspunsul individual la administrarea de factor VIII poate varia, pacienții putând atinge niveluri diferite de recuperare și timpi de înjumătățire plasmatică diferiți. Doza stabilită în funcție de greutatea corporală poate necesita ajustare la pacienții subponderali și supraponderali. Cu precădere în cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă monitorizarea cu precizie a tratamentului de substituție, prin intermediul testelor de coagulare (activitatea plasmatică a factorului VIII). Un studiu efectuat pe teren a relevat că nivelurile plasmatice ale factorului VIII pot fi monitorizate utilizând fie testul pe substrat cromogenic, fie testul de coagulare într-o singură etapă, care reprezintă o procedură de rutină în laboratoarele clinice.

Doze

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt legate de standardul actual al concentrației stabilit de OMS (Organizația Mondială a Sănătății) pentru medicamentele care conțin factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie ca procent (relativ la plasma umană normală), fie, de preferință, în unități internaționale (relativ la un standard internațional pentru factorul VIII în plasmă).

O unitate internațională (UI) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

Tratamentul la nevoie

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe observația empirică că 1 UI de factor VIII pe kg greutate corporală crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl. Doza necesară este determinată pe baza următoarei formule:

Unități internaționale (UI) necesare = greutate corporală (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5

Cantitatea administrată și frecvența de administrare trebuie ajustate întotdeauna în scopul maximizării eficacității clinice, pentru fiecare pacient în parte.

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat de activitate în plasmă (în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare.

Datele din Tabelul 1 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în episoadele de sângerare și în intervențiile chirurgicale.

Tabelul 1: Ghid cu privire la schema terapeutică în cazul episoadelor hemoragice și intervențiilor chirurgicale

Gradul hemoragiei/tipul de procedură chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Hemoragie Hemartroză incipientă, sângerare musculară sau sângerare la nivelul cavității bucale.	20 – 40	Se repetă injecțiile la interval de 12-24 de ore, cel puțin 1 zi, până la oprirea episodului de sângerare, după cum o indică evoluția durerii, sau până la vindecare.
Hemartroză mai extinsă, sângerare musculară sau hematom.	30 – 60	Se repetă injecțiile la interval de 12 până la 24 de ore, timp de 3-4 zile sau mai mult, până la dispariția durerii și a manifestărilor acute de dizabilitate.
Hemoragii care pun viața în pericol.	60 – 100	Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore până la îndepărtarea pericolului.
Intervenție chirurgicală <i>Minoră</i> Inclusiv extracții dentare.	30 – 60	La interval de 24 de ore cel puțin o zi, până la vindecare.
<i>Majoră</i>	80 – 100 (pre și postoperator)	Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până când se obține vindecarea adecvată a plăgii, apoi se continuă tratamentul încă alte cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Profilaxia

În cazul profilaxiei pe termen lung, doza recomandată este de 40 până la 50 UI de ADYNOVI per kg greutate corporală, de două ori pe săptămână, la interval de 3 până la 4 zile. Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile factorului VIII obținute și de tendința de sângerare individuală (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Copii și adolescenți

Tratamentul la nevoie privind dozele pentru copii și adolescenți (12 până la 18 ani) este același ca la pacienții adulți. Tratamentul profilactic la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani este similar cu cel la pacienții adulți. Datele disponibile în prezent la pacienții cu vârsta sub 12 ani sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2. Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile factorului VIII obținute și de tendința de sângerare individuală (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

ADYNOVI este pentru administrare intravenoasă.

Viteza de administrare trebuie stabilită în funcție de confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la molecula parentală octocog alfa sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate

La administrarea ADYNOVI au fost raportate reacții de hipersensibilitate de tip alergic, inclusiv anafilaxie. Medicamentul conține urme de proteine de șoarece și hamster. În cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului. Pacienții trebuie informați referitor la simptomele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate, care includ erupție cutanată, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În caz de șoc, trebuie instituit tratamentul medical standard pentru șoc.

Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanti (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurați în unități Bethesda (BU)/ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 50 de zile de expunere (ZE), dar continuă pe tot parcursul vieții, deși riscul este mai puțin frecvent.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, unde titrul scăzut prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient în comparație cu inhibitorii cu titrul ridicat.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

Evenimente cardiovasculare

La pacienții cu factori de risc cardiovasculari existenți, terapia de substituție cu factor VIII poate spori riscul cardiovascular.

Complicații legate de administrarea tratamentului prin cateter

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie ținut cont de riscurile de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, bacteriemie și tromboză la nivelul locului cateterului.

Atenționări legate de excipient

Sodiu

Acest medicament conține 10 mg sodiu per flacon, echivalent cu 0,5% din doza zilnică maximă recomandată de OMS, de 2 g sodiu pentru un adult. În funcție de greutatea corporală și dozare, pacientul poate primi mai mult de un flacon. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții care urmează o dietă cu conținut redus de sodiu.

Polisorbat 80

Acest medicament conține 0,5 mg de polisorbat 80 per fiecare flacon echivalent cu 0,25 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice.

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când se administrează ADYNOVI unui pacient, să se înregistreze numele și numărul de lot al medicamentului pentru a menține o legătură între pacient și lotul de medicament.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile enumerate sunt valabile atât în cazul adulților, cât și în cazul copiilor și adolescenților.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost raportate interacțiuni ale medicamentelor ce conțin factor de coagulare VIII uman (ADNr) cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu s-au efectuat studii cu factorul VIII cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale. Deoarece hemofilia A apare rareori la femei, nu există experiență legată de utilizarea factorului VIII în timpul sarcinii și alăptării. Ca urmare, factorul VIII nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării decât dacă este absolut necesar.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ADYNOVI nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Rar, au fost observate cazuri de hipersensibilitate sau reacții alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și usturime la nivelul locului injecției, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, erupție cutanată, hipotensiune arterială, letargie, greață, stare de neliniște, tahicardie, senzație de constricție toracică, furnicături, vărsături, respirație șuierătoare), în unele cazuri ele putând evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu ADYNOVI. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie. (vezi pct. 5.1)

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Siguranța ADYNOVI a fost evaluată la 478 de pacienți unici cu hemofilie A severă (factorul VIII mai mic de 1% față de normal), dintre care 360 erau pacienți tratați anterior (PTA), iar 118 erau pacienți netratați anterior (PNA), cărora li s-a administrat cel puțin o doză de ADYNOVI în cadrul a 7 studii clinice prospective multicentrice deschise finalizate.

Tabelul prezentat mai jos este conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (Aparate, sisteme și organe și termen preferat).

Frecvența reacțiilor adverse este definită pe baza următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Reacții adverse raportate pentru ADYNOVI

Clasificarea standard pe aparate, sisteme și organe, MedDRA	Reacții adverse	Frecvența de apariție
Tulburări hematologice și limfatice	Inhibare a factorului VIII	Mai puțin frecvente (PTA) ¹ Foarte frecvente (PNA) ¹
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente
	Reacție anafilactică ²	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Amețeală	Frecvente
Tulburări oculare	Hiperemie oculară	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hiperemie facială tranzitorie	Mai puțin frecvente
Tulburări gastrointestinale	Diaree	Frecvente
	Vărsături	Frecvente
	Greață	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Foarte frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente
	Erupție cutanată pruriginoasă	Mai puțin frecvente
	Urticarie	Frecvente
	Erupție cutanată la pleoape	Mai puțin frecvente
Investigații	Eozinofilie	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacție asociată cu perfuzia	Mai puțin frecvente

¹ Frecvența se bazează pe studii efectuate cu toate medicamentele care conțin factorul VIII, care au inclus pacienți cu hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior
Frecvențele prezentate au fost calculate utilizând toate evenimentele adverse, asociate și neasociate.
² Reacție adversă identificată în cadrul monitorizării post-autorizare.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipersensibilitate

Au fost observate două reacții de hipersensibilitate. O reacție a constat într-o erupție cutanată tranzitorie de intensitate redusă, manifestată la un pacient cu vârsta de 2 ani, care avea deja în

antecedente o erupție cutanată tranzitorie asociată cu tratamentul cu ADYNOVI. Al doilea eveniment a fost o reacție tranzitorie moderată, non-gravă, constând în eritem, tahicardie și tuse apărute la un pacient cu vârsta de 9,6 luni.

Imunogenitate

Niciunul dintre subiecții tratați anterior (PTA) care au participat la unul sau mai multe dintre cele 6 studii clinice finalizate nu a dezvoltat anticorpi neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII $\geq 0,6$ UB/ml (pe baza variației Nijmegen a testului Bethesda). Un pacient a dezvoltat tranzitoriu un inhibitor al factorului VIII, cu valoare la limita inferioară de pozitivitate (0,6 UB) în timpul profilaxiei personalizate care a vizat un nivel țintă al factorului VIII de 8-12%.

Copii și adolescenți

ADYNOVI este contraindicat la copii sub 12 ani (vezi pct. 4.2 pentru informații despre utilizarea la copii și adolescenți).

Se estimează că frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt similare celor observate la adulți. Siguranța ADYNOVI a fost evaluată la 38 de subiecți cu vârsta <6 ani, respectiv la 34 de PTA cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani, acumulând în total 2880 ZE, respectiv 2975 ZE. Vârsta medie (DS) a fost de 3,3 (1,55) și, respectiv, 8,1 (1,92) ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat simptome de supradozaj pentru factorul de coagulare VIII recombinant.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, factor de coagulare sanguină VIII, codul ATC: B02BD02.

Complexul factor VIII/factor von Willebrand (vWF) constă în două molecule (factor VIII și factor von Willebrand) cu funcții fiziologice diferite. În urma administrării prin perfuzie la un pacient cu hemofilie, factorul VIII se leagă de factorul von Willebrand din sângele pacientului. Factorul VIII activat acționează ca un cofactor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X în factor X activat. Factorul X activat convertește protrombina în trombină. Trombina transformă apoi fibrinogenul în fibrină și se poate forma un cheag. Hemofilia A este o tulburare ereditară a coagulării sanguine, asociată în funcție de sex, determinată de valori scăzute ale factorului VIII:C și care duce la sângerări profuze la nivelul articulațiilor, mușchilor și organelor interne, fie în mod spontan, fie ca urmare a unui traumatism produs accidental sau prin intervenție chirurgicală. În urma terapiei de substituție, valorile plasmatice ale factorului VIII cresc, ducând la o corectare temporară a deficitului de factor VIII, precum și a tendinței de apariție a episoadelor de sângerare.

Rurioctocog alfa pegol, este un factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat cu timp de înjumătățire plasmatică prelungit. Rurioctocog alfa pegol este un conjugat covalent al octocog alfa, care constă în 2332 aminoacizi cu reactiv polietilen glicol (PEG) (GM 20 kDa). Activitatea terapeutică a rurioctocog alfa pegol este derivată din octocog alfa, care este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant din celule ovariene de hamster chinezesc. Octocog alfa este apoi conjugat covalent cu

reactivul PEG. Frațiunea PEG este conjugată cu molecula de octocog alfa pentru a crește timpul de înjumătățire plasmatică.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica ADYNOVI au fost evaluate într-un studiu clinic pivot prospectiv, multicentric, deschis care a comparat eficacitatea unei scheme de tratament profilactic cu administrare de două ori pe săptămână, cu cea a tratamentului la cerere, determinând în același timp eficacitatea hemostatică în tratamentul episoadelor hemoragice. S-a administrat cel puțin o perfuzie cu ADYNOVI unui număr total de 137 de PTA de sex masculin (cu vârsta cuprinsă între 12 și 65 de ani) cu hemofilie A severă. Douăzeci și cinci dintre cei 137 de subiecți au fost adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și sub 18 ani).

Tratamentul profilactic la adulți și adolescenți

În cadrul studiului pivot, subiecților li s-a administrat fie tratament profilactic (n = 120) cu ADYNOVI într-o schemă terapeutică cu doza de 40-50 UI pe kg de două ori pe săptămână, fie tratament la cerere (n = 17) cu ADYNOVI într-o schemă terapeutică cu doza de 10-60 UI pe kg, utilizată timp de 6 luni. Intervalul median de administrare a dozelor a fost de 3,6 zile, iar doza medie (DS) a fost de 48,7 (4,4) UI/kg. În cazul a 118 (98%) din cei 120 de subiecți tratați profilactic, s-a menținut schema de tratament recomandată inițial, iar în cazul a 2 subiecți, doza a fost crescută la 60 UI/kg în timpul profilaxiei, din cauza unor hemoragii la nivelul articulațiilor țintă.

În cadrul lotului de subiecți tratați conform protocolului la care s-au respectat cerințele specifice de scheme terapeutice prevăzute în protocol, 101 subiecți din brațul de tratament profilactic au urmat o schemă terapeutică cu administrare de două ori pe săptămână și 17 subiecți din brațul de tratament la cerere au fost tratați episodic. Rata mediană anuală de sângerare (RAS mediană) în brațul cu tratament la cerere a fost de 41,5, comparativ cu 1,9 în cazul brațului cu tratament profilactic, cu administrare de două ori pe săptămână. RAS mediană la nivelul articulațiilor (C1; C3) în brațul cu tratament la cerere a fost de 38,1 (24,5; 44,6), comparativ cu 0,0 (0,0; 2,0) în brațul cu tratament profilactic, iar RAS mediană spontană a fost de 21,6 (11,2; 33,2) în brațul cu tratament la cerere, comparativ cu 0,0 (0,0; 2,2) în brațul cu tratament profilactic. Rezultatele pentru setul complet de analiză au fost similare cu cele obținute la lotul de pacienți tratați conform protocolului. Este important de reținut că RAS nu este comparabilă între concentrate de factori de coagulare diferite și între studii clinice diferite.

În cadrul brațului cu tratament profilactic, 40 din 101 subiecți (40%) nu au prezentat niciun episod hemoragic, 58 din 101 subiecți (57%) nu au prezentat niciun episod hemoragic la nivelul articulațiilor și 58 din 101 subiecți (57%) nu au prezentat niciun episod hemoragic spontan. În cadrul brațului cu tratament la cerere, toți subiecții au prezentat un episod hemoragic, inclusiv un episod hemoragic la nivelul articulațiilor sau spontan.

Tratamentul episoadelor hemoragice la adulți și adolescenți

În cadrul studiului pivot, un număr total de 518 episoade hemoragice au fost tratate cu ADYNOVI în populația conformă cu protocolul. Dintre acestea, 361 de episoade hemoragice (n = 17 subiecți) s-au înregistrat în brațul cu tratament la cerere și 157 (n = 61 de subiecți) s-au înregistrat în brațul cu tratament profilactic. Doza mediană per perfuzie pentru tratarea tuturor episoadelor hemoragice înregistrate în populația conformă cu protocolul a fost de 32,0 (interval intercuartilic (IIC): 21,5) UI per kg. Per total, 95,9% dintre episoadele hemoragice au fost controlate cu 1 până la 2 perfuzii, iar 85,5% au fost controlate cu o singură perfuzie. În cazul a 96,1% din totalul de 518 de episoade hemoragice, răspunsul la tratamentul cu ADYNOVI a fost excelent (ameliorarea completă a durerii și dispariția semnelor obiective ale hemoragiei după o singură perfuzie) sau bun (ameliorarea semnificativă a durerii și/sau ameliorarea semnelor de hemoragie după o singură perfuzie).

Tratamentul perioperator (profilaxie chirurgicală) la adulți și adolescenți

În cadrul studiului chirurgical, au fost efectuate și evaluate, în total, 21 proceduri chirurgicale majore și 5 intervenții chirurgicale minore suplimentare la 21 subiecți unici. În cazul intervențiilor chirurgicale majore, doza de încărcare preoperatorie a fost cuprinsă între 36 UI/kg și 109 UI/kg (valoare mediană: 63 UI/kg), iar doza postoperatorie totală a fost cuprinsă între 186 UI/kg și 1320 UI/kg (valoare mediană: 490 UI/kg). Doza totală mediană pentru intervențiile chirurgicale majore a fost de 553 UI/kg (interval: 248-1394 UI/kg), iar doza totală mediană pentru intervențiile chirurgicale minore a fost de 106 UI/kg (interval: 76–132 UI/kg).

Eficacitatea hemostatică perioperatorie a fost evaluată ca fiind excelentă (pierderea de sânge a fost mai mică sau egală cu cea preconizată pentru același tip de procedură efectuată la pacienți fără hemofilie, iar necesarul de componente de sânge pentru transfuzii a fost mai mic sau similar cu cel preconizat la pacienții fără hemofilie) în cazul tuturor celor 26 (21 majore, 5 minore) proceduri. Pierderea de sânge intraoperatorie mediană (IIC) observată (n = 14) a fost de 10,0 (20,0) ml, în comparație cu pierderea de sânge medie preconizată (n = 14) de 150,0 (140,0) ml în cazul intervențiilor chirurgicale ortopedice majore.

Tratamentul profilactic pe termen lung la pacienți adulți, adolescenți și copii

În studiul privind siguranța și eficacitatea pe termen lung, profilaxia și tratamentul episoadelor hemoragice cu ADYNOVI au fost evaluate la 216 pacienți copii, adolescenți și adulți cu hemofilie A severă, tratați anterior, care fie au participat anterior la alte studii cu privire la ADYNOVI, fie nu au fost expuși la ADYNOVI. Pentru populația tratată, pacienților li s-a administrat o schemă de tratament cu doză fixă de două ori pe săptămână, de 40 până la 50 UI/kg dacă au avut vârsta ≥ 12 ani sau de 40 până la 60 UI/kg dacă au avut vârsta < 12 ani. Doza a fost ajustată până la 80 UI/kg de două ori pe săptămână dacă a fost necesar pentru a menține nivelurile minime ale factorului VIII $> 1\%$. Pacienților care au optat pentru o schemă profilactică personalizată (adaptată farmacocinetic) li s-au administrat doze de până la 80 UI/kg per perfuzie, cel puțin de două ori pe săptămână, care a vizat valori minime ale factorului VIII $\geq 3\%$. Rata anuală de sângerare în funcție de schema profilactică, locul și etiologia sângerării sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Rata anuală de sângerare (RAS) în funcție de schema profilactică (populația cu intenție de tratament)

Etiologia locului de sângerare	De două ori pe săptămână (N = 186)	O dată la fiecare 5 zile (N = 56)	O dată la fiecare 7 zile (N = 15)	Adaptată FC ^a (N = 25)
	Medie (Estimare punctuală – 95% interval de încredere)			
General	2,2 (1,85; 2,69)	2,1 (1,54; 2,86)	2,7 (1,44; 5,20)	2,6 (1,70; 4,08)
Articulații	1,2 (0,96; 1,58)	1,1 (0,81; 1,55)	2,0 (0,90; 4,62)	1,4 (0,91; 2,17)
Spontan	1,2 (0,92; 1,56)	1,3 (0,87; 2,01)	1,8 (0,78; 4,06)	1,0 (0,54; 1,71)
Estimări punctuale și intervale de încredere de 95% obținute dintr-un model liniar generalizat corespondent unei distribuții binomiale negative cu funcție de legătură logaritmică. Pacienții cărora li s-au administrat doze în cadrul mai multor scheme sunt incluși în rezumatele mai multor scheme. Include toți pacienții din studiu (adulți, copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani. Pentru schema de dozare de două ori pe săptămână și ajustată profilului farmacocinetic, nu au fost incluși copiii cu vârsta < 12 ani în schemele de dozare o dată la fiecare 5 & 7 zile. ITT = intenție de tratament, N = numărul de subiecți incluși în analiză ^a Țintește valori minime de activitate a factorului VIII $\geq 3\%$ din valoarea normală.				

Este important de reținut că RAS nu este comparabilă între concentrate de factori de coagulare diferite și între studii clinice diferite.

Eficacitatea hemostatică pe termen lung a fost evaluată în 910 episoade hemoragice tratate cu ADYNOVI și a fost clasificată ca fiind excelentă sau bună în 88,5% din episoadele hemoragice. În toate categoriile de vârstă și atât pentru schema cu doză fixă, cât și pentru schema cu doză adaptată FC, > 85% dintre tratamentele pentru hemoragie au fost clasificate ca fiind excelente sau bune. Majoritatea episoadelor hemoragice au fost tratate cu o perfuzie (74,0%) sau cu două perfuzii (15,4%).

Studiul clinic PROPEL privind profilaxia personalizată la adulți și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ADYNOVI au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric, deschis, randomizat, prospectiv, la 121 de adolescenți (115 randomizați) (cu vârsta de la 12 până la 18 ani) și adulți cu hemofilie A severă, tratați anterior, pentru o perioadă de tratament de 12 luni. Studiul a comparat 2 scheme de dozare profilactică cu ADYNOVI, adaptate la FC, care au vizat valori țintă minime ale factorului VIII de 1-3% în schema de dozare de două ori pe săptămână (N = 57) sau de 8-12% în schema de dozare o dată la două zile (N = 58), prin evaluarea procentului în care pacienții ating o rată anuală totală de sângerare egală cu 0 în a doua perioadă de studiu de 6 luni.

Dozele profilactice medii administrate în brațele cu nivel țintă minim de 1-3%, respectiv de 8-12% au fost de 3866,1 UI/kg pe an [media (DS) de perfuzii/săptămână = 2,3 (0,58)], respectiv de 7532,8 UI/kg pe an [media (DS) de perfuzii/săptămână = 3,6 (1,18)]. După ajustarea dozei în timpul primei perioade de 6 luni de profilaxie, valorile minime medii în a doua perioadă de 6 luni (pe baza testului de coagulare într-o etapă și calculate la sfârșitul intervalului de perfuzare planificat) s-au încadrat în intervalul de la 2,10 UI/dl până la 3,00 UI/dl în brațul cu valoare minimă de 1-3% și în intervalul de la 10,70 UI/dl până la 11,70 UI/dl în brațul cu valoare minimă de 8-12%, demonstrând că dozarea în cele 2 scheme profilactice a fost, în general, adecvată pentru a obține și a menține nivelurile minime de factor VIII dorite.

Obiectivul principal al studiului, proporția subiecților care au avut RAS totală egală cu 0 în a doua perioadă de 6 luni, nu a fost atins în populația de pacienți cu intenție de tratament ($p = 0,0545$), dar a fost atins în populația conformă cu protocolul ($p = 0,0154$). Proporțiile de pacienți randomizați cu rate anuale totale de sângerare (RAS totală), rate anuale de sângerare spontană (RAS spontană) și rate anuale de sângerare spontană la nivelul articulațiilor (RASA spontană) egale cu 0 în timpul celei de a doua perioade de studiu de 6 luni la populația conformă cu protocolul sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Rata anuală de sângerare (RAS) egală cu 0 în a doua perioadă de studiu de 6 luni

	Proporția de pacienți fără sângerare în 6 luni (Estimare punctuală – 95% interval de încredere)	
	Populația cu intenție de tratament	
	Nivel minim de 1-3% (N = 57)	Nivel minim de 8-12% (N = 58)
RAS totală egală cu 0	0,421 (0,292; 0,549)	0,621 (0,491; 0,750)
RAS spontană egală cu 0	0,596 (0,469; 0,724)	0,760 (0,645; 0,875)
RASA spontană egală cu 0	0,649 (0,525; 0,773)	0,850 (0,753; 0,947)
RAS = rata anuală de sângerare, RASA = rata anuală de sângerare la nivelul articulațiilor Rata anuală de sângerare a fost stabilită prin împărțirea numărului de hemoragii la perioada de observare în ani.		
	Proporția de pacienți fără sângerare în 6 luni (Estimare punctuală – 95% interval de încredere)	
	Populația conformă cu protocolul	
	Nivel minim de 1-3% (N = 52)	Nivel minim de 8-12% (N = 43)
RAS totală egală cu 0	0,404 (0,270; 0,549)	0,674 (0,515; 0,809)
RAS spontană egală cu 0	0,596 (0,451; 0,730)	0,814 (0,666; 0,916)
RASA spontană egală cu 0	0,654 (0,509; 0,780)	0,907 (0,779; 0,974)

	Proportia de pacienti fara sangerare in 6 luni (Estimare punctuala – 95% interval de incredere)	
	Populatia cu intentie de tratament	
	Nivel minim de 1-3% (N = 57)	Nivel minim de 8-12% (N = 58)
RAS = rata anuală de sangerare, RASA = rata anuală de sangerare la nivelul articulatiilor Populatia conforma cu protocolul = toti pacientii care au finalizat cea de a doua perioada de 6 luni de tratament profilactic si nu au prezentat nicio deviatie de la protocol care sa afecteze rezultatele studiului. Rata anuală de sangerare a fost stabilită prin împărțirea numărului de hemoragii la perioada de observare în ani.		

Este important de reținut că RAS nu este comparabilă între concentrate de factori de coagulare diferite și între studii clinice diferite.

Ratele anuale totale de sangerare (RAS totală), ratele anuale de sangerare spontană (RAS spontană) și ratele anuale de sangerare spontană la nivelul articulatiilor (RASA spontană) pe parcursul celei de a doua perioade de studiu de 6 luni sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Rata anuală de sangerare (RAS) în a doua perioadă de studiu de 6 luni

	(Populatia cu intentie de tratament)			
	Nivel minim de 1-3% (N = 57)		Nivel minim de 8-12% (N = 53)	
	Mediană	Medie (SD)	Mediană	Medie (SD)
RAS totală	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
RAS spontană	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
RASA spontană	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
RAS = rata anuală de sangerare, RASA = rata anuală de sangerare la nivelul articulatiilor Rata anuală de sangerare a fost stabilită prin împărțirea numărului de hemoragii la perioada de observare în ani.				
	Populatia conforma cu protocolul			
	Nivel minim de 1-3% (N = 52)		Nivel minim de 8-12% (N = 43)	
	Mediană	Medie (SD)	Mediană	Medie (SD)
RAS totală	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
RAS spontană	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
RASA spontană	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
RAS = rata anuală de sangerare, RASA = rata anuală de sangerare la nivelul articulatiilor Populatia conforma cu protocolul = toti pacientii care au finalizat cea de a doua perioada de 6 luni de tratament profilactic si nu au prezentat nicio deviatie de la protocol care sa afecteze rezultatele studiului. Rata anuală de sangerare a fost stabilită prin împărțirea numărului de hemoragii la perioada de observare în ani.				

Un total de 242 de episoade de sangerare la 66 de pacienti au fost tratate cu ADYNOVI: 155 de episoade de sangerare la 40 de subiecti din brațul cu valoare minimă de 1-3% și 87 de episoade de sangerare la 26 de pacienti din brațul cu valoare minimă de 8-12%. Majoritatea sangerărilor (86,0%, 208 din 242) au fost tratate cu 1 perfuzie sau cu 2 perfuzii; iar tratamentul pentru sangerare la rezolvarea episodului hemoragic a fost clasificat ca fiind excelent sau bun pentru 84,7% dintre sangerări (205 din 242).

Copii și adolescenți

Studiu la pacienti copii și adolescenți tratați anterior (PTA) cu vârsta < 12 ani

În total, 66 de PTA cu hemofilie A severă (32 de subiecti cu vârsta < 6 ani și 34 de subiecti cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani) au fost tratați în cadrul studiului efectuat la copii și adolescenți. Schema de tratament profilactic a constat în administrarea de doze de ADYNOVI de 40 până la 60 UI/kg, de două ori pe săptămână. Doza medie (DS) a fost de 54,3 (6,3) UI/kg, iar frecvența mediană de administrare a

perfuziilor a fost de 1,87 pe săptămână. RAS totală mediană a fost de 2,0 (IIC: 3,9) la cei 65 de pacienți din populația conformă cu protocolul, iar RAS mediane pentru episoadele hemoragice spontane și la nivelul articulațiilor au fost ambele nule (IIC: 1,9). În cadrul brațului cu tratament profilactic, 24 din 65 subiecți (37%) nu au prezentat niciun episod hemoragic, 47 din 65 subiecți (72%) nu au prezentat niciun episod hemoragic la nivelul articulațiilor și 43 din 65 subiecți (66%) nu au prezentat niciun episod hemoragic spontan.

Dintre cele 70 de episoade hemoragice observate pe parcursul studiului clinic efectuat la copii, 82,9% au fost controlate cu 1 perfuzie, iar 91,4% au fost controlate cu 1 sau 2 perfuzii. Controlul hemoragiei a fost evaluat ca fiind excelent (calmarea totală a durerii și dispariția semnelor obiective ale hemoragiei după o singură perfuzie) sau bun (calmarea semnificativă a durerii și/sau ameliorarea semnelor de hemoragie după o singură perfuzie) pentru 63 din 70 (90,0%) de episoade hemoragice.

Studiu la pacienți copii netratați anterior (PNA) cu vârsta < 6 ani

ADYNOVI nu este indicat la copii cu vârsta sub 12 ani (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Profilul de siguranță și eficacitate al ADYNOVI a fost evaluat la un număr total de 120 de pacienți copii netratați anterior (PNA) cu hemofilie A severă, cărora li s-a administrat tratament. Schema de tratament profilactic a constatat în administrarea de doze de ADYNOVI de 20 până la 50 UI/kg, cel puțin o dată pe săptămână sau, la nevoie, $\geq$ de două ori pe săptămână, cu o doză medie (DS) de 45,5 (7,83) UI/kg la fiecare perfuzie.

Estimarea punctuală a mediei (ÎI 95%) bazată pe modelul GLM binomial negativ pentru RAS total a fost de 1,70 (1,20; 2,42); 0,96 (0,70; 1,31) și 2,32 (1,67; 3,22) în cazul tratamentului profilactic o dată pe săptămână, al tratamentului profilactic $\geq$ de două ori pe săptămână și, respectiv, al tratamentului la cerere.

Este important de reținut că RAS nu este comparabilă între concentrate de factori de coagulare diferite și între studii clinice diferite.

În total, au fost tratate 775 de episoade hemoragice pe durata studiului cu PNA copii; dintre acestea, 614 (79,2%) au fost controlate cu 1 perfuzie, iar 87 (11,2%) au fost controlate cu 2 perfuzii. Controlul hemoragiei a fost evaluat ca fiind excelent sau bun pentru 492 din 517 (95,1%) episoade hemoragice evaluate din punctul de vedere al eficacității tratamentului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (FC) ADYNOVI a fost evaluată într-un studiu încrucișat efectuat cu octocog alfa la 26 de subiecți (18 adulți și 8 adolescenți) și la 22 de subiecți (16 adulți și 6 adolescenți) după 6 luni de tratament cu ADYNOVI. Activitatea plasmatică a factorului VIII a fost măsurată utilizând testul de coagulare într-o singură etapă și testul cromogenic.

ADYNOVI are un timp de înjumătățire plasmatică de 1,4 până la 1,5 ori mai mare decât factorul de coagulare VIII recombinant uman (octocog alfa) la pacienții adolescenți și adulți, conform rezultatelor testului de coagulare într-o singură etapă, respectiv ale testului cromogenic. Au fost observate, de asemenea, o creștere a ASC și o reducere a clearance-ului, comparativ cu molecula parentală, octocog alfa. Recuperarea incrementală a fost comparabilă în cazul ambelor substanțe active. Modificarea parametrilor FC a fost similară la pacienții adulți și adolescenți, precum și în cazul testelor de coagulare într-o singură etapă și pe substrat cromogenic.

Farmacocinetica la copii și adolescenți

Parametrii farmacocinetici calculați pornind de la datele obținute de la cei 39 de subiecți cu vârsta sub 18 ani (lotul de analiză cu intenție de tratament) sunt disponibili pentru 14 copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și mai puțin de 6 ani), 17 copii cu vârste mai mari (între 6 ani și mai puțin de 12 ani) și 8 adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani). Timpul de înjumătățire plasmatică la copii și

adolescenței a fost prelungit cu un factor de 1,3 până la 1,5 conform testului de coagulare într-o singură etapă și testului cromogenic. Clearance-ul mediu (pe baza greutateii corporale) al ADYNOVI a fost mai mare, iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost mai mic la copiii cu vârsta sub 12 ani decât la adulți.

Este posibil ca la copiii cu vârsta sub 12 ani să fie necesară o doză mai mare, vezi pct. 4.2.

Tabelul 6: Parametri farmacocinetici conform testului cromogenic (media aritmetică ± DS)

Parametri FC	ADYNOVI Adulți (18 ani și peste) N = 18 Doza: 45 ± 5 UI/kg	ADYNOVI Adolescenți (12 - < 18 ani) N = 8 Doza: 45 ± 5 UI/kg	ADYNOVI Copii (6 - < 12 ani) N = 17 Doza: 50 ± 10 UI/kg	ADYNOVI Copii (<6 ani) N = 14 Doza: 50 ± 10 UI/kg
Protocol	FC individuală cu eșantionare completă ^a		FC populațională cu eșantionare prin sondaj ^b	
Timp de înjumătățire plasmatică terminal (oră)	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
TMR (oră)	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
Cl [ml/(kg·oră)] ^d	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Recuperare incrementală [(UI/dl)/(UI/kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	na ^c (2,19 ± 0,40)	na ^c (1,90 ± 0,27)
ASC _{0-Inf} (UI·oră/dl)	2 589 ± 848	1 900 ± 841	2 259 ± 514	2 190 ± 1 593
V _{se} (dl/kg)	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
C _{max} (UI/dl)	145 ± 29	117 ± 28	na ^c (130 ± 24)	na ^c (117 ± 16)

Prescurtări: C_{max} = activitate maximă observată, ASC = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, TMR = timp mediu de remanență, Cl = clearance, V_{se} = volumul de distribuție ajustat la greutatea corporală la starea de echilibru

^a FC individuală cu 12 probe post-perfuzie.

^b Model FC populațional cu 3 probe post-perfuzie, pe baza calendarului de recoltare randomizată.

^c NA, nu se aplică, deoarece recuperarea incrementală și C_{max} la copii au fost determinate prin FC individuală. În paranteze sunt rezultatele pentru recuperarea incrementală și C_{max} determinate prin FC individuală.

^d Valoarea clearance-ului de 12,18 ml/(kg·oră) pentru subiectul 122001 din grupul de vârstă de 12 și < 18 nu a fost inclusă în analiza clearance-ului.

Recuperarea incrementală a fost evaluată suplimentar la 99 PNA cu vârsta < 6 ani, aceasta menținându-se relativ stabilă pe durata tratamentului, cu valori medii (DS) de 1,670 (0,594) (UI/dl)/(UI/kg) (n = 99); 1,617 (0,640) (UI/dl)/(UI/kg) (n = 47); 1,805 (0,593) (UI/dl)/(UI/kg) (n = 87) și 1,873 (0,440) (UI/dl)/(UI/kg) (n = 89) la momentul initial, Vizita 3 (ZE 15 ± 1), Vizita 6 (ZE 40 ± 3) și, respectiv, la finalizarea/întreruperea studiului (ZE 100 până la 110).

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiul de toxicitate după doze repetate efectuat la maimuțele *Cynomolgus*, două animale au prezentat vacuolizare renală în grupul cu administrare de doze medii (350 UI/kg). Vacuolizările nu s-au remediat după 2 săptămâni. Relevanța la om a vacuolizării renale observată în studiul preclinic nu este cunoscută.

Datele nonclinice sunt limitate la expunerea la 1 lună și nu s-au efectuat studii cu ADNOVI la animale tinere. Astfel, nu a fost posibil să se stabilească concluzii cu privire la riscurile potențiale de acumulare

a PEG în diferite țesuturi / organe relevante pentru utilizarea cronică a ADYNOVI la populația pediatrică. Nu au fost efectuate studii privind genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere cu ADYNOVI.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

Manitol (E421)
Trehaloză dihidrat
Histidină
Glutation
Clorură de sodiu
Clorură de calciu dihidrat (E509)
Tris(hidroximetil)aminometan
Polisorbat 80 (E433)

Solvent

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

2 ani.

Înainte de deschidere, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30 °C) timp de maximum 3 luni. Data expirării celor 3 luni de păstrare la temperatura camerei trebuie notată pe cutia medicamentului. Această dată de expirare nu trebuie să depășească niciodată data inițială menționată pe cutie. La finalul acestei perioade, medicamentul nu trebuie reintrodus în frigider, ci va fi ori utilizat, ori eliminat.

După reconstituire

Stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite a fost demonstrată pentru o perioadă de 3 ore, la o temperatură care să nu depășească 30 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire exclude riscul de contaminare microbiană (condiții aseptice controlate și validate). Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului. A nu se reintroduce la frigider.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
A nu se congela.

ADYNOVI cu dispozitiv BAXJECT II Hi-Flow: A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

ADYNOVI în sistemul BAXJECT III: A se ține blisterul sigilat în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I, închis cu un dop din cauciuc clorobutilic, care conține 250 UI, 500 UI sau 1 000 UI de pulbere.

Flacon din sticlă de tip I, închis cu un dop din cauciuc clorobutilic sau bromobutilic, care conține 2 ml de apă pentru preparate injectabile.

Medicamentul este disponibil într-una din următoarele configurații:

- ADYNOVI cu dispozitiv BAXJECT II Hi-Flow: fiecare ambalaj conține un flacon cu pulbere, un flacon cu solvent și un dispozitiv pentru reconstituire (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI în sistemul BAXJECT III: fiecare ambalaj conține un sistem pregătit pentru utilizare BAXJECT III într-un blister sigilat cu flaconul cu pulbere și flaconul cu solvent preasamblate pentru reconstituire.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

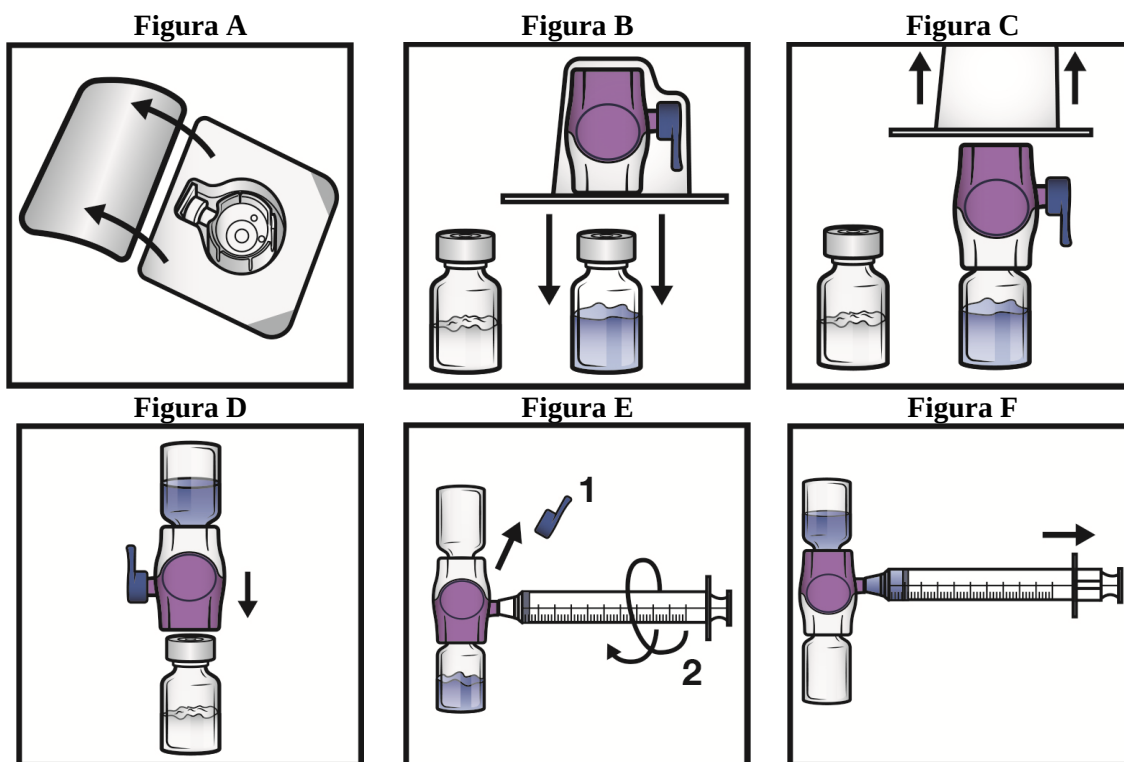
Înainte de administrare, medicamentul reconstituit trebuie inspectat vizual pentru a se observa orice particule sau modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă. Nu utilizați soluții tulburi sau cu depuneri.

După reconstituire soluția are un pH cuprins între 6,7 și 7,3. Osmolalitatea este de ≥ 380 mOsmol/kg.

Prepararea și reconstituirea cu ajutorul dispozitivului BAXJECT II HI-FLOW

Pentru reconstituire, se utilizează doar flaconul cu solvent și dispozitivul de reconstituire furnizat în interiorul ambalajului.

1. Se utilizează tehnica antiseptică (asigurând curățenia și eliminarea microorganismelor contaminante) și o suprafață de lucru plană în procedura de reconstituire.
2. Se lasă flacoanele cu pulbere și solvent să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare (între 15 °C și 25 °C).
3. Se îndepărtează capacele din plastic de pe flacoanele cu pulbere și solvent.
4. Se curăță dopurile din cauciuc cu un tampon cu alcool și se lasă să se usuce înainte de utilizare.
5. Se deschide ambalajul dispozitivului BAXJECT II Hi-Flow dezlipind capacul din hârtie, fără a atinge interiorul (Figura A). A nu se îndepărta dispozitivul din ambalaj.
6. Se întoarce ambalajul. Se apasă drept pentru a introduce integral vârful din plastic transparent prin dopul din cauciuc al flaconului cu solvent (Figura B).
7. Se prinde ambalajul BAXJECT II Hi-Flow de capătul acestuia și se extrage dispozitivul din ambalaj (Figura C). A nu se îndepărta capacul albastru de pe dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow. A nu se atinge vârful din plastic violet expus.
8. Se răstoarnă sistemul, astfel încât flaconul cu solvent să fie deasupra. Se introduce rapid și integral vârful din plastic violet în dopul flaconului cu pulbere, apăsând direct (Figura D). Vidul va absorbi solventul în flaconul cu pulbere.
9. Se rotește ușor până când pulberea este complet dizolvată. A nu se păstra la frigider după reconstituire.



Administrarea

- Înainte de administrare, se inspectează vizual soluția reconstituită pentru a observa orice particule sau modificări de culoare.
 - Aspectul soluției reconstituite este limpede și incolor.
 - A nu se utiliza dacă se observă particule sau o modificare de culoare.
- A se administra cât mai curând posibil, însă nu mai târziu de 3 ore de la reconstituire.

Etape de administrare

1. Se îndepărtează capacul albastru de pe dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow (Figura E). **A nu se introduce aer în seringă.** Se conectează seringă la dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow. Se recomandă utilizarea unei seringi luer-lock.
2. Se răstoarnă sistemul (astfel încât flaconul cu pulbere să fie deasupra). Se extrage soluția reconstituită în seringă, trăgând pistonul încet (Figura F).
3. Se deconectează seringă; se montează un ac corespunzător și se administrează intravenos. Dacă unui pacient trebuie să i se administreze mai mult de un flacon cu ADYNOVI, conținutul flacoanelor multiple se poate extrage în aceeași seringă.
Este nevoie de un dispozitiv separat BAXJECT II Hi-Flow pentru reconstituirea fiecărui flacon de ADYNOVI cu solvent.
4. A se administra într-un interval de maxim 5 minute (viteza maximă de perfuzare este de 10 ml pe minut).

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când este administrat ADYNOVI, numele pacientului și numărul seriei de fabricație să fie înregistrate. Flaconul cu pulbere este prevăzut cu etichete care se desfac.

Reconstituirea cu sistemul BAXJECT III

A nu se utiliza în cazul în care blisterul are sigiliul rupt sau deteriorat.

1. Dacă medicamentul este încă păstrat în frigider, se scoate blisterul sigilat (conține flacoanele cu pulbere și solvent preasamblate cu sistemul pentru reconstituire) din frigider și se lasă să ajungă la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C).
2. Se spală bine mâinile, utilizând săpun și apă caldă.
3. Se deschide blisterul dispozitivului ADYNOVI, dezlipind capacul din hârtie. Se scoate sistemul BAXJECT III din blister.
4. Se așează flaconul cu pulbere pe o suprafață plană, cu flaconul cu solvent situat deasupra (Figura 1). Flaconul cu solvent are o bandă albastră. Nu se scoate capacul albastru decât atunci când este indicată această manevră, într-un pas ulterior.
5. Se ține cu o mână flaconul cu pulbere din sistemul BAXJECT III, se apasă ferm cu cealaltă mână pe flaconul cu solvent până când sistemul se îmbină complet și solventul curge în flaconul cu pulbere (Figura 2). A nu se înclina sistemul până când transferul nu este complet.
6. Se verifică dacă întreaga cantitate de solvent a fost transferată. se rotește ușor, până la dizolvarea completă a pulberii (figura 3). Se asigură faptul că pulberea s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Medicamentul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule.

Figura 1

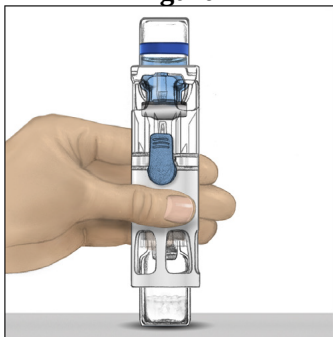


Figura 2

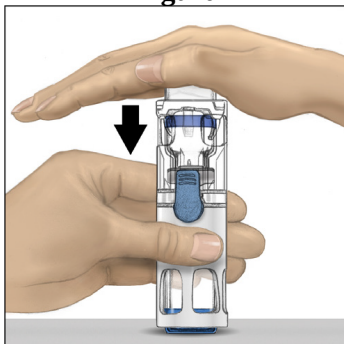


Figura 3

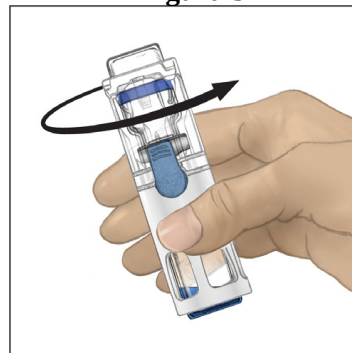


Figura 4

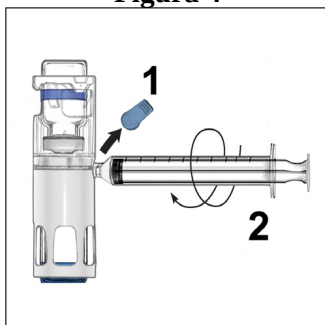
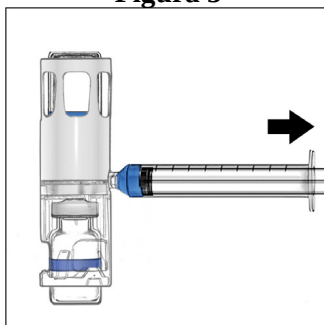


Figura 5



Administrarea

- Înainte de administrare, se inspectează vizual soluția reconstituită pentru a observa orice particule sau modificări de culoare.
 - Aspectul soluției reconstituite este limpede și incolor.
 - A nu se utiliza dacă se observă particule sau o modificare de culoare.
- A se administra cât mai curând posibil, însă nu mai târziu de 3 ore de la reconstituire.

Etape de administrare

1. Se îndepărtează capacul albastru al dispozitivului BAXJECT III (Figura 4). **A nu se introduce aer în seringă.** Se conectează seringă la dispozitivul BAXJECT III. Se recomandă utilizarea unei seringi luer-lock.
2. Se răstoarnă sistemul (astfel încât flaconul cu pulbere să fie deasupra). Se extrage soluția reconstituită în seringă, trăgând pistonul încet (Figura 5).

3. Se deconectează seringă; se montează un ac corespunzător și se administrează intravenos. Dacă unui pacient trebuie să i se administreze mai mult de un flacon cu ADYNOVI, conținutul flacoanelor multiple se poate extrage în aceeași seringă.
4. A se administra într-un interval de maxim 5 minute (viteza maximă de perfuzare este de 10 ml pe minut).

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când este administrat ADYNOVI, numele pacientului și numărul seriei de fabricație să fie înregistrate. Blisterul este prevăzut cu etichete care se desfac.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Austria
medinfoEMA@takeda.com

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 08 ianuarie 2018
Data ultimei reînnoiri: 09 noiembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS-urilor pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/EC și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Studiu de siguranță post-autorizare (SSPA): Pentru a investiga efectele potențiale ale acumulării de PEG în plexul coroid al creierului și în alte țesuturi și organe, DAPP trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu de siguranță post-autorizare conform unui protocol convenit.	Q3/Q4 2030

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (DISPOZITIV BAXJECT II HI-FLOW)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADYNOVI 250 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon: 250 UI rurioctocog alfa pegol, 50 UI/ml după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan, polisorbit 80 (E433).

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Vezi pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere, 1 flacon cu 5 ml solvent, 1 dispozitiv BAXJECT II Hi-Flow

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Sfârșitul perioadei de 3 luni de păstrare la temperatura camerei:

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH

A-1221 Viena

Austria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1247/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADYNOVI 250

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (DISPOZITIV BAXJECT II HI-FLOW)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ADYNOVI 250 UI / 5 ml pulbere pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Exclusiv pentru o singură utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

250 UI

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (DISPOZITIV BAXJECT II HI-FLOW)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADYNOVI 500 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon: 500 UI rurioctocog alfa pegol, 100 UI/ml după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan, polisorbit 80 (E433).

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Vezi pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere, 1 flacon cu 5 ml solvent, 1 dispozitiv BAXJECT II Hi-Flow

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Sfârșitul perioadei de 3 luni de păstrare la temperatura camerei:

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1247/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADYNOVI 500

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (DISPOZITIV BAXJECT II HI-FLOW)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ADYNOVI 500 UI / 5 ml pulbere pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Exclusiv pentru o singură utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

500 UI

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (DISPOZITIV BAXJECT II HI-FLOW)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADYNOVI 1 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ruriotocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon: 1 000 UI ruriotocog alfa pegol, 200 UI/ml după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan, polisorbit 80 (E433).

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Vezi pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere, 1 flacon cu 5 ml solvent, 1 dispozitiv BAXJECT II Hi-Flow

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Sfârșitul perioadei de 3 luni de păstrare la temperatura camerei:

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH

A-1221 Viena

Austria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1247/011

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADYNOVI 1000

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (DISPOZITIV BAXJECT II HI-FLOW)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ADYNOVI 1 000 UI / 5 ml pulbere pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Exclusiv pentru o singură utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 000 UI

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (DISPOZITIV BAXJECT II HI-FLOW)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADYNOVI 2 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon: 2 000 UI rurioctocog alfa pegol, 400 UI/ml după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan, polisorbit 80 (E433).

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Vezi pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere, 1 flacon cu 5 ml solvent, 1 dispozitiv BAXJECT II Hi-Flow

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Sfârșitul perioadei de 3 luni de păstrare la temperatura camerei:

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH

A-1221 Viena

Austria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1247/013

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADYNOVI 2000

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (DISPOZITIV BAXJECT II HI-FLOW)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ADYNOVI 2 000 UI / 5 ml pulbere pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Exclusiv pentru o singură utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 000 UI

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (DISPOZITIV BAXJECT II HI-FLOW)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADYNOVI 3 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ruriotocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon: 3 000 UI ruriotocog alfa pegol, 600 UI/ml după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan, polisorbit 80 (E433).

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Vezi pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere, 1 flacon cu 5 ml solvent, 1 dispozitiv BAXJECT II Hi-Flow.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Sfârșitul perioadei de 3 luni de păstrare la temperatura camerei:

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH

A-1221 Viena

Austria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1247/015

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADYNOVI 3000

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (DISPOZITIV BAXJECT II HI-FLOW)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ADYNOVI 3 000 UI / 5 ml pulbere pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Exclusiv pentru o singură utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 000 UI

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (DISPOZITIV BAXJECT II HI-FLOW)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Solvent pentru ADYNOVI

Apă pentru preparate injectabile
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (SISTEM BAXJECT III)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADYNOVI 250 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon: 250 UI rurioctocog alfa pegol, 50 UI/ml după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan, polisorbato 80 (E433).

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Vezi pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu 5 ml solvent, preasamblate în sistem BAXJECT III.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Sfârșitul perioadei de 3 luni de păstrare la temperatura camerei:

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH

A-1221 Viena

Austria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1247/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADYNOVI 250

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE
TERMOSUDATĂ**

ETICHETĂ BLISTER (SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADYNOVI 250 UI/5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

A nu se utiliza dacă ambalajul este deschis sau deteriorat.

Flacoane cu pulbere și solvent preasamblate în sistem BAXJECT III.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE TERMOSUDATĂ

ETICHETĂ ANSAMBLU(SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADYNOVI 250

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH

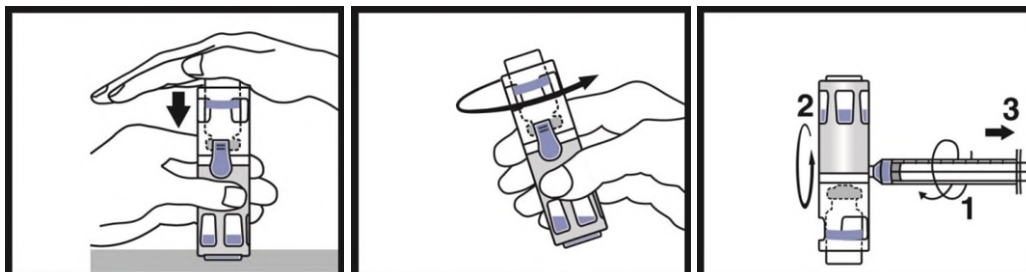
3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII



MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ADYNOVI 250

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (SISTEM BAXJECT III)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADYNOVI 500 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon: 500 UI rurioctocog alfa pegol, 100 UI/ml după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan, polisorbate 80 (E433).

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Vezi pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu 5 ml solvent, preasamblate în sistem BAXJECT III.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Sfârșitul perioadei de 3 luni de păstrare la temperatura camerei:

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH

A-1221 Viena

Austria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1247/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADYNOVI 500

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE
TERMOSUDATĂ**

ETICHETĂ BLISTER (SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADYNOVI 500 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

A nu se utiliza dacă ambalajul este deschis sau deteriorat.

Flacoane cu pulbere și solvent preasamblate în sistem BAXJECT III.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE TERMOSUDATĂ

ETICHETĂ ANSAMBLU(SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADYNOVI 500

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH

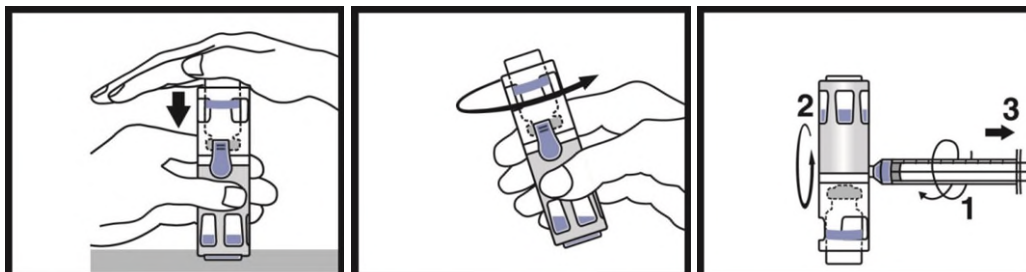
3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII



MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ADYNOVI 500

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (SISTEM BAXJECT III)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADYNOVI 1 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon: 1 000 UI rurioctocog alfa pegol, 200 UI/ml după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan, polisorbato 80 (E433).

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Vezi pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu 5 ml solvent, preasamblate în sistem BAXJECT III.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Sfârșitul perioadei de 3 luni de păstrare la temperatura camerei:

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH

A-1221 Viena

Austria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1247/012

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADYNOVI 1000

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE
TERMOSUDATĂ**

ETICHETĂ BLISTER (SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADYNOVI 1 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

A nu se utiliza dacă ambalajul este deschis sau deteriorat.

Flacoane cu pulbere și solvent preasamblate în sistem BAXJECT III.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE TERMOSUDATĂ

ETICHETĂ ANSAMBLU(SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADYNOVI 1 000

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH

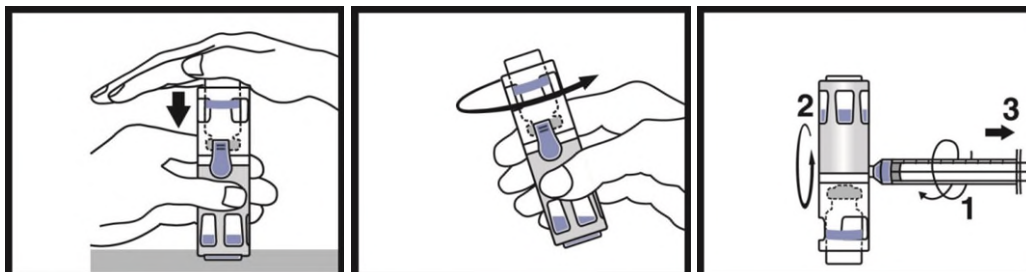
3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII



MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ADYNOVI 1 000

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (SISTEM BAXJECT III)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADYNOVI 2 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon: 2 000 UI rurioctocog alfa pegol, 400 UI/ml după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan, polisorbate 80 (E433).

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Vezi pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu 5 ml solvent, preasamblate în sistem BAXJECT III.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

Sfârșitul perioadei de 3 luni de păstrare la temperatura camerei:

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1247/014

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADYNOVI 2000

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE
TERMOSUDATĂ**

ETICHETĂ BLISTER (SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADYNOVI 2 000 UI/5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

A nu se utiliza dacă ambalajul este deschis sau deteriorat.

Flacoane cu pulbere și solvent preasamblate în sistem BAXJECT III.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE TERMOSUDATĂ

ETICHETĂ ANSAMBLU(SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADYNOVI 2 000

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH

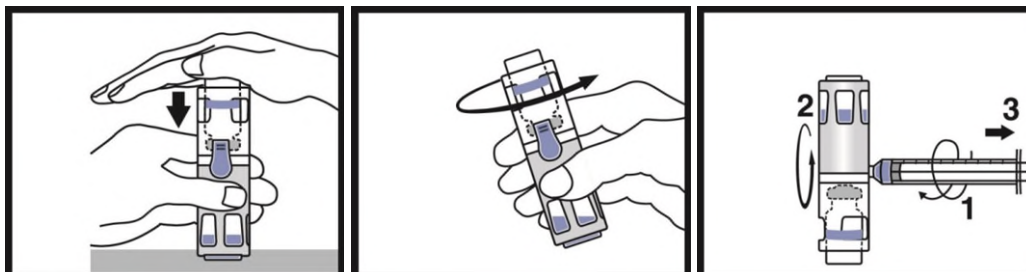
3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII



MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ADYNOVI 2 000

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (SISTEM BAXJECT III)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADYNOVI 3 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon: 3 000 UI rurioctocog alfa pegol, 600 UI/ml după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan, polisorbate 80 (E433).

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Vezi pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu 5 ml solvent, preasamblate în sistem BAXJECT III.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

Sfârșitul perioadei de 3 luni de păstrare la temperatura camerei:

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1247/016

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADYNOVI 3000

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE
TERMOSUDATĂ**

ETICHETĂ BLISTER (SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADYNOVI 3 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

A nu se utiliza dacă ambalajul este deschis sau deteriorat.

Flacoane cu pulbere și solvent preasamblate în sistem BAXJECT III.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE TERMOSUDATĂ

ETICHETĂ ANSAMBLU (SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADYNOVI 3 000

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH

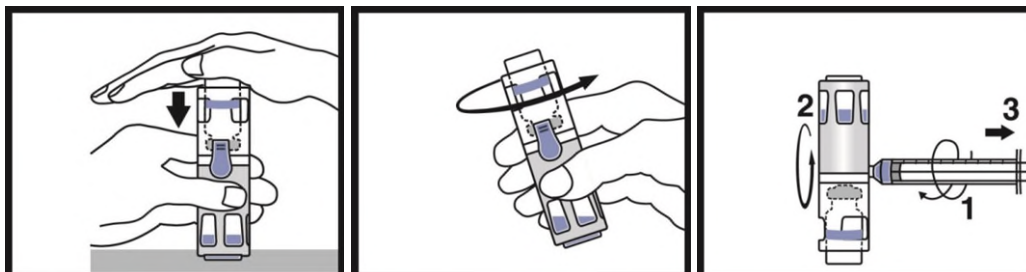
3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII



MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ADYNOVI 3 000

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Solvent pentru ADYNOVI

Apă pentru preparate injectabile
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (DISPOZITIV BAXJECT II HI-FLOW)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADYNOVI 250 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon: 250 UI rurioctocog alfa pegol, 125 UI/ml după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan, polisorbit 80 (E433).

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Vezi pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere, 1 flacon cu 2 ml solvent, 1 dispozitiv BAXJECT II Hi-Flow

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Sfârșitul perioadei de 3 luni de păstrare la temperatura camerei:

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1247/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADYNOVI 250

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (DISPOZITIV BAXJECT II HI-FLOW)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ADYNOVI 250 UI / 2 ml pulbere pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Exclusiv pentru o singură utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

250 UI

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (DISPOZITIV BAXJECT II HI-FLOW)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADYNOVI 500 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon: 500 UI rurioctocog alfa pegol, 250 UI/ml după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan, polisorbit 80 (E433).

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Vezi pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere, 1 flacon cu 2 ml solvent, 1 dispozitiv BAXJECT II Hi-Flow

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Sfârșitul perioadei de 3 luni de păstrare la temperatura camerei:

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1247/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADYNOVI 500

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (DISPOZITIV BAXJECT II HI-FLOW)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ADYNOVI 500 UI / 2 ml pulbere pentru soluție injectabilă
ruriotocog alfa pegol
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Exclusiv pentru o singură utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

500 UI

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (DISPOZITIV BAXJECT II HI-FLOW)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADYNOVI 1 000 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon: 1 000 UI rurioctocog alfa pegol, 500 UI/ml după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan, polisorbit 80 (E433).

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Vezi pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere, 1 flacon cu 2 ml solvent, 1 dispozitiv BAXJECT II Hi-Flow

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Sfârșitul perioadei de 3 luni de păstrare la temperatura camerei:

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1247/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADYNOVI 1000

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (DISPOZITIV BAXJECT II HI-FLOW)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ADYNOVI 1 000 UI / 2 ml pulbere pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Exclusiv pentru o singură utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 000 UI

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (DISPOZITIV BAXJECT II HI-FLOW)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Solvent pentru ADYNOVI

Apă pentru preparate injectabile
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (SISTEM BAXJECT III)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADYNOVI 250 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon: 250 UI rurioctocog alfa pegol, 125 UI/ml după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan, polisorbata 80 (E433).

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Vezi pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu 2 ml solvent, preasamblate în sistem BAXJECT III.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Sfârșitul perioadei de 3 luni de păstrare la temperatura camerei:

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1247/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADYNOVI 250

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE
TERMOSUDATĂ**

ETICHETĂ BLISTER (SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADYNOVI 250 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

A nu se utiliza dacă ambalajul este deschis sau deteriorat.

Flacoane cu pulbere și solvent preasamblate în sistem BAXJECT III.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE TERMOSUDATĂ

ETICHETĂ ANSAMBLU(SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADYNOVI 250

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH

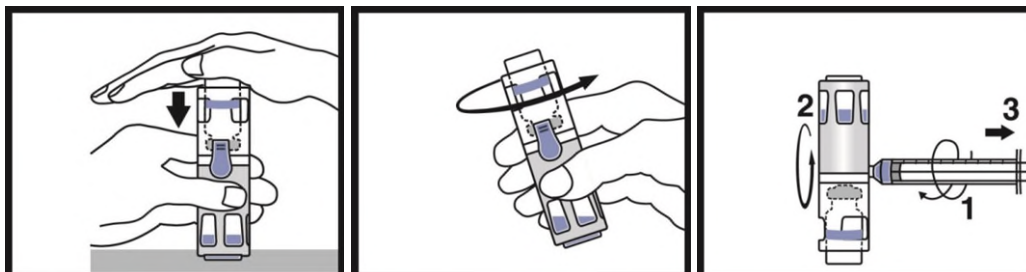
3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII



MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ADYNOVI 250

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (SISTEM BAXJECT III)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADYNOVI 500 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon: 500 UI rurioctocog alfa pegol, 250 UI/ml după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan, polisorbit 80 (E433).

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Vezi pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu 2 ml solvent, preasamblate în sistem BAXJECT III.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Sfârșitul perioadei de 3 luni de păstrare la temperatura camerei:

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1247/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADYNOVI 500

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE
TERMOSUDATĂ**

ETICHETĂ BLISTER (SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADYNOVI 500 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

A nu se utiliza dacă ambalajul este deschis sau deteriorat.

Flacoane cu pulbere și solvent preasamblate în sistem BAXJECT III.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE TERMOSUDATĂ

ETICHETĂ ANSAMBLU(SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADYNOVI 500

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH

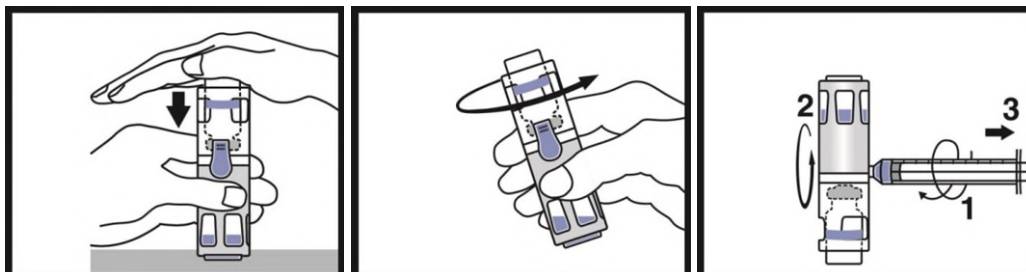
3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII



MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ADYNOVI 500

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (SISTEM BAXJECT III)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ADYNOVI 1 000 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon: 1 000 UI rurioctocog alfa pegol, 500 UI/ml după reconstituire.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan, polisorbato 80 (E433).

Solvent: apă pentru preparate injectabile.

Vezi pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere și 1 flacon cu 2 ml solvent, preasamblate în sistem BAXJECT III.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Exclusiv pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Sfârșitul perioadei de 3 luni de păstrare la temperatura camerei:

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Baxalta Innovations GmbH

A-1221 Viena

Austria

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1247/010

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADYNOVI 1000

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE
TERMOSUDATĂ**

ETICHETĂ BLISTER (SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADYNOVI 1 000 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

rurioctocog alfa pegol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare intravenoasă după reconstituire.

Utilizați în maxim 3 ore după reconstituire.

A nu se utiliza dacă ambalajul este deschis sau deteriorat.

Flacoane cu pulbere și solvent preasamblate în sistem BAXJECT III.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU FOLIE TERMOSUDATĂ

ETICHETĂ ANSAMBLU(SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADYNOVI 1 000

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxalta Innovations GmbH

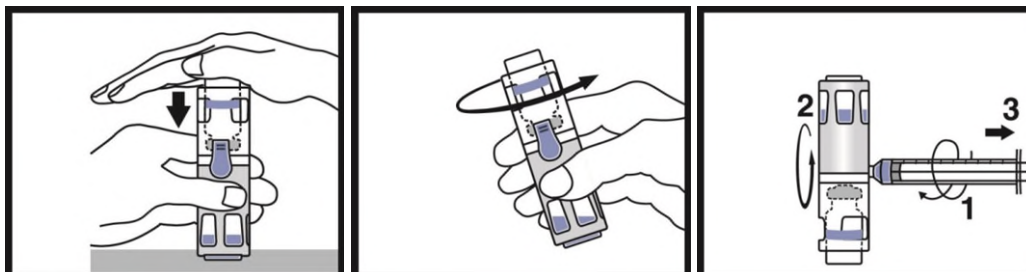
3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII



MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU PULBERE (SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

ADYNOVI 1 000

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT (SISTEM BAXJECT III)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Solvent pentru ADYNOVI

Apă pentru preparate injectabile
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

ADYNOVI 250 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ADYNOVI 500 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ADYNOVI 1 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ADYNOVI 2 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ADYNOVI 3 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ruriotocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ADYNOVI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADYNOVI
3. Cum să utilizați ADYNOVI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ADYNOVI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ADYNOVI și pentru ce se utilizează

ADYNOVI conține substanța activă ruriotocog alfa pegol, factor VIII de coagulare uman pegylat. Factorul VIII de coagulare uman a fost modificat pentru a prelungi durata sa de acțiune. Factorul VIII este necesar pentru formarea cheagurilor de sânge în vederea opririi sângerării. În cazul pacienților cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII), acesta este absent sau nu acționează corespunzător.

ADYNOVI se utilizează pentru tratamentul și prevenirea sângerării la pacienți începând cu vârsta de 12 ani cu hemofilie A (o tulburare ereditară de coagulare a sângelui, cauzată de absența factorului VIII).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADYNOVI

Nu utilizați ADYNOVI

- dacă sunteți alergic la ruriotocog alfa pegol, octocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă sunteți alergic la proteinele de șoarece sau de hamster

Dacă nu sunteți sigur în legătură cu acest lucru, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Este important să țineți o evidență a numărului lotului de ADYNOVI. Prin urmare, de fiecare dată când primiți un nou ambalaj de ADYNOVI, notați data și numărul lotului (care este menționat pe ambalaj după Lot) și păstrați această informație într-un loc sigur.

Înainte să utilizați ADYNOVI, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Există un risc minor de a dezvolta o reacție anafilactică (o reacție alergică severă, instalată brusc) la ADYNOVI. Trebuie să cunoașteți semnele precoce ale reacțiilor alergice cum sunt: erupția pe piele, urticaria, papulele (umflăturile), senzația de mâncărime generalizată, umflarea buzelor și a limbii, dificultatea de a respira, respirația șuierătoare, senzația de apăsare în piept, starea generală de rău și amețeala. Acestea ar putea fi semne de debut ale unui șoc anafilactic; alte semne pot fi amețeala extremă însoțită de pierderea conștienței și dificultăți extreme în respirație. Dacă apare oricare dintre simptome, opriți imediat injectarea și adresați-vă medicului dumneavoastră. Simptomele severe, incluzând dificultățile la respirație și (iminența de) leșin necesită instituirea promptă a tratamentului de urgență.

Dacă aveți o afecțiune a inimii spuneți medicului dumneavoastră, deoarece prezentați un risc crescut de apariție a unor complicații de coagulare a sângelui.

Pacienții care dezvoltă inhibitori ai factorului VIII

Formarea inhibitorilor (anticorpilor) este o complicație cunoscută, care poate apărea în timpul tratamentului cu toate medicamentele care conțin factor VIII. Acești inhibitori, în special dacă sunt prezenți în concentrații mari, fac ca tratamentul să nu mai funcționeze în mod corespunzător și dumneavoastră sau copilul dumneavoastră veți fi monitorizați cu atenție pentru a se descoperi dezvoltarea acestor inhibitori. Dacă sângerarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră nu este controlată cu ADYNOVI, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Complicații asociate cateterului

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie ținut cont de riscurile de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, prezența bacteriilor în sânge și tromboză la nivelul locului cateterului.

Copii și adolescenți

ADYNOVI poate fi utilizat numai la adolescenți și adulți (cu vârsta de 12 ani și peste). Atenționările și precauțiile enumerate sunt valabile și în cazul adolescenților.

ADYNOVI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Hemofilia A apare rar la femei. Prin urmare, nu există experiență privind utilizarea ADYNOVI în timpul sarcinii și alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

ADYNOVI nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

ADYNOVI conține sodiu

ADYNOVI conține 10 mg de sodiu (componenta principală a sării de gătit/de masă) per flacon. Acest lucru este echivalent cu 0,5% din doza zilnică maximă recomandată de sodiu pentru un adult. În funcție de greutatea dumneavoastră corporală și de doza dumneavoastră de ADYNOVI, vi se pot administra mai multe flacoane. Acest lucru trebuie luat în considerare dacă urmați un regim alimentar sărac în sare.

ADYNOVI conține polisorbat 80

Acest medicament conține 0,5 mg de polisorbat 80 în fiecare flacon echivalent cu 0,1 mg/ml. Polisorbații pot cauza reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați ADYNOVI

Tratamentul cu ADYNOVI va fi inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu hemofilie A.

Medicul dumneavoastră vă va calcula doza de ADYNOVI în funcție de starea dumneavoastră și de greutatea corporală și în funcție de tipul tratamentului: pentru prevenirea sau pentru tratamentul sângerării. Frecvența administrării depinde de efectul ADYNOVI asupra dumneavoastră. De obicei, terapia de substituție cu ADYNOVI este un tratament pe viață.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Prevenirea sângerării

Doza obișnuită de ADYNOVI este cuprinsă între 40 și 50 UI per kg greutate corporală, administrată de 2 ori pe săptămână.

Tratamentul sângerării

Doza de ADYNOVI este calculată în funcție de greutatea dumneavoastră și de nivelul de factor VIII care trebuie atins. Nivelul de factor VIII necesar depinde de severitatea și locul producerii sângerării. Dacă credeți că efectul ADYNOVI nu este suficient, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va recomanda efectuarea de teste de laborator adecvate, pentru a se asigura că aveți un nivel corespunzător de factor VIII. Acest lucru este important mai ales dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală majoră.

Utilizarea la copii și adolescenți

ADYNOVI poate fi utilizat numai la adolescenți și adulți (cu vârsta de 12 ani și peste). De asemenea, doza la adolescenți este calculată în funcție de greutate și este aceeași doză ca și la adulți.

Cum se administrează ADYNOVI

ADYNOVI se injectează de obicei într-o venă (intravenos) de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Administrarea ADYNOVI sub formă de injecție se poate face și de către dumneavoastră sau de către o altă persoană, însă numai după ce ați primit instructajul corespunzător. La sfârșitul acestui prospect, găsiți instrucțiuni detaliate privind autoadministrarea.

Dacă utilizați mai mult ADYNOVI decât trebuie

Utilizați întotdeauna ADYNOVI exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. În cazul în care ați injectat mai mult ADYNOVI decât este recomandat, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați ADYNOVI

Nu injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Continuați cu următoarea injectare, conform programului și respectând sfatul medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați ADYNOVI

Nu încetați să utilizați ADYNOVI fără a vă consulta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă **apar reacții alergice severe, bruște** (anafilactice), injectarea **trebuie oprită imediat**. Adresați-vă **imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți una dintre următoarele manifestări precoce de reacții alergice (hipersensibilitate):

- erupție pe piele, urticarie, umflături, mâncărime pe tot corpul,
- umflare a buzelor și a limbii,
- respirație dificilă, respirație șuierătoare, senzație de apăsare în piept,
- senzație generalizată de rău,
- amețală și pierdere a conștienței.

Simptomele severe, incluzând dificultatea de a respira și senzația (iminentă) de leșin, necesită tratament de urgență.

La pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), se pot forma anticorpi inhibitori mai puțin frecvenți (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți). La pacienții fără tratament înainte, se pot forma foarte frecvenți anticorpi inhibitori ai factorului VIII (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți) (vezi pct. 2). Dacă se întâmplă acest lucru, medicamentul dumneavoastră poate să nu mai acționeze corect și s-ar putea să apară sângerări persistente. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Tuse

Inhibitori ai factorului VIII (pentru pacienții fără tratament înainte)

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Durere de cap

Vărsături

Greață

Diaree

Erupție pe piele

Amețală

Erupție cutanată

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Înroșire, reacție alergică (hipersensibilitate)

Apariția de inhibitori ai factorului VIII [la pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament)]

Creștere a numărului unor tipuri de globule albe

Reacție la perfuzie
Înroșire a ochilor
Erupție trecătoare pe pielea pe pleoapelor
Reacție adversă a pielii la medicament

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
Reacții care pot pune viața în pericol (anafilaxie)

Reacții adverse suplimentare la adolescenți

Se estimează că frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la adolescenți sunt la fel ca și la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ADYNOVI

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pe parcursul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30 °C) pentru o singură perioadă de maxim 3 luni. În acest caz, medicamentul expiră la sfârșitul perioadei de 3 luni sau la data de expirare înscrisă pe flaconul medicamentului, oricare termen este atins primul. Vă rugăm să notați data expirării celor 3 luni de păstrare la temperatura camerei pe cutie . Acest medicament nu poate fi introdus din nou la frigider după ce a fost păstrat la temperatura camerei. Nu păstrați soluția la frigider după preparare.

Utilizați acest medicament în primele 3 ore după ce pulberea s-a dizolvat complet.

Medicamentul este destinat exclusiv pentru o singură utilizare. Eliminați soluția neutilizată în mod adecvat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ADYNOVI

- Substanța activă este ruriococog alfa pegol (factor de coagulare VIII uman pegylat produs prin tehnologia ADN-ului recombinant). Fiecare flacon conține nominal 250, 500, 1 000, 2 000 sau 3 000 UI de ruriococog alfa pegol.
- Flaconul cu solvent conține 5 ml de apă pentru preparate injectabile.

- Celelalte componente sunt manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan și polisorbat 80 (E433). Vezi pct. 2 „ADYNOVI conține sodiu” și „ADYNOVI conține polisorbat 80”.

Cum arată ADYNOVI și conținutul ambalajului

ADYNOVI se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (pulbere pentru soluție injectabilă). Pulberea este de culoare albă până la alb-gălbui, sfărâmicioasă. Solventul este o soluție limpede, incoloră. După reconstituire, soluția este limpede, incoloră și fără particule străine.

Fiecare ambalaj conține un flacon cu pulbere, un flacon cu solvent și un dispozitiv pentru reconstituire (BAXJECT II Hi-Flow).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Austria

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor 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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

Acest prospect a fost revizuit în.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

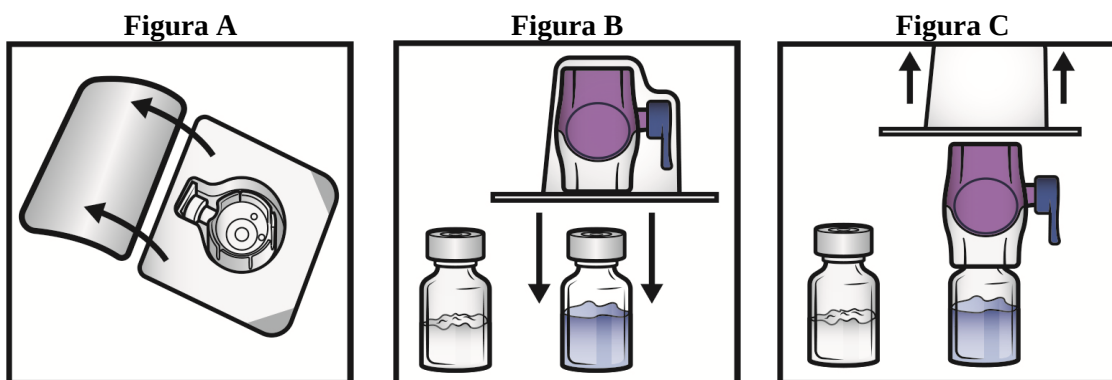
Instrucțiuni pentru preparare și administrare

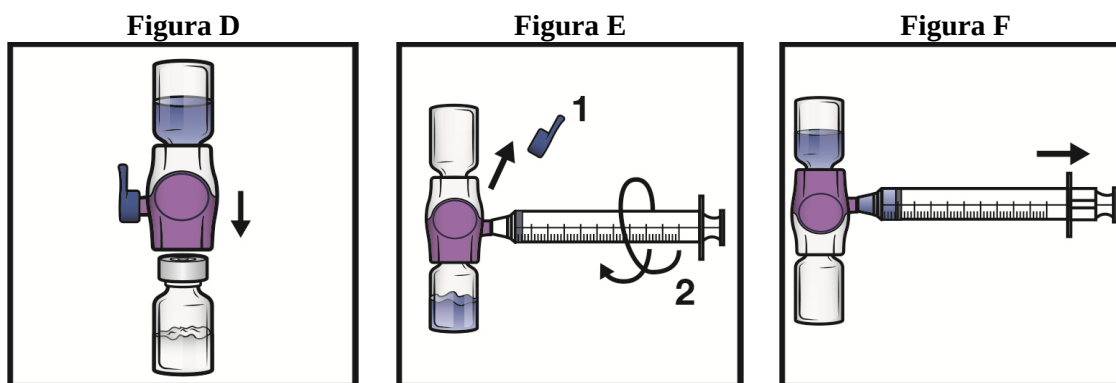
Pentru prepararea soluției utilizați numai solventul și dispozitivul de reconstituire furnizate în fiecare ambalaj de ADYNOVI. Pulberea nu trebuie amestecată cu alte medicamente sau solvenți, respectiv medicamentul nu trebuie utilizat cu alte dispozitive de reconstituire.

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când este administrat ADYNOVI, numele pacientului și numărul seriei de fabricație să fie înregistrate. Flaconul cu pulbere este prevăzut cu etichete care se desfac.

Instrucțiuni pentru reconstituire

- A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe etichete și cutie.
 - A nu se utiliza dacă dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow, sistemul de barieră sterilă sau ambalajul său sunt deteriorate sau prezintă orice semne de deteriorare.
1. Utilizați tehnica antiseptică (asigurând curățenia și eliminarea microorganismelor contaminante) și o suprafață de lucru plană în procedura de reconstituire.
 2. Lăsați flacoanele cu pulbere și solvent să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare (între 15 °C și 25 °C).
 3. Îndepărtați capacele de plastic de pe flacoanele cu pulbere și solvent.
 4. Curățați dopurile din cauciuc cu un tampon cu alcool și lăsați-le să se usuce înainte de utilizare.
 5. Deschideți ambalajul dispozitivului BAXJECT II Hi-Flow dezlipind capacul de hârtie fără a atinge interiorul (Figura A). A nu se îndepărta dispozitivul din ambalaj.
 6. Întoarceți ambalajul. Apăsăți drept pentru a introduce integral vârful de plastic transparent prin dopul de cauciuc al flaconului cu solvent (Figura B).
 7. Prințeați ambalajul BAXJECT II Hi-Flow de capătul acestuia și extrageți dispozitivul din ambalaj (Figura C). A nu se îndepărta capacul albastru de pe dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow. A nu se atinge vârful de plastic violet expus.
 8. Răsturnați sistemul astfel încât flaconul cu solvent să fie deasupra. Introduceți rapid și integral vârful de plastic violet în dopul flaconului cu pulbere, apăsând direct (Figura D). Vidul va absorbi solventul în flaconul cu pulbere.
 9. Rotiți ușor până când pulberea este complet dizolvată. A nu se păstra la frigider după reconstituire.





Instrucțiuni pentru injectare

Notă importantă:

- Inspectați soluția preparată pentru a depista eventualele particule și decolorări înainte de administrare (soluția trebuie să fie limpede, incoloră și fără particule). Nu utilizați ADYNOVI dacă soluția nu este limpede sau dacă nu este complet dizolvată.
1. Îndepărtați capacul albastru de pe dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow (Figura E). **Nu introduceți aer în seringă.** Conectați seringă la dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow. Se recomandă utilizarea unei seringi luer-lock.
 2. Răsturnați sistemul (astfel încât flaconul cu pulbere să fie deasupra). Extrageți soluția reconstituită în seringă, trăgând pistonul încet (Figura F).
 3. Deconectați seringă; montați un ac corespunzător și injectați intravenos. Dacă unui pacient trebuie să i se administreze mai mult de un flacon cu ADYNOVI, conținutul flacoanelor multiple se poate extrage în aceeași seringă.
Pentru reconstituirea fiecărui flacon ADYNOVI cu solvent, este nevoie de un dispozitiv separat de BAXJECT II Hi-Flow.
 4. A se administra într-un interval de maxim 5 minute (rata maximă de perfuzie este de 10 ml pe minut).
 5. Eliminați soluția neutilizată în mod adecvat.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Tratamentul la nevoie

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat de activitate în plasmă (în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Următorul tabel poate fi folosit ca ghid de dozaj în episoadele de hemoragie și intervenții chirurgicale.

Tabelul 1: Ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice și intervențiilor chirurgicale

Gradul hemoragiei/tipul de procedură chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Hemoragie Hemartroză incipientă, sângerare musculară sau sângerare orală.	20 – 40	Se repetă injecțiile la interval de 12-24 de ore, cel puțin 1 zi, până la oprirea episodului de sângerare, după cum o indică evoluția durerii, sau până la vindecare.
Hemartroză mai extinsă, sângerare musculară sau hematom.	30 – 60	Se repetă injecțiile la interval de 12 până la 24 de ore, timp de 3-4 zile sau mai mult, până la dispariția durerii și a manifestărilor acute de dizabilitate.
Hemoragii care pun viața în pericol.	60 – 100	Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până la îndepărtarea pericolului.
Intervenție chirurgicală <i>Minoră</i> Inclusiv extracții dentare.	30 – 60	La interval de 24 de ore cel puțin o zi, până la vindecare.
<i>Majoră</i>	80 – 100 (pre și postoperator)	Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până când se obține vindecarea adecvată a plăgii, apoi se continuă tratamentul încă alte cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Profilaxia

În cazul profilaxiei pe termen lung, doza recomandată de ADYNOVI este de 40 până la 50 UI per kg greutate corporală, de două ori pe săptămână, la interval de 3 până la 4 zile. Poate fi luată în considerare ajustarea dozelor și a intervalelor dintre administrări în funcție de nivelul de factor VIII atins și de tendința individuală la sângerare.

Copii și adolescenți

Tratamentul la nevoie privind dozarea la copii și adolescenți (12 până la 18 ani) este același ca la pacienții adulți. Tratamentul profilactic la pacienții cu vârstă cuprinsă între 12 și < 18 ani este similar cu cel la pacienții adulți. Siguranța pe termen lung a ADYNOVI la copii cu vârstă sub 12 ani nu a fost încă stabilită. Poate fi luată în considerare ajustarea dozelor și a intervalelor dintre administrări în funcție de nivelul de factor VIII atins și de tendința individuală la sângerare.

Prospect: Informații pentru utilizator

ADYNOVI 250 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ADYNOVI 500 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ADYNOVI 1 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ADYNOVI 2 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ADYNOVI 3 000 UI / 5 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ruriotocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ADYNOVI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADYNOVI
3. Cum să utilizați ADYNOVI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ADYNOVI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ADYNOVI și pentru ce se utilizează

ADYNOVI conține substanța activă ruriotocog alfa pegol, factor VIII de coagulare uman pegylat. Factorul VIII de coagulare uman a fost modificat pentru a prelungi durata sa de acțiune. Factorul VIII este necesar pentru formarea cheagurilor de sânge în vederea opririi sângerării. În cazul pacienților cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII), acesta este absent sau nu acționează corespunzător.

ADYNOVI se utilizează pentru tratamentul și prevenirea sângerării la pacienți începând cu vârsta de 12 ani cu hemofilie A (o tulburare ereditară de coagulare a sângelui, cauzată de absența factorului VIII).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADYNOVI

Nu utilizați ADYNOVI:

- dacă sunteți alergic la ruriotocog alfa pegol, octocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă sunteți alergic la proteinele de șoarece sau de hamster

Dacă nu sunteți sigur în legătură cu acest lucru, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Este important să țineți o evidență a numărului lotului de ADYNOVI. Prin urmare, de fiecare dată când primiți un nou ambalaj de ADYNOVI, notați data și numărul lotului (care este menționat pe ambalaj după Lot) și păstrați această informație într-un loc sigur.

Înainte să utilizați ADYNOVI, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Există un risc minor de a dezvolta o reacție anafilactică (o reacție alergică severă, instalată brusc) la ADYNOVI. Trebuie să cunoașteți semnele precoce ale reacțiilor alergice cum sunt: erupția pe piele, urticaria, papulele (umflăturile), senzația de mâncărime generalizată, umflarea buzelor și a limbii, dificultatea de a respira, respirația șuierătoare, senzația de apăsare în piept, starea generală de rău și amețea. Acestea ar putea fi semne de debut ale unui șoc anafilactic; alte semne pot fi amețea extremă însoțită de pierderea conștienței și dificultăți extreme în respirație. Dacă apare oricare dintre simptome, opriți imediat injectarea și adresați-vă medicului dumneavoastră. Simptomele severe, incluzând dificultățile la respirație și (iminența de) leșin necesită instituirea promptă a tratamentului de urgență.

Dacă aveți o afecțiune a inimii spuneți medicului dumneavoastră, deoarece prezentați un risc crescut de apariție a unor complicații de coagulare a sângelui.

Pacienții care dezvoltă inhibitori ai factorului VIII

Formarea inhibitorilor (anticorpilor) este o complicație cunoscută, care poate apărea în timpul tratamentului cu toate medicamentele care conțin factor VIII. Acești inhibitori, în special dacă sunt prezenți în concentrații mari, fac ca tratamentul să nu mai funcționeze în mod corespunzător și dumneavoastră sau copilul dumneavoastră veți fi monitorizați cu atenție pentru a se descoperi dezvoltarea acestor inhibitori. Dacă sângerarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră nu este controlată cu ADYNOVI, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Complicații asociate cateterului

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie ținut cont de riscurile de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, prezența bacteriilor în sânge și tromboză la nivelul locului cateterului.

Copii și adolescenți

ADYNOVI poate fi utilizat numai la adolescenți și adulți (cu vârsta de 12 ani și peste). Atenționările și precauțiile enumerate sunt valabile și în cazul adolescenților.

ADYNOVI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Hemofilia A apare rar la femei. Prin urmare, nu există experiență privind utilizarea ADYNOVI în timpul sarcinii și alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

ADYNOVI nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

ADYNOVI conține sodiu

ADYNOVI conține 10 mg de sodiu (componenta principală a sării de gătit/de masă) per flacon. Acest lucru este echivalent cu 0,5% din doza zilnică maximă recomandată de sodiu pentru un adult. În funcție de greutatea dumneavoastră corporală și de doza dumneavoastră de ADYNOVI, vi se pot administra mai multe flacoane. Acest lucru trebuie luat în considerare dacă urmați un regim alimentar sărac în sare.

ADYNOVI conține polisorbat 80

Acest medicament conține 0,5 mg de polisorbat 80 per fiecare flacon echivalent cu 0,1 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați ADYNOVI

Tratamentul cu ADYNOVI va fi inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu hemofilie A.

Medicul dumneavoastră vă va calcula doza de ADYNOVI în funcție de starea dumneavoastră și de greutatea corporală și în funcție de tipul tratamentului: pentru prevenirea sau pentru tratamentul sângerării. Frecvența administrării depinde de efectul ADYNOVI asupra dumneavoastră. De obicei, terapia de substituție cu ADYNOVI este un tratament pe viață.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Prevenirea sângerării

Doza obișnuită de ADYNOVI este cuprinsă între 40 și 50 UI per kg greutate corporală, administrată de 2 ori pe săptămână.

Tratamentul sângerării

Doza de ADYNOVI este calculată în funcție de greutatea dumneavoastră și de nivelul de factor VIII care trebuie atins. Nivelul de factor VIII necesar depinde de severitatea și locul producerii sângerării. Dacă credeți că efectul ADYNOVI nu este suficient, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va recomanda efectuarea de teste de laborator adecvate, pentru a se asigura că aveți un nivel corespunzător de factor VIII. Acest lucru este important mai ales dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală majoră.

Utilizarea la copii și adolescenți

ADYNOVI poate fi utilizat numai la adolescenți și adulți (cu vârsta de 12 ani și peste). De asemenea, doza la adolescenți este calculată în funcție de greutate și este aceeași doză ca și la adulți.

Cum se administrează ADYNOVI

ADYNOVI se injectează de obicei într-o venă (intravenos) de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Administrarea ADYNOVI sub formă de injecție se poate face și de către dumneavoastră sau de către o altă persoană, însă numai după ce ați primit instructajul corespunzător. La sfârșitul acestui prospect, găsiți instrucțiuni detaliate privind autoadministrarea.

Dacă utilizați mai mult ADYNOVI decât trebuie

Utilizați întotdeauna ADYNOVI exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. În cazul în care ați injectat mai mult ADYNOVI decât este recomandat, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați ADYNOVI

Nu injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Continuați cu următoarea injectare, conform programului și respectând sfatul medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați ADYNOVI

Nu încetați să utilizați ADYNOVI fără a vă consulta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă **apar reacții alergice severe, bruște** (anafilactice), injectarea **trebuie oprită imediat**. Adresați-vă **imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți una dintre următoarele manifestări precoce de reacții alergice (hipersensibilitate):

- erupție pe piele, urticarie, umflături, mâncărime pe tot corpul,
- umflarea buzelor și a limbii,
- respirație dificilă, respirație șuierătoare, senzație de apăsare în piept,
- senzație generalizată de rău,
- amețală și pierdere a conștienței.

Simptomele severe, incluzând dificultatea de a respira și senzația (iminentă) de leșin, necesită tratament de urgență.

La pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), se pot forma anticorpi inhibitori mai puțin frecvenți (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți). La pacienții netratați anterior, se pot forma foarte frecvenți anticorpi inhibitori ai factorului VIII (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți) (vezi pct. 2). Dacă se întâmplă acest lucru, medicamentul dumneavoastră poate să nu mai acționeze corect și s-ar putea să apară sângerări persistente. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Tuse

Inhibitori ai factorului VIII (la pacienți netratați anterior)

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Dureri de cap

Vărsături

Greață

Diaree

Erupție pe piele

Amețală

Erupție cutanată

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Înroșire, reacție alergică (hipersensibilitate)

Apariția de inhibitori ai factorului VIII [la pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament)]

Creștere a numărului unor tipuri de globule albe

Reacție la perfuzie
Înroșire a ochilor
Erupție cutanată pe pleoape
Reacție adversă a pielii la medicament

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
Reacții care pot pune viața în pericol (anafilaxie)

Reacții adverse suplimentare la adolescenți

Se estimează că frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la adolescenți sunt la fel ca și la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ADYNOVI

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se ține blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pe parcursul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30 °C) pentru o singură perioadă de maxim 3 luni. În acest caz, medicamentul expiră la sfârșitul perioadei de 3 luni sau la data de expirare înscrisă pe flaconul medicamentului, oricare termen este atins primul. Vă rugăm să notați data expirării celor 3 luni de păstrare la temperatura camerei pe cutie. Acest medicament nu poate fi introdus din nou la frigider după ce a fost păstrat la temperatura camerei. Nu păstrați soluția la frigider după preparare.

Utilizați acest medicament în primele 3 ore după ce pulberea s-a dizolvat complet.

Medicamentul este destinat exclusiv pentru o singură utilizare. Eliminați soluția neutilizată în mod adecvat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ADYNOVI

- Substanța activă este ruriococog alfa pegol (factor de coagulare VIII uman pegylat produs prin tehnologia ADN-ului recombinant). Fiecare flacon conține nominal 250, 500, 1 000, 2 000 sau 3 000 UI de ruriococog alfa pegol.
- Flaconul cu solvent conține 5 ml de apă pentru preparate injectabile.

- Celelalte componente sunt manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan și polisorbit 80 (E433). Vezi pct. 2 „ADYNOVI conține sodiu” și „ADYNOVI conține polisorbit 80”.

Cum arată ADYNOVI și conținutul ambalajului

ADYNOVI se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (pulbere pentru soluție injectabilă). Pulberea este de culoare albă până la alb-gălbui, sfărâmicioasă. Solventul este o soluție limpede, incoloră. După reconstituire, soluția este limpede, incoloră și fără particule străine.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Austria

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

Instrucțiuni pentru preparare și administrare

ADYNOVI nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau solvenți.

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când este administrat ADYNOVI, numele pacientului și numărul seriei de fabricație să fie înregistrate. Blisterul este prevăzut cu etichete care se desfac.

Instrucțiuni pentru reconstituire

- A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe etichete și cutie.
 - A nu se utiliza în cazul în care blisterul are sigiliul rupt sau deteriorat
 - Nu păstrați soluția la frigider după preparare.
1. Dacă produsul este încă păstrat la frigider, scoateți blisterul sigilat (conține flacoanele cu pulbere și solvent preasamblate cu sistemul pentru reconstituire) din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C).
 2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
 3. Deschideți blisterul dispozitivului ADYNOVI dezlipind capacul de hârtie. Scoateți sistemul BAXJECT III din blister.
 4. Puneți flaconul cu pulbere pe o suprafață plană, cu flaconul cu solvent situat deasupra (Figura 1). Flaconul cu solvent are o bandă albastră. Nu scoateți capacul albastru decât atunci când veți primi indicația să procedați astfel, într-un pas ulterior.
 5. Ținând cu o mână flaconul cu pulbere din sistemul BAXJECT III, apăsați ferm cu cealaltă mână pe flaconul cu solvent până când sistemul se îmbină complet și solventul curge în flaconul cu pulbere (Figura 2). Nu înclinați sistemul până când transferul nu este complet.
 6. Verificați dacă întreaga cantitate de solvent a fost transferată. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a pulberii (figura 3). Asigurați-vă că pulberea s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

Figura 1

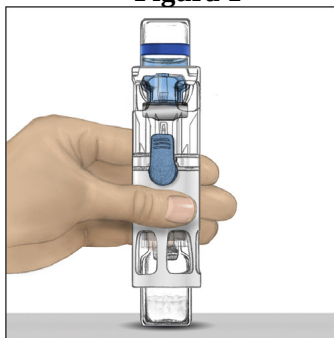


Figura 2

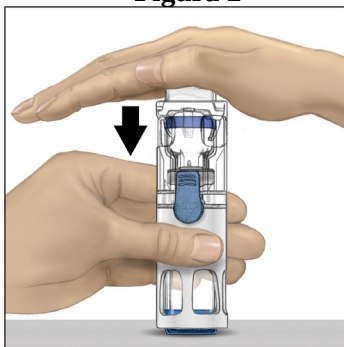


Figura 3

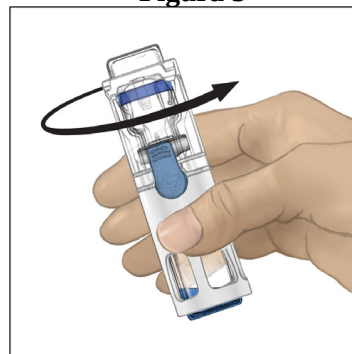


Figura 4

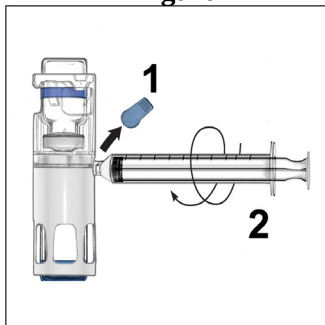
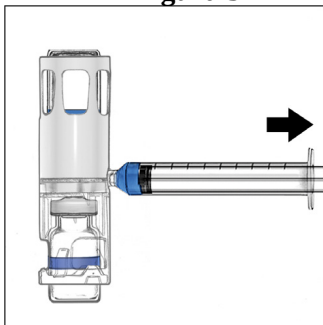


Figura 5



Instrucțiuni pentru injectare

În timpul administrării soluției este necesară utilizarea unei tehnici antiseptice (asigurând curățenia și eliminarea microorganismelor contaminante).

Notă importantă:

- Inspectați soluția preparată pentru a depista eventualele particule și decolorări înainte de administrare (soluția trebuie să fie limpede, incoloră și fără particule).
Nu utilizați dacă soluția nu este limpede sau dacă nu este complet dizolvată.
1. Îndepărtați capacul albastru de pe BAXJECT III (Figura 4). **Nu introduceți aer în seringă.** Conectați seringă la BAXJECT III. Se recomandă utilizarea unei seringi luer-lock.
 2. **Răsturnați sistemul** (astfel încât flaconul cu pulbere să fie deasupra). Extrageți soluția reconstituită în seringă, trăgând pistonul încet (Figura 5).
 3. Deconectați seringă și atașați un ac adecvat la seringă și injectați soluția reconstituită într-o venă. Dacă unui pacient urmează să i se administreze mai mult de un flacon de ADYNOVI, conținutul mai multor flacoane poate fi aspirat în aceeași seringă..
 4. Administrați pe parcursul unui interval de până la 5 minute (rata maximă de perfuzie 10 ml pe minut).
 5. Eliminați soluția neutilizată în mod adecvat.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Tratamentul la nevoie

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat de activitate în plasmă (în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Următorul tabel poate fi folosit ca ghid de dozaj în episoadele de hemoragie și intervenții chirurgicale.

Tabelul 1: Ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice și intervențiilor chirurgicale

Gradul hemoragiei/tipul de procedură chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Hemoragie Hemartroză incipientă, sângerare musculară sau sângerare orală.	20 – 40	Se repetă injecțiile la interval de 12-24 de ore, cel puțin 1 zi, până la oprirea episodului de sângerare, după cum o indică evoluția durerii, sau până la vindecare.
Hemartroză mai extinsă, sângerare musculară sau hematom.	30 – 60	Se repetă injecțiile la interval de 12 până la 24 de ore, timp de 3-4 zile sau mai mult, până la dispariția durerii și a manifestărilor acute de dizabilitate.
Hemoragii care pun viața în pericol.	60 – 100	Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până la îndepărtarea pericolului.

Gradul hemoragiei/tipul de procedură chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Intervenție chirurgicală <i>Minoră</i> Inclusiv extracții dentare.	30 – 60	La interval de 24 de ore cel puțin o zi, până la vindecare.
<i>Majoră</i>	80 – 100 (pre și postoperator)	Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până când se obține vindecarea adecvată a plăgii, apoi se continuă tratamentul încă alte cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Profilaxia

În cazul profilaxiei pe termen lung, doza recomandată de ADYNOVI este de 40 până la 50 UI per kg greutate corporală de două ori pe săptămână, la intervale de 3 până la 4 zile. Poate fi luată în considerare ajustarea dozelor și a intervalelor dintre administrări în funcție de nivelul de factor VIII atins și de tendința individuală la sângerare.

Copii și adolescenți

Tratamentul la nevoie privind dozele pentru copii și adolescenți (12 până la 18 ani) este același ca la pacienții adulți. Tratamentul profilactic la pacienții cu vârstă cuprinsă între 12 și < 18 ani este similar cu cel la pacienții adulți. Siguranța pe termen lung a ADYNOVI la copii cu vârstă sub 12 ani nu a fost încă stabilită. Poate fi luată în considerare ajustarea dozelor și a intervalelor dintre administrări în funcție de nivelul de factor VIII atins și de tendința individuală la sângerare.

Prospect: Informații pentru utilizator

ADYNOVI 250 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ADYNOVI 500 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ADYNOVI 1 000 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ruriotocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ADYNOVI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADYNOVI
3. Cum să utilizați ADYNOVI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ADYNOVI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ADYNOVI și pentru ce se utilizează

ADYNOVI conține substanța activă ruriotocog alfa pegol, factor VIII de coagulare uman pegylat. Factorul VIII de coagulare uman a fost modificat pentru a prelungi durata sa de acțiune. Factorul VIII este necesar pentru formarea cheagurilor de sânge în vederea opririi sângerării. În cazul pacienților cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII), acesta este absent sau nu acționează corespunzător.

ADYNOVI se utilizează pentru tratamentul și prevenirea sângerării la pacienți începând cu vârsta de 12 ani cu hemofilie A (o tulburare ereditară de coagulare a sângelui cauzată de absența factorului VIII).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADYNOVI

Nu utilizați ADYNOVI:

- dacă sunteți alergic la ruriotocog alfa pegol, octocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă sunteți alergic la proteinele de șoarece sau de hamster

Dacă nu sunteți sigur în legătură cu acest lucru, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Este important să țineți o evidență a numărului lotului de ADYNOVI. Prin urmare, de fiecare dată când primiți un nou ambalaj de ADYNOVI, notați data și numărul lotului (care este menționat pe ambalaj după Lot) și păstrați această informație într-un loc sigur.

Înainte să utilizați ADYNOVI, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Există un risc minor de a dezvolta o reacție anafilactică (o reacție alergică severă, instalată brusc) la ADYNOVI. Trebuie să cunoașteți semnele precoce ale reacțiilor alergice cum sunt: erupția pe piele, urticaria, papulele (umflăturile), senzația de mâncărime generalizată, umflarea buzelor și a limbii, dificultatea de a respira, respirația șuierătoare, senzația de apăsare în piept, starea generală de rău și amețea. Acestea ar putea fi semne de debut ale unui șoc anafilactic; alte semne pot fi amețea extremă însoțită de pierderea conștienței și dificultăți extreme în respirație. Dacă apare oricare dintre simptome, opriți imediat injectarea și adresați-vă medicului dumneavoastră. Simptomele severe, incluzând dificultățile la respirație și (iminența de) leșin necesită instituirea promptă a tratamentului de urgență.

Dacă aveți o afecțiune a inimii spuneți medicului dumneavoastră, deoarece prezentați un risc crescut de apariție a unor complicații de coagulare a sângelui.

Pacienții care dezvoltă inhibitori ai factorului VIII

Formarea inhibitorilor (anticorpilor) este o complicație cunoscută, care poate apărea în timpul tratamentului cu toate medicamentele care conțin factor VIII. Acești inhibitori, în special dacă sunt prezenți în concentrații mari, fac ca tratamentul să nu mai funcționeze în mod corespunzător și dumneavoastră sau copilul dumneavoastră veți fi monitorizați cu atenție pentru a se descoperi dezvoltarea acestor inhibitori. Dacă sângerarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră nu este controlată cu ADYNOVI, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Complicații asociate cateterului

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie ținut cont de riscurile de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, prezența bacteriilor în sânge și tromboză la nivelul locului cateterului.

Copii și adolescenți

ADYNOVI poate fi utilizat numai la adolescenți și adulți (cu vârsta de 12 ani și peste). Atenționările și precauțiile enumerate sunt valabile și în cazul adolescenților.

ADYNOVI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Hemofilia A apare rar la femei. Prin urmare, nu există experiență privind utilizarea ADYNOVI în timpul sarcinii și alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

ADYNOVI nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

ADYNOVI conține sodiu

ADYNOVI conține 10 mg de sodiu (componenta principală a sării de gătit/de masă) per flacon. Acest lucru este echivalent cu 0,5% din doza zilnică maximă recomandată de sodiu pentru un adult. În funcție de greutatea dumneavoastră corporală și de doza dumneavoastră de ADYNOVI, vi se pot administra mai multe flacoane. Acest lucru trebuie luat în considerare dacă urmați un regim alimentar sărac în sare.

ADYNOVI conține polisorbat 80

Acest medicament conține 0,5 mg de polisorbat 80 per fiecare flacon echivalent cu 0,25 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați ADYNOVI

Tratamentul cu ADYNOVI va fi inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu hemofilie A.

Medicul dumneavoastră vă va calcula doza de ADYNOVI în funcție de starea dumneavoastră și de greutatea corporală și în funcție de tipul tratamentului: pentru prevenirea sau pentru tratamentul sângerării. Frecvența administrării depinde de efectul ADYNOVI asupra dumneavoastră. De obicei, terapia de substituție cu ADYNOVI este un tratament pe viață.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Prevenirea sângerării

Doza obișnuită de ADYNOVI este cuprinsă între 40 și 50 UI per kg greutate corporală, administrată de 2 ori pe săptămână.

Tratamentul sângerării

Doza de ADYNOVI este calculată în funcție de greutatea dumneavoastră și de nivelul de factor VIII care trebuie atins. Nivelul de factor VIII necesar depinde de severitatea și locul producerii sângerării. Dacă credeți că efectul ADYNOVI nu este suficient, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va recomanda efectuarea de teste de laborator adecvate, pentru a se asigura că aveți un nivel corespunzător de factor VIII. Acest lucru este important mai ales dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală majoră.

Utilizarea la copii și adolescenți

ADYNOVI poate fi utilizat numai la adolescenți și adulți (cu vârsta de 12 ani și peste). De asemenea, doza la adolescenți este calculată în funcție de greutate și este aceeași doză ca și la adulți.

Cum se administrează ADYNOVI

ADYNOVI se injectează de obicei într-o venă (intravenos) de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Administrarea ADYNOVI sub formă de injecție se poate face și de către dumneavoastră sau de către o altă persoană, însă numai după ce ați primit instructajul corespunzător. La sfârșitul acestui prospect, găsiți instrucțiuni detaliate privind autoadministrarea.

Dacă utilizați mai mult ADYNOVI decât trebuie

Utilizați întotdeauna ADYNOVI exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. În cazul în care ați injectat mai mult ADYNOVI decât este recomandat, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați ADYNOVI

Nu injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Continuați cu următoarea injectare, conform programului și respectând sfatul medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați ADYNOVI

Nu încetați să utilizați ADYNOVI fără a vă consulta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă **apar reacții alergice severe, bruște** (anafilactice), injectarea **trebuie oprită imediat**. Adresați-vă **imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți una dintre următoarele manifestări precoce de reacții alergice (hipersensibilitate):

- erupție pe piele, urticarie, umflături, mâncărime pe tot corpul,
- umflarea buzelor și a limbii,
- respirație dificilă, respirație șuierătoare, senzație de apăsare în piept,
- senzație generalizată de rău,
- amețală și pierdere a conștienței.

Simptomele severe, incluzând dificultatea de a respira și senzația (iminentă) de leșin, necesită tratament de urgență.

La pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), se pot forma anticorpi inhibitori mai puțin frecvenți (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți). La pacienții netratați anterior, se pot forma foarte frecvenți anticorpi inhibitori ai factorului VIII (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți) (vezi pct. 2). Dacă se întâmplă acest lucru, medicamentul dumneavoastră poate să nu mai acționeze corect și s-ar putea să apară sângerări persistente. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Tuse

Inhibitori ai factorului VIII (la pacienți netratați anterior)

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Dureri de cap

Vărsături

Greață

Diaree

Erupție pe piele

Amețală

Erupție cutanată

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Înroșire, reacție alergică (hipersensibilitate)

Apariția de inhibitori ai factorului VIII [la pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament)]

Creștere a numărului unor tipuri de globule albe

Reacție la perfuzie
Înroșire a ochilor
Erupție cutanată pe pleoape
Reacție adversă a pielii la medicament

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
Reacții care pot pune viața în pericol (anafilaxie)

Reacții adverse suplimentare la adolescenți

Se estimează că frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la adolescenți sunt la fel ca și la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ADYNOVI

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pe parcursul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30 °C) pentru o singură perioadă de maxim 3 luni. În acest caz, medicamentul expiră la sfârșitul perioadei de 3 luni sau la data de expirare înscrisă pe flaconul medicamentului, oricare termen este atins primul. Vă rugăm să notați data expirării celor 3 luni de păstrare la temperatura camerei pe cutie. Acest medicament nu poate fi introdus din nou la frigider după ce a fost păstrat la temperatura camerei. Nu păstrați soluția la frigider după preparare.

Utilizați acest medicament în primele 3 ore după ce pulberea s-a dizolvat complet.

Medicamentul este destinat exclusiv pentru o singură utilizare. Eliminați soluția neutilizată în mod adecvat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ADYNOVI

- Substanța activă este ruriotocog alfa pegol (factor de coagulare VIII uman pegylat produs prin tehnologia ADN-ului recombinant). Fiecare flacon conține nominal 250, 500, sau 1 000 UI de ruriotocog alfa pegol.
- Flaconul cu solvent conține 2 ml de apă pentru preparate injectabile.

- Celelalte componente sunt manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan și polisorbit 80 (E433). Vezi pct. 2 „ADYNOVI conține sodiu” și „ADYNOVI conține polisorbit 80”.

Cum arată ADYNOVI și conținutul ambalajului

ADYNOVI se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (pulbere pentru soluție injectabilă). Pulberea este de culoare albă până la alb-gălbui, sfărâmicioasă. Solventul este o soluție limpede, incoloră. După reconstituire, soluția este limpede, incoloră și fără particule străine.

Fiecare ambalaj conține un flacon cu pulbere, un flacon cu solvent și un dispozitiv pentru reconstituire (BAXJECT II Hi-Flow).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Austria

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

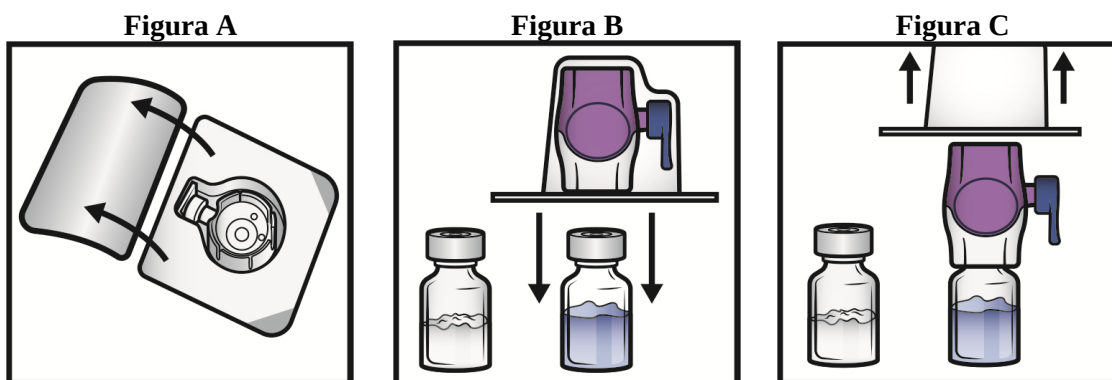
Instrucțiuni pentru preparare și administrare

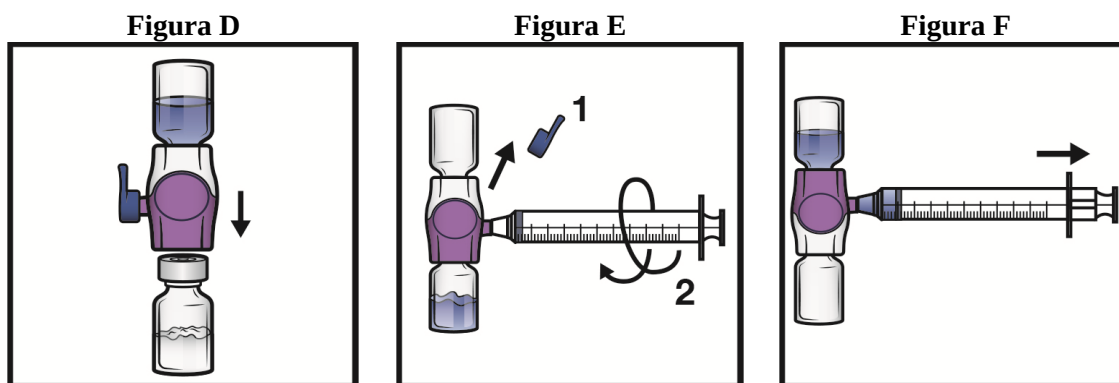
Pentru prepararea soluției utilizați numai solventul și dispozitivul de reconstituire furnizate în fiecare ambalaj de ADYNOVI. Pulberea nu trebuie amestecată cu alte medicamente sau solvenți, respectiv medicamentul nu trebuie utilizat cu alte dispozitive de reconstituire.

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când este administrat ADYNOVI, numele pacientului și numărul seriei de fabricație să fie înregistrate. Flaconul cu pulbere este prevăzut cu etichete care se desfac.

Instrucțiuni pentru reconstituire

- A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe etichete și cutie.
 - A nu se utiliza dacă dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow, sistemul de barieră sterilă sau ambalajul său sunt deteriorate sau prezintă orice semne de deteriorare.
1. Utilizați tehnica antiseptică (asigurând curățenia și eliminarea microorganismelor contaminante) și o suprafață de lucru plană în procedura de reconstituire.
 2. Lăsați flacoanele cu pulbere și solvent să ajungă la temperatura camerei înainte de utilizare (între 15 °C și 25 °C).
 3. Îndepărtați capacele de plastic de pe flacoanele cu pulbere și solvent.
 4. Curățați dopurile din cauciuc cu un tampon cu alcool și lăsați-le să se usuce înainte de utilizare.
 5. Deschideți ambalajul dispozitivului BAXJECT II Hi-Flow dezlipind capacul de hârtie fără a atinge interiorul (Figura A). A nu se îndepărta dispozitivul din ambalaj.
 6. Întoarceți ambalajul. Apăsăți drept pentru a introduce integral vârful de plastic transparent prin dopul de cauciuc al flaconului cu solvent (Figura B).
 7. Prințeți ambalajul BAXJECT II Hi-Flow de capătul acestuia și extrageți dispozitivul din ambalaj (Figura C). A nu se îndepărta capacul albastru de pe dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow. A nu se atinge vârful de plastic violet expus.
 8. Răsturnați sistemul astfel încât flaconul cu solvent să fie deasupra. Introduceți rapid și integral vârful de plastic violet în dopul flaconului cu pulbere, apăsând direct (Figura D). Vidul va absorbi solventul în flaconul cu pulbere.
 9. Rotiți ușor până când pulberea este complet dizolvată. A nu se păstra la frigider după reconstituire.





Instrucțiuni pentru injectare

Notă importantă:

- Inspectați soluția preparată pentru a depista eventualele particule și decolorări înainte de administrare (soluția trebuie să fie limpede, incoloră și fără particule). Nu utilizați ADYNOVI dacă soluția nu este limpede sau dacă nu este complet dizolvată.
1. Îndepărtați capacul albastru de pe dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow (Figura E). **Nu introduceți aer în seringă.** Conectați seringă la dispozitivul BAXJECT II Hi-Flow. Se recomandă utilizarea unei seringi luer-lock.
 2. Răsturnați sistemul (astfel încât flaconul cu pulbere să fie deasupra). Extrageți soluția reconstituită în seringă, trăgând pistonul încet (Figura F).
 3. Deconectați seringă; montați un ac corespunzător și injectați intravenos. Dacă unui pacient trebuie să i se administreze mai mult de un flacon cu ADYNOVI, conținutul flacoanelor multiple se poate extrage în aceeași seringă.
Pentru reconstituirea fiecărui flacon ADYNOVI cu solvent, este nevoie de un dispozitiv separat de BAXJECT II Hi-Flow.
 4. A se administra într-un interval de maxim 5 minute (rata maximă de perfuzie este de 10 ml pe minut).
 5. Eliminați soluția neutilizată în mod adecvat.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Tratamentul la nevoie

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat de activitate în plasmă (în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Următorul tabel poate fi folosit ca ghid de dozaj în episoadele de hemoragie și intervenții chirurgicale.

Tabelul 1: Ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice și intervențiilor chirurgicale

Gradul hemoragiei/tipul de procedură chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Hemoragie Hemartroză incipientă, sângerare musculară sau sângerare orală.	20 – 40	Se repetă injecțiile la interval de 12-24 de ore, cel puțin 1 zi, până la oprirea episodului de sângerare, după cum o indică evoluția durerii, sau până la vindecare.
Hemartroză mai extinsă, sângerare musculară sau hematom.	30 – 60	Se repetă injecțiile la interval de 12 până la 24 de ore, timp de 3-4 zile sau mai mult, până la dispariția durerii și a manifestărilor acute de dizabilitate.
Hemoragii care pun viața în pericol.	60 – 100	Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până la îndepărtarea pericolului.
Intervenție chirurgicală <i>Minoră</i> Inclusiv extracții dentare.	30 – 60	La interval de 24 de ore cel puțin o zi, până la vindecare.
<i>Majoră</i>	80 – 100 (pre și postoperator)	Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până când se obține vindecarea adecvată a plăgii, apoi se continuă tratamentul încă alte cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Profilaxia

În cazul profilaxiei pe termen lung, doza recomandată de ADYNOVI este de 40 până la 50 UI per kg greutate corporală de două ori pe săptămână, la interval de 3 până la 4 zile. Poate fi luată în considerare ajustarea dozelor și a intervalelor dintre administrări în funcție de nivelul de factor VIII atins și de tendința individuală la sângerare.

Copii și adolescenți

Tratamentul la nevoie privind dozele pentru copii și adolescenți (12 până la 18 ani) este același ca la pacienții adulți. Tratamentul profilactic la pacienții cu vârstă cuprinsă între 12 și < 18 ani este similar cu cel la pacienții adulți. Siguranța pe termen lung a ADYNOVI la copii cu vârstă sub 12 ani nu a fost încă stabilită. Poate fi luată în considerare ajustarea dozelor și a intervalelor dintre administrări în funcție de nivelul de factor VIII atins și de tendința individuală la sângerare.

Prospect: Informații pentru utilizator

ADYNOVI 250 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ADYNOVI 500 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
ADYNOVI 1 000 UI / 2 ml pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

ruriotocog alfa pegol (factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ADYNOVI și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADYNOVI
3. Cum să utilizați ADYNOVI
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ADYNOVI
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ADYNOVI și pentru ce se utilizează

ADYNOVI conține substanța activă ruriotocog alfa pegol, factor VIII de coagulare uman pegylat. Factorul VIII de coagulare uman a fost modificat pentru a prelungi durata sa de acțiune. Factorul VIII este necesar pentru formarea cheagurilor de sânge în vederea opririi sângerării. În cazul pacienților cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII), acesta este absent sau nu acționează corespunzător.

ADYNOVI se utilizează pentru tratamentul și prevenirea sângerării la pacienți începând cu vârsta de 12 ani cu hemofilie A (o tulburare ereditară de coagulare a sângelui, cauzată de absența factorului VIII).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați ADYNOVI

Nu utilizați ADYNOVI:

- dacă sunteți alergic la ruriotocog alfa pegol, octocog alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă sunteți alergic la proteinele de șoarece sau de hamster

Dacă nu sunteți sigur în legătură cu acest lucru, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Este important să țineți o evidență a numărului lotului de ADYNOVI. Prin urmare, de fiecare dată când primiți un nou ambalaj de ADYNOVI, notați data și numărul lotului (care este menționat pe ambalaj după Lot) și păstrați această informație într-un loc sigur.

Înainte să utilizați ADYNOVI, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Există un risc minor de a dezvolta o reacție anafilactică (o reacție alergică severă, instalată brusc) la ADYNOVI. Trebuie să cunoașteți semnele precoce ale reacțiilor alergice cum sunt: erupția pe piele, urticaria, papulele (umflăturile), senzația de mâncărime generalizată, umflarea buzelor și a limbii, dificultatea de a respira, respirația șuierătoare, senzația de apăsare în piept, starea generală de rău și amețeala. Acestea ar putea fi semne de debut ale unui șoc anafilactic; alte semne pot fi amețeala extremă însoțită de pierderea conștienței și dificultăți extreme în respirație. Dacă apare oricare dintre simptome, opriți imediat injectarea și adresați-vă medicului dumneavoastră. Simptomele severe, incluzând dificultățile la respirație și (iminența de) leșin necesită instituirea promptă a tratamentului de urgență.

Dacă aveți o afecțiune a inimii spuneți medicului dumneavoastră, deoarece prezentați un risc crescut de apariție a unor complicații de coagulare a sângelui.

Pacienții care dezvoltă inhibitori ai factorului VIII

Formarea inhibitorilor (anticorpilor) este o complicație cunoscută, care poate apărea în timpul tratamentului cu toate medicamentele care conțin factor VIII. Acești inhibitori, în special dacă sunt prezenți în concentrații mari, fac ca tratamentul să nu mai funcționeze în mod corespunzător și dumneavoastră sau copilul dumneavoastră veți fi monitorizați cu atenție pentru a se descoperi dezvoltarea acestor inhibitori. Dacă sângerarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră nu este controlată cu ADYNOVI, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Complicații asociate cateterului

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie ținut cont de riscurile de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, prezența bacteriilor în sânge și tromboză la nivelul locului cateterului.

Copii și adolescenți

ADYNOVI poate fi utilizat numai la adolescenți și adulți (cu vârsta de 12 ani și peste). Atenționările și precauțiile enumerate sunt valabile și în cazul adolescenților.

ADYNOVI împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Hemofilia A apare rar la femei. Prin urmare, nu există experiență privind utilizarea ADYNOVI în timpul sarcinii și alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

ADYNOVI nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

ADYNOVI conține sodiu

ADYNOVI conține 10 mg de sodiu (componenta principală a sării de gătit/de masă) per flacon. Acest lucru este echivalent cu 0,5% din doza zilnică maximă recomandată de sodiu pentru un adult. În funcție de greutatea dumneavoastră corporală și de doza dumneavoastră de ADYNOVI, vi se pot administra mai multe flacoane. Acest lucru trebuie luat în considerare dacă urmați un regim alimentar sărac în sare.

ADYNOVI conține polisorbate 80

Acest medicament conține 0,5 mg de polisorbate 80 per fiecare flacon echivalent cu 0,25 mg/ml. Polisorbati pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați ADYNOVI

Tratamentul cu ADYNOVI va fi inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu hemofilie A.

Medicul dumneavoastră vă va calcula doza de ADYNOVI în funcție de starea dumneavoastră și de greutatea corporală și în funcție de tipul tratamentului: pentru prevenirea sau pentru tratamentul sângerării. Frecvența administrării depinde de efectul ADYNOVI asupra dumneavoastră. De obicei, terapia de substituție cu ADYNOVI este un tratament pe viață.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Prevenirea sângerării

Doza obișnuită de ADYNOVI este cuprinsă între 40 și 50 UI per kg greutate corporală, administrată de 2 ori pe săptămână.

Tratamentul sângerării

Doza de ADYNOVI este calculată în funcție de greutatea dumneavoastră și de nivelul de factor VIII care trebuie atins. Nivelul de factor VIII necesar depinde de severitatea și locul producerii sângerării. Dacă credeți că efectul ADYNOVI nu este suficient, adresați-vă medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va recomanda efectuarea de teste de laborator adecvate, pentru a se asigura că aveți un nivel corespunzător de factor VIII. Acest lucru este important mai ales dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală majoră.

Utilizarea la copii și adolescenți

ADYNOVI poate fi utilizat numai la adolescenți și adulți (cu vârsta de 12 ani și peste). De asemenea, doza la adolescenți este calculată în funcție de greutate și este aceeași doză ca și la adulți.

Cum se administrează ADYNOVI

ADYNOVI se injectează de obicei într-o venă (intravenos) de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Administrarea ADYNOVI sub formă de injecție se poate face și de către dumneavoastră sau de către o altă persoană, însă numai după ce ați primit instructajul corespunzător. La sfârșitul acestui prospect, găsiți instrucțiuni detaliate privind autoadministrarea.

Dacă utilizați mai mult ADYNOVI decât trebuie

Utilizați întotdeauna ADYNOVI exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. În cazul în care ați injectat mai mult ADYNOVI decât este recomandat, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați ADYNOVI

Nu injectați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Continuați cu următoarea injectare, conform programului și respectând sfatul medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați ADYNOVI

Nu încetați să utilizați ADYNOVI fără a vă consulta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă **apar reacții alergice severe, bruște** (anafilactice), injectarea **trebuie oprită imediat**. Adresați-vă **imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți una dintre următoarele manifestări precoce de reacții alergice (hipersensibilitate):

- erupție pe piele, urticarie, umflături, mâncărime pe tot corpul,
- umflarea buzelor și a limbii,
- respirație dificilă, respirație șuierătoare, senzație de apăsare în piept,
- senzație generalizată de rău,
- amețală și pierdere a conștienței.

Simptomele severe, incluzând dificultatea de a respira și senzația (iminentă) de leșin, necesită tratament de urgență.

La pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), se pot forma anticorpi inhibitori mai puțin frecvenți (pot afecta până la 1 din 100 de pacienți). La pacienții netratați anterior, se pot forma foarte frecvenți anticorpi inhibitori ai factorului VIII (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți) (vezi pct. 2). Dacă se întâmplă acest lucru, medicamentul dumneavoastră poate să nu mai acționeze corect și s-ar putea să apară sângerări persistente. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

Tuse

Inhibitori ai factorului VIII (la pacienți netratați anterior)

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Dureri de cap

Vărsături

Greață

Diaree

Erupție pe piele

Amețală

Erupție cutanată

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Înroșire, reacție alergică (hipersensibilitate)

Apariția de inhibitori ai factorului VIII [la pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament)]

Creștere a numărului unor tipuri de globule albe

Reacție la perfuzie
Înroșire a ochilor
Erupție cutanată pe pleoape
Reacție adversă a pielii la medicament

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)
Reacții care pot pune viața în pericol (anafilaxie)

Reacții adverse suplimentare la adolescenți

Se estimează că frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la adolescenți sunt la fel ca și la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ADYNOVI

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se ține blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pe parcursul perioadei de valabilitate, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 30 °C) pentru o singură perioadă de maxim 3 luni. În acest caz, medicamentul expiră la sfârșitul perioadei de 3 luni sau la data de expirare înscrisă pe flaconul medicamentului, oricare termen este atins primul. Vă rugăm să notați data expirării celor 3 luni de păstrare la temperatura camerei pe cutie. Acest medicament nu poate fi introdus din nou la frigider după ce a fost păstrat la temperatura camerei. Nu păstrați soluția la frigider după preparare.

Utilizați acest medicament în primele 3 ore după ce pulberea s-a dizolvat complet.

Medicamentul este destinat exclusiv pentru o singură utilizare. Eliminați soluția neutilizată în mod adecvat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ADYNOVI

- Substanța activă este ruriotocog alfa pegol (factor de coagulare VIII uman pegylat produs prin tehnologia ADN-ului recombinant). Fiecare flacon conține nominal 250, 500, sau 1 000 UI de ruriotocog alfa pegol.
- Flaconul cu solvent conține 2 ml de apă pentru preparate injectabile.

- Celelalte componente sunt manitol (E421), trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat (E509), tris(hidroximetil)aminometan și polisorbit 80 (E433). Vezi pct. 2 „ADYNOVI conține sodiu” și „ADYNOVI conține polisorbit 80”.

Cum arată ADYNOVI și conținutul ambalajului

ADYNOVI se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă (pulbere pentru soluție injectabilă). Pulberea este de culoare albă până la alb-gălbui, sfărâmicioasă. Solventul este o soluție limpede, incoloră. După reconstituire, soluția este limpede, incoloră și fără particule străine.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Austria

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

Instrucțiuni pentru preparare și administrare

ADYNOVI nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau solvenți.

Se recomandă insistent ca de fiecare dată când este administrat ADYNOVI, numele pacientului și numărul seriei de fabricație să fie înregistrate. Blisterul este prevăzut cu etichete care se desfac.

Instrucțiuni pentru reconstituire

- A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe etichete și cutie.
 - A nu se utiliza în cazul în care blisterul are sigiliul rupt sau deteriorat
 - Nu păstrați soluția la frigider după preparare.
1. Dacă produsul este încă păstrat la frigider, scoateți blisterul sigilat (conține flacoanele cu pulbere și solvent preasamblate cu sistemul pentru reconstituire) din frigider și lăsați-le să ajungă la temperatura camerei (între 15 °C și 25 °C).
 2. Spălați-vă bine pe mâini utilizând săpun și apă caldă.
 3. Deschideți blisterul dispozitivului ADYNOVI dezlipind capacul de hârtie. Scoateți sistemul BAXJECT III din blister.
 4. Puneți flaconul cu pulbere pe o suprafață plană, cu flaconul cu solvent situat deasupra (Figura 1). Flaconul cu solvent are o bandă albastră. Nu scoateți capacul albastru decât atunci când veți primi indicația să procedați astfel, într-un pas ulterior.
 5. Ținând cu o mână flaconul cu pulbere din sistemul BAXJECT III, apăsați ferm cu cealaltă mână pe flaconul cu solvent până când sistemul se îmbină complet și solventul curge în flaconul cu pulbere (Figura 2). Nu înclinați sistemul până când transferul nu este complet.
 6. Verificați dacă întreaga cantitate de solvent a fost transferată. Rotiți ușor, până la dizolvarea completă a pulberii (figura 3). Asigurați-vă că pulberea s-a dizolvat complet; în caz contrar, soluția reconstituită nu va trece toată prin filtrul dispozitivului. Produsul se dizolvă rapid (de obicei, în mai puțin de 1 minut). După reconstituire soluția trebuie să fie limpede, incoloră și să nu prezinte particule străine.

Figura 1

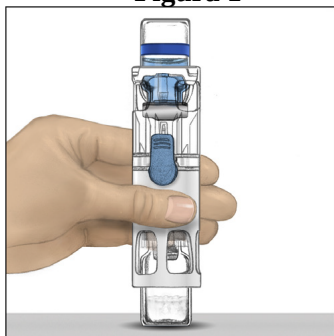


Figura 2

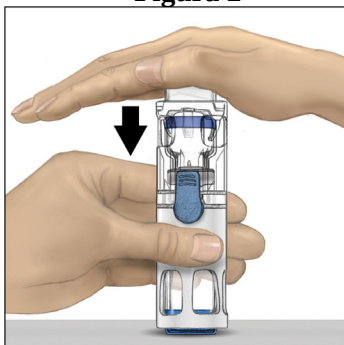


Figura 3

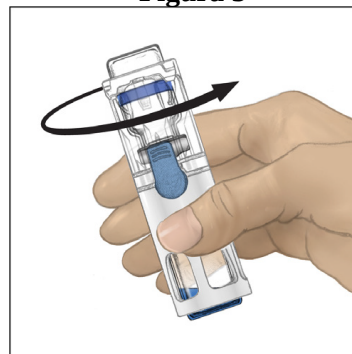


Figura 4

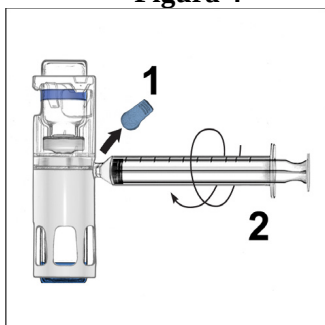
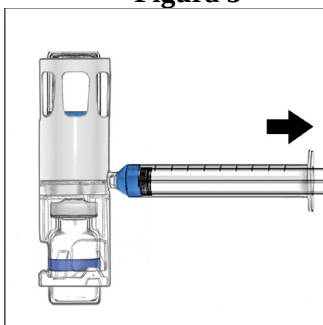


Figura 5



Instrucțiuni pentru injectare

În timpul administrării soluției este necesară utilizarea unei tehnici antiseptice (asigurând curățenia și eliminarea microorganismelor contaminante).

Notă importantă:

- Inspectați soluția preparată pentru a depista eventualele particule și decolorări înainte de administrare (soluția trebuie să fie limpede, incoloră și fără particule).
Nu utilizați dacă soluția nu este limpede sau dacă nu este complet dizolvată.
1. Îndepărtați capacul albastru de pe BAXJECT III (Figura 4). **Nu introduceți aer în seringă.** Conectați seringă la BAXJECT III. Se recomandă utilizarea unei seringi luer-lock.
 2. **Răsturnați sistemul** (astfel încât flaconul cu pulbere să fie deasupra). Extrageți soluția reconstituită în seringă, trăgând pistonul încet (Figura 5).
 3. Deconectați seringă și atașați un ac adecvat la seringă și injectați soluția reconstituită într-o venă. Dacă unui pacient urmează să i se administreze mai mult de un flacon de ADYNOVI, conținutul mai multor flacoane poate fi aspirat în aceeași seringă.
 4. Administrați pe parcursul unui interval de până la 5 minute (rata maximă de perfuzie 10 ml pe min).
 5. Eliminați soluția neutilizată în mod adecvat.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Tratamentul la nevoie

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat de activitate în plasmă (în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Următorul tabel poate fi folosit ca ghid de dozaj în episoadele de hemoragie și intervenții chirurgicale.

Tabelul 1: Ghid de dozaj în cazul episoadelor hemoragice și intervențiilor chirurgicale

Gradul hemoragiei/tipul de procedură chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Hemoragie Hemartroză incipientă, sângerare musculară sau sângerare orală.	20 – 40	Se repetă injecțiile la interval de 12-24 de ore, cel puțin 1 zi, până la oprirea episodului de sângerare, după cum o indică evoluția durerii, sau până la vindecare.
Hemartroză mai extinsă, sângerare musculară sau hematom.	30 – 60	Se repetă injecțiile la interval de 12 până la 24 de ore, timp de 3-4 zile sau mai mult, până la dispariția durerii și a manifestărilor acute de dizabilitate.
Hemoragii care pun viața în pericol.	60 – 100	Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore până la îndepărtarea pericolului.

Gradul hemoragiei/tipul de procedură chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Intervenție chirurgicală <i>Minoră</i> Inclusiv extracții dentare.	30 – 60	La interval de 24 de ore cel puțin o zi, până la vindecare.
<i>Majoră</i>	80 – 100 (pre și postoperator)	Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până când se obține vindecarea adecvată a plăgii, apoi se continuă tratamentul încă alte cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Profilaxia

În cazul profilaxiei pe termen lung, doza recomandată de ADYNOVI este de 40 până la 50 UI per kg greutate corporală de două ori pe săptămână, la interval de 3 până la 4 zile. Poate fi luată în considerare ajustarea dozelor și a intervalelor dintre administrări în funcție de nivelul de factor VIII atins și de tendința individuală la sângerare.

Copii și adolescenți

Tratamentul la nevoie privind dozele pentru copii și adolescenți (12 până la 18 ani) este același ca la pacienții adulți. Tratamentul profilactic la pacienții cu vârstă cuprinsă între 12 și < 18 ani este similar cu cel la pacienții adulți. Siguranța pe termen lung a ADYNOVI la copii cu vârstă sub 12 ani nu a fost încă stabilită. Poate fi luată în considerare ajustarea dozelor și a intervalelor dintre administrări în funcție de nivelul de factor VIII atins și de tendința individuală la sângerare.