

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

### 1. IME LEKA

ADYNOVI, 250 i.j./2 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju  
ADYNOVI, 500 i.j./2 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju  
ADYNOVI, 1000 i.j./2 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

INN: rurioktokog alfa pegol (pegilovani humani faktor koagulacije VIII (rDNK))

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ADYNOVI 250 i.j./2 mL prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 250 i.j. humanog faktora koagulacije VIII (rDNK), rurioktokog alfa pegola.

Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora sadrži 125 i.j./mL rurioktokog alfa pegola.

ADYNOVI 500 i.j./2 mL prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 500 i.j. humanog faktora koagulacije VIII (rDNK), rurioktokog alfa pegola.

Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora sadrži 250 i.j./mL rurioktokog alfa pegola.

ADYNOVI 1000 i.j./2 mL prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Jedna bočica nominalno sadrži 1000 i.j. humanog faktora koagulacije VIII (rDNK), rurioktokog alfa pegola.

Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora sadrži 500 i.j./mL rurioktokog alfa pegola.

Aktivnost (i.j.) se određuje korišćenjem hromogenim testom. Specifična aktivnost leka ADYNOVI je otprilike 4000-6500 i.j./mg proteina.

Aktivna supstanca rurioktokog alfa pegol je kovalentni konjugat proteina oktokog alfa\* sa polietilen glikolom (PEG) od 20 kDa.

\*Humani faktor VIII proizveden tehnologijom rekombinantne DNK u ćelijskoj liniji jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary, CHO*).

Pomoćna(e) supstanca(e) sa poznatim dejstvom

Jedna bočica sa praškom sadrži 0,45 mmol (10 mg) natrijuma, videti odeljak 4.4.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

Prašak: beo do skoro beo trošan prašak.

Rastvarač: bistar i bezbojan rastvor.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lečenje i profilaksa krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII) uzrasta 12 i više godina.

### 4.2 Doziranje i način primene

Terapiju treba sprovoditi pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju hemofilije.

#### Prethodno nelečeni pacijenti

Bezbednost i efikasnost leka ADYNOVI kod prethodno nelečenih pacijenata još nisu ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

#### Praćenje terapije

Tokom terapije se preporučuje određivanje nivoa faktora VIII na odgovarajući način zbog utvrđivanja doze koju treba primeniti i učestalosti primene infuzija. Odgovor na terapiju faktorom VIII može se razlikovati kod individualnih pacijenata, uz različito poluvreme eliminacije i *recovery* vrednosti. Doza koja se zasniva na telesnoj masi može zahtevati prilagođavanje kod nehranjenih ili gojaznih pacijenata. U slučaju velikih hirurških intervencija neophodno je precizno praćenje supstitucione terapije pomoću analize koagulacije (aktivnost faktora VIII u plazmi).

Studija na terenu je pokazala da se nivoi faktora VIII u plazmi mogu pratiti uz pomoć testa sa hromogenim supstratom ili jednofaznog testa koagulacije koji se rutinski koriste u kliničkim laboratorijama.

#### Doziranje

Doza i trajanje supstitucione terapije zavise od težine nedostatka faktora VIII, od mesta i obima krvarenja kao i od kliničkog stanja kod pacijenata.

Broj primenjenih jedinica faktora VIII se izražava u internacionalnim jedinicama (i.j.), koje su povezane sa trenutnim standardom Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za koncentrat za lekove sa faktorom VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se u procentima (u odnosu na normalnu humanu plazmu) ili poželjnije u internacionalnim jedinicama (u odnosu na međunarodne standarde za faktor VIII u plazmi).

Jedna internacionalna jedinica (i.j.) aktivnosti faktora VIII odgovara količini faktora VIII u jednom mL normalne humane plazme.

#### Terapija po potrebi

Izračunavanje potrebne doze faktora VIII zasniva se na empirijskom saznanju da 1 i.j. faktora VIII po kg telesne mase povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 i.j./dL. Potrebna doza određuje se uz pomoć sledeće formule:

Potreban broj internacionalnih jedinica (i.j.) = telesa masa (kg) x željeno povećanje faktora VIII (%) x 0,5

Količina koja će se primenjivati i učestalost primene uvek treba da budu orijentisani na kliničku efikasnost u svakom pojedinačnom slučaju.

U slučaju sledećih hemoragijskih događaja, navedenih u nastavku teksta, aktivnost faktora VIII ne sme pasti ispod zadatog nivoa aktivnosti u plazmi (u % od normalne vrednosti ili i.j./dL) u odgovarajućem periodu.

Sledeća Tabela 1 se može koristiti kao vodič za doziranje kod hemoragijskih epizoda i hirurških zahvata:

<b>Tabela 1</b> Vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i hirurških zahvata		
<b>Stepen hemoragije/vrsta hirurške procedure</b>	<b>Potreban nivo faktora VIII (% ili i.j./dL)</b>	<b>Učestalost doza (sati)/trajanje terapije (dani)</b>
<b>Hemoragija</b> Početna hemartroza, krvarenje u mišićima ili oralno krvarenje.	20 - 40	Ponavljati injekcije na svakih 12 do 24 sata. Najmanje 1 dan, dok se ne zaustavi krvarenje na koje ukazuje bol, ili do izlječenja.
Obilna hemartroza, krvarenje u mišićima ili hematom	30 - 60	Ponavljati injekcije na svakih 12 do 24 sata tokom 3-4 dana ili duže do prestanka bola i akutne onesposobljenosti.
Hemoragije opasne po život.	60 - 100	Ponavljati injekcije na svakih 8 do 24 sata dok se ne eliminiše opasnost.
<b>Hirurški zahvati</b> <i>Manji</i> Uključujući vađenje zuba.	30 - 60	Svaka 24 sata tokom najmanje 1 dana, do izlječenja.
<i>Veći</i>	80 - 100 (pre i postoperativno)	Ponavljati injekcije na svakih 8 do 24 sata do odgovarajućeg zarastanja rane, a zatim nastaviti terapiju još najmanje 7 dana da bi se aktivnost faktora VIII održavala na nivou od 30% do 60% (i.j./dL).

#### Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu se preporučuje doza od 40 do 50 i.j. leka ADYNOVI po kg telesne mase dva puta nedeljno u intervalima od 3 do 4 dana. Prilagođavanje doza i intervala primene se može razmotriti na osnovu dostignutih nivoa FVIII i individualne sklonosti ka krvarenju (videti odeljke 5.1 i 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

Doziranje po potrebi u terapiji pedijatrijskih pacijenata (12 do 18 godina) je isto kao i kod odraslih pacijenata. Profilaktička terapija pacijenata starih 12 do < 18 godina je ista kao i kod odraslih pacijenata. Trenutno dostupni podaci kod dece mlađe od 12 godina su opisani u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2. Prilagođavanje doza i intervala primene se može razmotriti na osnovu dostignutih nivoa FVIII i individualne sklonosti ka krvarenju (videti odeljke 5.1 i 5.2).

#### Način primene

Lek ADYNOVI se primenjuje intravenski.

Brzinu primene treba odrediti tako da odgovara pacijentu, a do najviše 10 mL/min.

Za uputstva o rekonstituciji leka pre primene videti odeljak 6.6.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu, oktokog alfa kao osnovni molekul ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Poznate alergijske reakcije na proteine miša ili hrčka.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

##### Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, jasno treba navesti ime i serijski broj primenjenog leka.

##### Preosetljivost

Pri primeni leka ADYNOVI moguće su reakcije preosetljivosti alergijskog tipa. Lek sadrži tragove proteina miša i hrčka. Ako se jave simptomi preosetljivosti, pacijentima treba savetovati da odmah prestanu da uzimaju lek i da se jave svom lekaru. Pacijenti treba da budu informisani o različitim znacima reakcija preosetljivosti, uključujući koprivnjaču, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, zviždanje u grudima, hipotenziju i anafilaksu.

U slučaju anafilaktičkog šoka, treba primeniti standardnu medicinsku terapiju šoka.

##### Inhibitori

Stvaranje neutrališućih antitela (inhibitora) na faktor VIII je poznata komplikacija u lečenju osoba sa hemofilijom A. Ti inhibitori su obično IgG imunoglobulini koji deluju protiv prokoagulantne aktivnosti faktora VIII, a njihova količina se određuje u Betezda jedinicama (BU) po mL plazme pomoću modifikovanog testa. Rizik od razvijanja inhibitora je u korelaciji sa težinom bolesti, kao i sa izloženošću faktoru VIII, a najveći je tokom prvih 20 dana izloženosti. U retkim slučajevima se inhibitori mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Zabeleženi su slučajevi ponovne pojave inhibitora (nizak titar) nakon prelaska sa jednog leka koji sadrži faktor VIII na drugi kod prethodno lečenih pacijenata sa više od 100 dana izloženosti, koji imaju prethodnu istoriju razvoja inhibitora. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje svih pacijenata zbog moguće pojave inhibitora nakon svakog prelaska sa jednog leka na drugi.

Klinički značaj razvoja inhibitora će zavisiti od titra inhibitora, pri čemu inhibitori sa niskim titrom koji su prolazno prisutni ili ostaju stalno niskog titra, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore sa visokim titrom.

Generalno, sve pacijente lečene lekovima koji sadrže faktor koagulacije VIII treba pažljivo pratiti radi eventualnog razvoja inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih opservacija i laboratorijskih testova. Ako se ne postignu očekivani nivoi aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolisati primenom odgovarajuće doze, treba sprovesti testiranje na prisustvo inhibitora faktora VIII. Kod pacijenata sa visokim nivoima inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti efikasna pa treba razmotriti druge terapijske opcije. Zbrinjavanje takvih pacijenata treba da vode lekari koji imaju iskustva u lečenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

##### Indukcija imunske tolerancije (IT)

Nema dostupnih kliničkih podataka vezanih za upotrebu leka ADYNOVI kod ITI.

##### Kardiovaskularni događaji

Kod pacijenata sa postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, supstituciona terapija u kojoj se koristi faktor VIII može povećati kardiovaskularni rizik.

##### Komplikacije povezane sa kateterom tokom terapije

Ako je potreban centralni venski kateter (engl. *central venous access device*, CVAD), treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih sa centralnim venskim kateterom, kao što su lokalne infekcije, bakterijemija i tromboza na mestu postavljenog katetera.

#### Razmatranja povezana sa pomoćnim supstancama

Nakon rekonstitucije ovaj lek sadrži 1 mmol (23 mg) natrijuma po bočici, pa se može reći da suštinski ne sadrži natrijum.

#### Ime i serijski broj leka

Strogo se preporučuje da se pri svakoj primeni leka ADYNOVI kod pacijenta, evidentiraju ime i broj serije leka kako bi se pratila veza između pacijenata i serije leka.

#### Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mere opreza se odnose i na odrasle osobe i na decu.

### **4.5 Interakcije sa drugim lekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu zabeležene interakcije lekova koji sadrže humani faktor koagulacije VIII (rDNK) sa drugim lekovima.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Nisu sprovedene studije reprodukcije sa faktorom VIII na životinjama. Zbog retke pojave hemofilije A kod žena, nisu dostupni podaci o primeni faktora VIII tokom trudnoće i dojenja. Faktor VIII se stoga u trudnoći i tokom dojenja sme koristiti samo ako za to postoje jasne indikacije.

### **4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek ADYNOVI ne utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

### **4.8 Neželjena dejstva**

#### Sažetak bezbednosnog profila

Retko su beležene preosetljivost ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, pečenje i bockanje na mestu injekcije, jezu, napade crvenila, generalizovanu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, uznemirenost, tahikardiju, stezanje u grudima, trnce, povraćanje i zviždanje u grudima) koje u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilakse (uključujući šok).

Do razvoja neutrališućih antitela (inhibitora) može doći kod pacijenata sa hemofilijom A koji su lečeni faktorom VIII, uključujući lek ADYNOVI. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestovati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima se preporučuje da se pacijent obrati specijalizovanom centru za hemofiliju (videti odeljak 5.1).

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Bezbednost leka ADYNOVI je procenjivana kod 365 prethodno lečenih pacijenata sa teškom hemofilijom A (faktor VIII manji od 1% od normalnog) koji su primili najmanje jednu dozu leka ADYNOVI u 6 završenih multicentrične, prospektivne, otvorene kliničke studije i 1 klinička studija koja je u toku.

Tabela u nastavku teksta, prikazuje neželjena dejstva prema MedDRA klasifikaciji sistema organa (Klasa sistema organa i Preporučeni termin).

Učestalosti su procenjivane prema sledećoj konvenciji: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nije poznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti neželjena dejstva su navedene od ozbiljnih ka manje ozbiljnim.

<b>Tabela 2: Prijavljena neželjena dejstva za lek ADYNOVI</b>		
<b>MedDRA Standardna klasifikacija prema sistemima organa</b>	<b>Neželjene reakcije</b>	<b>Učestalost po pacijentu</b>
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Inhibicija faktora VIII	Povremeno (PTPs)*
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	Povremeno
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Veoma često
	Vrtoglavica	Često
Poremećaji oka	Hiperemija oka	Povremeno
Vaskularni poremećaji	Napadi crvenila	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Često
	Mučnina	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Često
	Pruritični osip (osip praćen svrabom)	Povremeno
	Urtikarija	Često
Ispitivanja	Povećan broj eozinofila	Povremeno
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Reakcija u vezi sa infuzijom	Povremeno

\* Učestalost se zasniva na studijama sa svim lekovima sa FVIII koje su uključivale pacijente sa teškom hemofilijom A. PTPs = prethodno lečeni pacijenti (engl. previously-treated patients). Prikazane učestalosti su izračunate korišćenjem svih neželjenih događaja, onih koji su u vezi sa lekom ili onih koji nisu u vezi sa lekom

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

##### Preosetljivost

Zabeleženi događaj preosetljivosti bio je blagi prolazni osip koji nije bio ozbiljan, a koji se javio kod jednog dvogodišnjeg pacijenta kod koga se i ranije javljao osip tokom primene leka ADYNOVI.

##### Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina neželjenih reakcija kod dece biti ista kao i kod odraslih osoba. Bezbednost leka ADYNOVI procenjivana je kod 38 ispitanika < 6 godina i 34 ispitanika uzrasta 6 do < 12 godina koji su kumulativno imali ukupno 2880 dana izloženosti (DI) odnosno 2975 DI. Srednja (SD) starost bila je 3,3 (1,55) odnosno 8,1 (1,92) godina.

##### Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9 Preoziranje

Nisu prijavljeni bilo kakvi simptomi preoziranja rekombinantnim faktorom koagulacije VIII.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antihemoragici; faktor koagulacije krvi

ATC šifra: B02BD02

Kompleks faktora VIII/ von Willebrand-ovog faktora se sastoji od dva molekula (faktor VIII i von Willebrandov faktor) koji imaju različite fiziološke funkcije. Nakon infuzije pacijentu sa hemofilijom, faktor VIII se vezuje za von Willebrand-ov faktor u cirkulaciji pacijenta. Aktivirani faktor VIII igra ulogu kofaktora aktiviranog faktora IX, ubrzavajući konverziju faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X konvertuje protrombin u trombin. Trombin zatim konvertuje fibrinogen u fibrin i krvni ugrušak se može formirati. Hemofilija A je nasledni poremećaj koagulacije krvi povezan sa X-hromozomom, koji nastaje usled smanjenja koncentracije faktora VIII:C, a manifestuje se u vidu obilnih krvarenja u zglobne prostore, mišiće ili unutrašnje organe bilo spontano ili kao rezultat slučajne ili operativne traume. Supstitucionom terapijom koncentracija faktora VIII u plazmi se povećava, čime se obezbeđuje privremena korekcija deficita faktora VIII i koriguje se sklonost ka krvarenju.

Rurioktokog alfa pegol je pegilovani rekombinantni humani faktor VIII sa produženim poluživotom. Rurioktokog alfa pegol je kovalentni konjugat oktokoga alfa koji se sastoji od 2332 aminokiseline sa reagensom polietilen glikolom (PEG) (molekulska masa 20 kDa). Terapijska aktivnost rurioktokog alfa pegola potiče od oktokoga alfa, koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK u ćelijama jajnika kineskog hrčka. Oktokog alfa se potom kovalentno konjuguje sa reagensom PEG. PEG grupa je konjugovana sa oktokogom alfa da bi se povećao poluživot u plazmi.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

Bezbednost, efikasnost i farmakokinetika leka ADYNOVI procenjivane su u jednoj pivotalnoj multicentričnoj, otvorenoj, prospektivnoj kliničkoj studiji u kojoj je poređena efikasnost profilaktičkog režima terapije pri doziranju dva puta nedeljno sa terapijom po potrebi i utvrđena hemostatska efikasnost u lečenju epizoda krvarenja. Ukupno 137 prethodno lečenih pacijenata muškog pola (starih 12 do 65 godina) sa teškom hemofilijom A je primilo najmanje jednu infuziju leka ADYNOVI. Dvadeset i pet od 137 ispitanika bili su adolescenti (12 do manje od 18 godina).

#### Imunogenost

Nijedan od ispitanika koji su učestvovali u jednoj ili više od 6 završenih kliničkih studija sprovedenih kod prethodno lečenih pacijenata (PTP) nije razvio perzistentna neutrališuća (inhibitorna) antitela na FVIII  $\geq 0.6$  BU/mL (na osnovu Nijmegenove modifikacije Betezda eseja). Jedan pacijent je razvio prolazni FVIII inhibitor na najnižoj granici pozitivnosti (0.6 BU) tokom personalizovanog profilaktičkog ciljanja nivoa FVIII od 8-12%.

Iz tekućih studija kod prethodno nelečenih pacijenata  $< 6$  godina sa teškom hemofilijom A, dobijeni su preliminarni izveštaji o 9 slučajeva kod kojih je došlo do razvoja FVIII inhibitora udruženih sa terapijom lekom ADYNOVI.

#### *Profilaktička terapija*

Ispitanici su primali profilaksu lekom ADYNOVI u dozi od 40-50 i.j. po kg dva puta nedeljno (n= 120) ili terapiju po potrebi (n= 17) lekom ADYNOVI u dozi od 10-60 i.j. po kg tokom perioda od 6 meseci. Medijana intervala doziranja je bila 3,6 dana a srednja doza (SD) bila je 48,7 (4,4) i.j./kg. Od 120 ispitanika koji su primali profilaksu, 118 (98%) ih je ostalo na

početnom preporučenom režimu bez prilagođavanja doze, a kod 2 ispitanika je doza povećana na 60 i.j./kg tokom profilakse zbog krvarenja u ciljanim zglobovima.

U populaciji lečenoj po protokolu, odnosno kod koje je doziranje bilo prema zahtevima specifičnim za protokol, ukupno 101 ispitanik bio je na režimu doziranja dva puta nedeljno u grupi koja je primala profilaksu, a 17 ispitanika lečeno je po epizodi u grupi lečenoj po potrebi. Medijana anualizovane stope krvarenja (ABR) u grupi lečenoj po potrebi iznosila je 41,5 u poređenju sa 1,9 kod primene režima profilakse dva puta nedeljno. Medijana ABR za zglobove (Q1, Q3) u grupi lečenoj po potrebi bila je 38,1 (24,5; 44,6) u poređenju sa 0,0 (0,0; 2,0) kod režima profilakse, a medijana ABR za spontano krvarenje bila je 21,6 (11,2; 33,2) u grupi lečenoj po potrebi u poređenju sa 0,0 (0,0; 2,2) kod profilakse. Rezultati kod populacije sa potpunim podacima za analizu bili su slični onima za populaciju lečenu prema protokolu. Napominjemo da ABR nije uporediva između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih studija.

Od 101 ispitanika 40 (40%) nije imalo epizode krvarenja, 58 od 101 ispitanika (57%) nije imalo epizode krvarenja u zglobovima i 58 od 101 ispitanika (57%) nije imalo spontane epizode krvarenja u grupi koja je dobijala profilaksu. Svi ispitanici u grupi po potrebi imali su neku epizodu krvarenja, uključujući epizodu krvarenja u zglobovima ili spontanu epizodu krvarenja.

#### *Lečenje epizoda krvarenja:*

U populaciji lečenoj po protokolu, ukupno je lečeno 518 epizoda krvarenja lekom ADYNOVI. Od toga, 361 epizoda krvarenja (n= 17 ispitanika) se javila u grupi koja je dobijala terapiju po potrebi a 157 (n= 61 ispitanik) u grupi koja je dobijala profilaksu. Medijana doze po infuziji za lečenje svih epizoda krvarenja kod populacije lečene po protokolu bila je 32,0 (interkvartilni raspon (IQR): 21,5) i.j. po kg. Sveukupno je 95,9% epizoda krvarenja bilo kontrolisano sa 1 do 2 infuzije a 85,5% sa samo 1 infuzijom. Od 518 epizoda krvarenja, 96,1% bilo je ocenjeno kao odlično (potpuno olakšanje bolova i prestanak objektivnih znakova krvarenja nakon pojedinačne infuzije) ili dobro (definitivno olakšanje bola i/ili poboljšanje znakova krvarenja nakon jedne infuzije) po pitanju njihovog odgovora na terapiju lekom ADYNOVI.

#### *Pedijatrijska populacija < 12 godina*

Ukupno 66 prethodno lečenih pacijenata sa teškom hemofilijom A (32 ispitanika uzrasta <6 godina i 34 ispitanika uzrasta 6 do <12) dobijalo je dozu u pedijatrijskoj studiji. Režim profilakse bio je 40 do 60 i.j./kg leka ADYNOVI dva puta nedeljno. Srednja doza (SD) bila je 54,3 (6,3) i.j./kg a medijana učestalosti infuzija na nedeljnom nivou 1,87. Medijana sveukupnog ABR bila je 2,0 (interkvartilni raspon (IQR): 3,9) za 65 ispitanika u populaciji lečenoj prema protokolu, a medijana ABR za spontane epizode krvarenja i epizode krvarenja u zglobovima bila je 0 (interkvartilni raspon IQR): 1,9). Kod profilakse, 24 od 65 ispitanika (37%) nije imalo epizode krvarenja, 47 od 65 ispitanika (72%) nije imalo epizode krvarenja u zglobovima i 43 od 65 ispitanika (66%) nije imalo epizode spontanog krvarenja.

Od 70 epizoda krvarenja zabeleženih tokom pedijatrijske studije, 82,9% je kontrolisano 1 infuzijom, a 91,4% je kontrolisano sa 1 ili 2 infuzije. Kod 63 od 70 (90%) epizoda krvarenja kontrola krvarenja bila je ocenjena kao odlična (potpuno olakšanje bolova i prestanak objektivnih znakova krvarenja nakon pojedinačne infuzije) ili dobra (definitivno olakšanje bola i/ili poboljšanje znakova krvarenja nakon jedne infuzije).

#### *Perioperativno zbrinjavanje (hirurška profilaksa)*

Kod 21 pojedinačnog ispitanika u studiji hirurških zahvata sprovedena je i ocenjena ukupno 21 velika hirurška procedura i 5 dodatnih manjih hirurških procedura. Kod većih hirurških zahvata, preoperativna udarna doza kretala se u rasponu od 36 i.j./kg do 109 i.j./kg (medijana: 63 i.j./kg) a postoperativna ukupna doza se kretala u rasponu od 186 i.j./kg do 1320 i.j./kg (medijana: 490 i.j./kg). Medijana ukupne doze za veće hirurške zahvate bila je 553 i.j./kg



(raspon: 248-1394 i.j./kg), a medijana ukupne doze kod manjih hirurških zahvata bila je 106 i.j./kg (raspon: 76-132 i.j./kg).

Perioperativna hemostatska efikasnost ocenjena je kao odlična (gubitak krvi manji od ili jednak očekivanom za istu vrstu postupka koja je sprovedena kod pacijenta koji nema hemofiliju, a potrebne krvne komponente za transfuzije manje od ili jednake onima koje su očekivane u populaciji koja nema hemofiliju) kod svih 26 (21 većih, 5 manjih) postupaka. Medijana (interkvartilni raspon (IQR)) zabeleženog intraoperativnog gubitka krvi (n=14) bila je 10,0 (20,0) mL u poređenju sa predviđenim prosečnim gubitkom krvi (n=14) od 150,0 (140,0) mL za veće ortopedске hirurške zahvate.

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata studija leka ADYNOVI u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za lečenje deficita kongenitalnog faktora VIII. Videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni.

#### *Dugoročna profilaktička terapija kod pedijatrijskih i odraslih ispitanika*

Dugoročna bezbednost i efikasnost leka ADYNOVI u profilaksi i lečenju epizoda krvarenja procenjena je kod 216 pedijatrijskih i odraslih prethodno lečenih pacijenata sa teškom hemofilijom A koji su ranije učestvovali u drugim studijama leka ADYNOVI ili nikada ranije nisu dobijali lek ADYNOVI. Kod lečene populacije, ispitanici su dobijali režim sa fiksnom dozom od 40 do 50 i.j./kg koja je primenjivana dva puta nedeljno ukoliko su bili stari  $\geq 12$  godina ili 40 to 60 i.j./kg ukoliko su bili stari  $< 12$  godina. Ova doza je prilagođavana do maksimalno 80 i.j./kg dva puta nedeljno ukoliko je to bilo potrebno da bi se održali minimalni nivoi FVIII pre primene naredne doze od  $> 1\%$ . Ispitanici koji su se odlučili za personalizovan (farmakokinetički prilagođen) profilaktički režim dobijali su doze do 80 i.j./kg po infuziji koje su ciljale najniže nivoe FVIII pre naredne doze  $\geq 3\%$  najmanje dva puta nedeljno. ABR su po profilaktičkom režimu, mestu krvarenja i etiologiji prikazane u Tabeli 3.

<b>Tabela 3: Anualizovana stopa krvarenja (ABR) po profilaktičkom režimu (ITT populacija)</b>				
<b>Etiologija mesta krvarenja</b>	Dva puta nedeljno (N=186)	Na svakih 5 dana (N=56)	Na svakih 7 dana (N=15)	PK- prilagođeno (N=25)
	<b>Srednja vrednost [Tačke procene - 95% Interval pouzdanosti]</b>			
Sveukupno	2,2 [1,85 – 2,69]	2,1 [1,54 – 2,86]	2,7 [1,44 -5,20]	2,6 [1,70 – 4,08]
Zglob	1,2 [0,96 – 1,58]	1,1 [0,81 – 1,55]	2,0 [0,90 - 4,62]	1,4 [0,91 – 2,17]
Spontano	1,2 [0,92 – 1,56]	1,3 [0,87 – 2,01]	1,8 [0,78- 4,06]	1,0 [0,54 – 1,71]

*Tačke procene i 95% interval pouzdanost dobijene su iz generalizovanog linearnog modela koji uklapa negativnu binomnu distribuciju sa logaritamskom funkcijom veze*  
*Ispitanici koji su dobijali doze u višestrukim režimima su uključeni u rezimee za višestruke režime.*  
*Uključuje sve ispitanike u studiji (odrasle i pedijatrijske ispitanike < 18 godina. Za primenu doza dva puta nedeljno kao i za farmakokinetički prilagođeno doziranje nije uključen ni jedan ispitanik < 12 godina u režim doziranja na svakih 5 i 7 dana.*  
*ITT = populacija planirana za lečenje; N = Broj ispitanika uključen u analizu*  
<sup>a</sup> *Ciljanje najnižih nivoe aktivnosti FVIII pre naredne doze  $\geq 3\%$  normalne*

Treba napomenuti da ABR nije uporediva između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih studija.

Dugoročna hemostatska efikasnost je procenjena kod 910 epizoda krvarenja koje su retirane lekom ADYNOVI i ocenjena je kao odlična ili dobra kod 88,5% epizoda krvarenja.

Kod svih starosnih kategorija kao i kod primene fiksnih doza i primene farmakokinetički prilagođenog režima doziranja, >85% terapija krvarenja je ocenjeno kao odlično ili dobro. Većina epizoda krvarenja je lečena primenom jedne (74,0%) ili dve (15,4%) infuzije.

*Klinička studija Personalizovane profilakse PROPEL kod adolescenata i odraslih ispitanika*  
Bezbednost i efikasnost leka ADYNOVI je procenjivana u jednoj prospektivnoj, randomizovanoj, otvorenoj multicentričnoj studiji kod 121 (115 randomizovanih) adolescenata (starih 12-18 godina) i odraslih prethodno lečenih pacijenata (PTP) sa teškom hemofilijom A tokom terapijskog perioda od 12 meseci. U ovoj studiji su poređena dva farmakokinetički vođena profilaktička režima doziranja leka ADYNOVI koji su imali za cilj najniže nivoe faktora VIII neposredno pre primene sledeće doze od 1-3% pri doziranju dva puta nedeljno (N=57) ili 8-12% pri primeni doza svakog drugog dana (N=58), procenom proporcija ispitanika koji su dostigli ukupnu ABR od 0 u drugom šestomesečnom ispitivanom periodu.

Prosečne profilaktičke doze primenjene kod grupa kod kojih je bio cilj da se postignu najniže vrednosti neposredno pre primene naredne doze od 1-3% odnosno 8-12 % bile su 3866,1 i.j./kg godišnje [srednji (SD) broj infuzija/nedeljno = 2,3 (0,58)] odnosno 7532,8 i.j./kg godišnje [(srednji broj (SD) infuzija/nedeljno = 3,6 (1,18)]. Nakon prilagođavanja doze tokom prvog šestomesečnog perioda profilakse, srednji najniži nivoi neposredno pre primene naredne doze u drugom šestomesečnom periodu (na osnovu jednofaznog testa koagulacije i izračunato do kraja planiranog intervala infuzija) kretali su se od 2,10 i.j./dL do 3,00 i.j./dL u grupi kod koje je najniži nivo neposredno pre naredne doze bio 1-3% odnosno 10,70 i.j./dL do 11,70 i.j./dL u grupi kod koje je najniži nivo neposredno pre naredne doze bio 8-12 %, što dokazuje da je doziranje kod ova 2 profilaktička režima generalno bilo adekvatno da se održe željeni najniži nivoi FVIII pre primene druge doze.

Primarna krajnja tačka studije, proporcionalan deo ispitanika koji su imali ukupnu ABR od 0 tokom drugog šestomesečnog perioda, nije dostignuta kod ITT populacije pacijenata ( $p = 0,0545$ ) ali je dostignuta kod populacije lečene po protokolu ( $p = 0,0154$ ). Proporcionalan deo randomizovanih ispitanika sa ukupnom anualizovanom stopom krvarenja, anualizovanom stopom spontanog krvarenja i anualizovanom stopom spontanog krvarenja u zglobovima (AJBR) od 0 tokom drugog šestomesečnog ispitivanog perioda prikazan je u Tabeli 4.

<b>Tabela 4: Anualizovana stopa krvarenja (ABR) 0, Drugi šestomesečni ispitivani period</b>		
	<b>Proporcionalan deo ispitanika bez krvarenja za 6 meseci [Tačka procene - 95% Interval pouzdanosti]</b>	
	<b>ITT Populacija</b>	
	<b>1-3% najniži nivo (N=57)</b>	<b>8-12% najniži nivo (N=58)</b>
<b>Ukupna ABR 0</b>	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
<b>Spontana ABR 0</b>	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
<b>Spontana AJBR 0</b>	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]
<i>ABR = Anualizovana stopa krvarenja. AJBR = Anualizovana stopa krvarenja u zglobovima. Anualizovana stopa krvarenja utvrđena deljenjem broja krvarenja po periodima opservacije u godinama.</i>		
	<b>Proporcionalan deo ispitanika bez krvarenja za 6 meseci [Tačka procene - 95% Interval pouzdanosti]</b>	
	<b>Populacija po protokolu</b>	
	<b>1-3% Najniži nivo (N=52)</b>	<b>8-12% Najniži nivo (N=43)</b>
<b>Ukupna ABR 0</b>	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
<b>Spontana ABR 0</b>	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
<b>Spontana AJBR 0</b>	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]

<b>Tabela 4: Anualizovana stopa krvarenja (ABR) 0, Drugi šestomesečni ispitivani period</b>	
<b>Proporcionalan deo ispitanika bez krvarenja za 6 meseci [Tačka procene - 95% Interval pouzdanosti]</b>	
<i>ABR = Anualizovana stopa krvarenja. AJBR = Anualizovana stopa krvarenja u zglobovima. Populacija po protokolu = svi ispitanici koji su završili drugi šestomesečni period profilaktičke terapije bez značajnih odstupanja od protokola koja bi uticala na rezultate studije. Anualizovana stopa krvarenja utvrđena deljenjem broja krvarenja po periodima opservacije u godinama..</i>	

Treba napomenuti da ABR nije uporediva između različitih koncentrata faktora i između različitih kliničkih studija.

Ukupna ABR, spontana ABR i spontana AJBR tokom Drugog šestomesečnog ispitivanog perioda prikazane su u Tabeli 5.

<b>Tabela 5: Anualizovana stopa krvarenja (ABR), Drugi šestomesečni ispitivani period</b>				
	<b>(ITT Populacija)</b>			
	<b>1-3% Najniži nivo (N=57)</b>		<b>8-12% Najniži nivo (N=53)</b>	
	Medijana	Srednja vrednost (SD)	Medijana	Srednja vrednost (SD)
Ukupna ABR	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
Spontana ABR	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
Spontana AJBR	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
<i>ABR = Anualizovana stopa krvarenja. AJBR = Anualizovana stopa krvarenja u zglobovima. Anualizovana stopa krvarenja utvrđena deljenjem broja krvarenja po periodima opservacije u godinama.</i>				
	<b>Populacija po protokolu</b>			
	<b>1-3% Najniži nivo (N=52)</b>		<b>8-12% Najniži nivo (N=43)</b>	
	Medijana	Srednja vrednost (SD)	Medijana	Srednja vrednost (SD)
Ukupna ABR	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
Spontana ABR	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
Spontana AJBR	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
<i>ABR = Anualizovana stopa krvarenja. AJBR = Anualizovana stopa krvarenja u zglobovima. Populacija po protokolu= svi ispitanici koji su završili drugi šestomesečni period profilaktičke terapije bez značajnih odstupanja od protokola koja bi uticala na rezultate studije. Anualizovana stopa krvarenja utvrđena deljenjem broja krvarenja po periodima opservacije u godinama.</i>				

Ukupno je 242 epizode krvarenja kod 66 ispitanika tretirano lekom ADYNOVI; 155 krvarenja kod 40 ispitanika u grupi sa najnižim nivoom od 1-3% i 87 krvarenja kod 26 ispitanika u grupi sa najnižim nivoom od 8-12%. Većina krvarenja (86,0%, 208/242) je lečena sa 1 ili 2 infuzije a terapija krvarenja je nakon završetka epizode krvarenja ocenjena kao odlična ili dobra kod 84,7% (205/242) krvarenja.

## 5.2 Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika (PK) leka ADYNOVI je procenjena u ukrštenoj studiji oktokoga alfa kod 26 ispitanika (18 odraslih i 8 adolescenata) i kod 22 ispitanika (16 odraslih i 6 adolescenata)

nakon 6 meseci terapije lekom ADYNOVI. Aktivnost faktora VIII u plazmi izmerena je jednofaznim testom koagulacije i hromogenim testom.

Lek ADYNOVI ima produžen poluživot za 1,4 do 1,5 puta u poređenju sa rekombinantnim humanim faktorom koagulacije VIII (oktokog alfa) u populaciji adolescenata i odraslih, što je utvrđeno na osnovu jednofaznog testa koagulacije odnosno hromogenog testa. Zabeleženo je i povećanje PIK i smanjenje klirensa u poređenju sa osnovnim molekulom oktokog alfa. Inkrementalni oporavak (*recovery*) bio je uporediv sa oba proizvoda. Promena PK parametara bila je slična kod populacije odraslih i adolescenata i između jednofaznog testa koagulacije i testa sa hromogenim supstratom.

#### *Pedijatrijska farmakokinetika*

Farmakokinetički parametri izračunati kod 39 ispitanika mlađih od 18 godina (analiza populacije planirane za lečenje) dostupni su za 14 dece (2 godine do manje od 6 godina), 17 starije dece (6 do manje od 12 godina) i 8 adolescenata (12 do <18 godina). Produženje poluživota kod pedijatrijske populacije bilo je 1,3- do 1,5 puta veće kako primenom jednofaznog testa koagulacije tako i hromogenog testa. Srednja vrednost klirensa (na osnovu telesne mase) leka ADYNOVI bila je veća a srednja vrednost poluživota bila je manja kod dece mLađe od 12 godina nego kod odraslih.

Za decu mLađu od 12 godina može biti potrebna veća doza, videti odeljak 4.2.

**Tabela 6: Farmakokinetički parametri pri upotrebi hromogenog testa (Aritmetička sredina ± SD)**

FK parametri	ADYNOVI Odrasli (18 godina i stariji) N= 18 Doza: 45 ± 5 i.j./kg	ADYNOVI Adolescenti (12-<18 godina) N= 8 Doza: 45 ± 5 i.j./kg	ADYNOVI Pedijatrijski pacijenti (6-<12 godina) N= 17 Doza: 50 ± 10 i.j./kg	ADYNOVI Pedijatrijski pacijenti (< 6 godina) N= 14 Doza: 50 ± 10 i.j./kg
Dizajn	Individualna farmakokinetika sa kompletnim uzorkovanjem <sup>a</sup>		Populaciona farmakokinetika sa delimičnim uzorkovanjem <sup>b</sup>	
Terminalni poluživot [h]	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
MRT [h]	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
CL [mL/(kg·h)]	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Inkrementalni oporavak ( <i>recovery</i> ) [(i.j./dL)/(i.j./kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	na <sup>c</sup> (2,19 ± 0,40)	na <sup>c</sup> (1,90 ± 0,27)
PIK <sub>0-Inf</sub> [i.j.·h/dL]	2589±848	1900± 841	2259±514	2190± 1593
V <sub>ss</sub> [dL/kg]	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
C <sub>max</sub> [i.j./dL]	145 ± 29	117 ± 28	npc (130 ± 24)	npc (117 ± 16)

Skraćenice: C<sub>max</sub>: maksimalna zabeležena aktivnost; PIK: površina ispod krive; MRT: srednja vrednost vremena zadržavanja; CL: klirens; V<sub>ss</sub>: volumen distribucije u stanju ravnoteže prilagođen prema telesnoj masi,

<sup>a</sup> Individualna farmakokinetika sa 12 uzoraka nakon infuzije.

<sup>b</sup> Populacioni farmakokinetički model sa 3 uzorka nakon infuzije na osnovu randomizovanog rasporeda vađenja krvi.

<sup>c</sup> NP, Nije primenjivo, s obzirom na to da su inkrementalni oporavak (*recovery*) i  $C_{max}$  kod dece određivani individualnom farmakokinetikom. Rezultati vezani za inkrementalni oporavak (*recovery*) i  $C_{max}$  određeni individualnom farmakokinetikom su u zagradi.

<sup>d</sup>Vrednost klirensa 12,18 mL/(kg.h) za ispitanika 122001 u starosnoj grupi 12 do < 18 godina nije uključena u analizu klirensa.

### 5.3 Preklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama toksičnosti ponovljenih doza kod *Cynomologous* majmuna, dve životinje su pokazale vakuolizaciju na bubrezima u grupi koja je dobijala srednju dozu (350 i.j./kg). Vakuolizacije se nisu oporavile nakon 2 nedelje. Značaj vakuolizacije bubrega za ljude zabeležen u prekliničkoj studiji nije poznat.

Preklinički podaci su ograničeni na mesec dana izlaganja a nisu sprovedene bilo kakve studije leka ADYNOVI na juvenilnim životinjama. Stoga nije moguće doneti zaključak o potencijalnim rizicima od akumulacije PEG u različitim tkivima/organima pri hroničnoj primeni leka ADYNOVI kod pedijatrijske populacije.

Studije genotoksičnosti, kancerogenosti ili reproduktivne toksičnosti nisu sprovedene sa lekom ADYNOVI.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Lista pomoćnih supstanci

#### Prašak

Manitol

Trehaloza dihidrat

Histidin

Glutation

Natrijum- hlorid

Kalcijum- hlorid dihidrat

Tris(hidroksimetil)aminometan

Polisorbat 80

#### Rastvarač

Sterilna voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka studija kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

### 6.3 Rok upotrebe

#### Neotvorena bočica

2 godine.

Gotov lek se može u okviru navedenog roka upotrebe čuvati na sobnoj temperaturi (do 30°C) jednokratno u trajanju najviše do 3 meseca. Zabeležite datum završetka tromesečnog čuvanja leka na pakovanju leka. Taj datum nikad ne bi trebalo da bude posle datuma koji je inicijalno naveden na spoljašnjem pakovanju. Na kraju tog perioda lek ne treba vraćati u frižider, već ga treba upotrebiti ili odbaciti.

#### Nakon rekonstitucije:

Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog leka potvrđena je u trajanju do 3 sata na temperaturi do 30°C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, izuzev ako metoda razblaživanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lek treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe leka su odgovornost korisnika.

## 6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju leka

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

ADYNOVI sa sredstvom BAXJECT II Hi-Flow: bočicu čuvati u spoljašnjoj kutiji radi zaštite od svetlosti.

ADYNOVI u sistemu BAXJECT III: hermetički zatvoreni blister čuvati u spoljašnjoj kutiji radi zaštite od svetlosti.

Za čuvanje na sobnoj temperaturi (najviše 30°C) i uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

## 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

### Prašak

Unutrašnje pakovanje praška je 6R bočica od providnog, bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I (USP, Ph.Eur), sa 20 mm gumenim čepom od butil gume obložene fluoropolimerskim filmom, aluminijumskom kapticom i *flip-off* poklopcem.

### Rastvarač:

Unutrašnje pakovanje **rastvarača (2 mL)** je 6R bočica od providnog, bezbojnog stakla hidrolitičke otpornosti tip 1, (USP, Ph.Eur.) sa 20 mm gumenim čepom od hlorobutil gume obloženim fluoropolimernim filmom, aluminijumskom kapticom i *flip-off* poklopcem.

Ovaj lek je dostupan u jednoj od sledećih konfiguracija:

- ADYNOVI sa sredstvom BAXJECT II Hi-Flow:

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze bočica sa praškom, bočica sa rastvaračem sredstvo za rekonstituciju (BAXJECT II Hi-Flow) i Uputstvo za lek.

- ADYNOVI u sistemu BAXJECT III:

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi u hermetički zatvorenom blisteru sistem BAXJECT III spreman za upotrebu, sa bočicom sa praškom i bočicom sa rastvaračem koji su prethodno povezani za rekonstituciju i Uputstvo za lek.

## 6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rekonstituisani lek treba vizuelno pregledati pre primene kako bi se isključilo prisustvo čestica ili promene boje. Rastvor treba da bude bistar ili blago opalescentan.

Nemojte koristiti rastvore koje su zamućeni ili imaju talog.

Nakon rekonstitucije pH vrednost rastvora je od 6,7 do 7,3. Osmolalnost je  $\geq 380$  mOsmol/kg.

### Priprema i rekonstitucija pomoću sredstva BAXJECT II Hi-Flow:

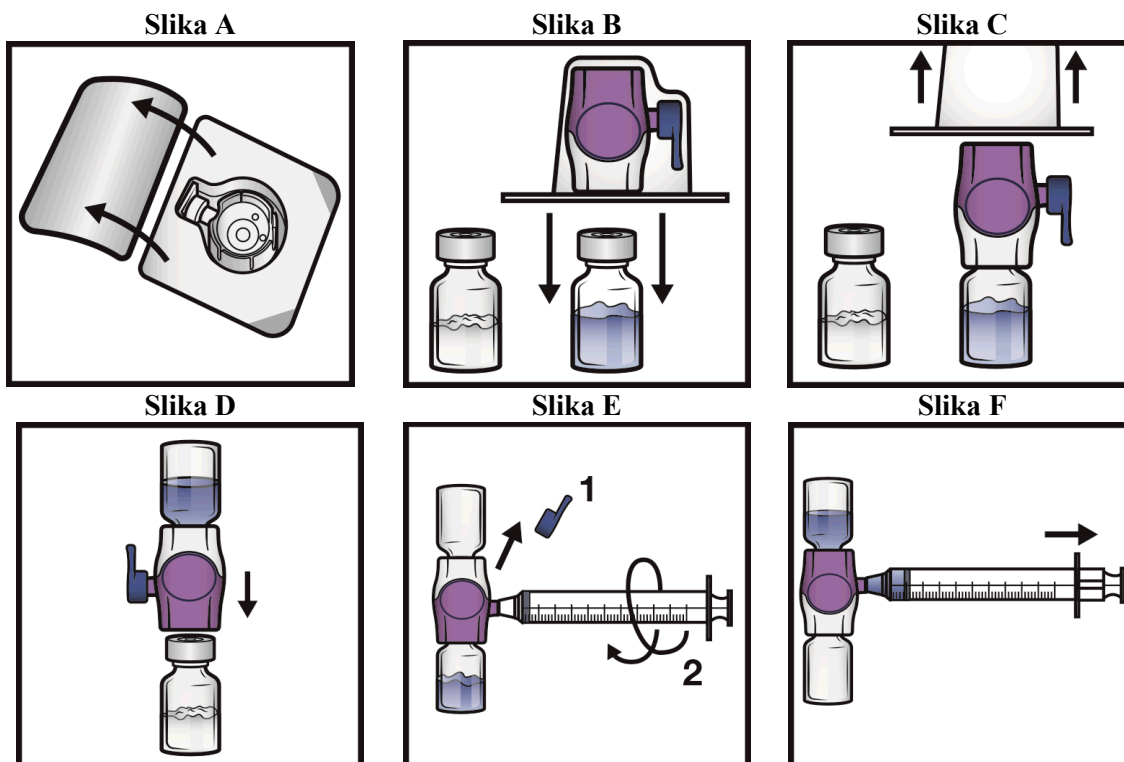
Za rekonstituciju koristiti samo bočicu sa rastvaračem i sredstvo za rekonstituciju koji se nalaze u pakovanju.

1. Koristite antiseptičku tehniku (čisti uslovi sa malim brojem mikroorganizama) i ravnu radnu površinu tokom postupka rekonstitucije.
2. Pre upotrebe pustite da bočice sa praškom i rastvaračem dostignu sobnu temperaturu (između 15 °C i 25°C).
3. Skinite plastične zatvarače sa bočica sa praškom i rastvaračem.
4. Očistite gumene čepove alkoholnom maramicom i ostavite ih da se osuše pre upotrebe.
5. Otvorite pakovanje sa sredstvom BAXJECT II Hi-Flow tako što ćete odlepiti poklopac ne dodirujući unutrašnjost (slika A). Nemojte vaditi sredstvo iz pakovanja.
6. Okrenite pakovanje naopako. Pritisnite ravno na dole kako biste ubacili providni plastični šiljak sredstva kroz čep bočice sa rastvaračem (slika B).

7. Uхватite pakovanje BAXJECT II Hi-Flow za ivicu i skinite pakovanje sa sredstva (slika C). Nemojte skidati plavi zatvarač sa sredstva BAXJECT II Hi-Flow. Ne dodirujte izloženi plastični ljubičasti šiljak.

8. Okrenite sistem naopako tako da je bočica sa rastvaračem na vrhu. Brzo ubacite ljubičasti plastični šiljak do kraja u čep bočice sa praškom tako što ćete ga gurnuti ravno na dole (slika D). Vakuum će uvući rastvarač u bočicu sa praškom.

9. Nežno okrećite bočicu sve dok se prašak potpuno ne rastvori. Nemojte stavljati u frižider nakon rekonstitucije.



### Primena

- Vizuelno pregledajte rekonstituisani rastvor pre primene kako biste isključili prisustvo vidljivih čestica ili promenu boje.
  - o Izgled rekonstituisanog rastvora je bistar i bezbojan.
  - o Nemojte koristiti ukoliko primetite vidljive čestice ili promenu boje.
- Применити што је пре могуће, а најкасније 3 сата после реконституције.

Koraci primene:

1. Skinite plavi zatvarač sa sredstva BAXJECT II Hi-Flow (slika E). **Ne uvlačite vazduh u špric.** Povežite špric sa sredstvom BAXJECT II Hi-Flow. Preporučuje se upotreba luer-lock šprica.
2. Okrenite sistem naopako (tako da je bočica sa praškom na vrhu). Uvucite rekonstituisani rastvor u špric povlačeći klip polako unazad (slika F).
3. Odvojite špric, pričvrstite odgovarajuću iglu i ubrizgajte intravenski. Ako pacijent treba da primi više od jedne bočice leka ADYNOVI, sadržaj više bočica može se uvući u jedan špric. Za rekonstituciju svake nove bočice leka ADYNOVI sa rastvaračem potrebno je zasebno sredstvo BAXJECT II Hi-Flow.
4. Примените током периода од највише 5 минута (максимална брзина инфузије је 10 mL/min).

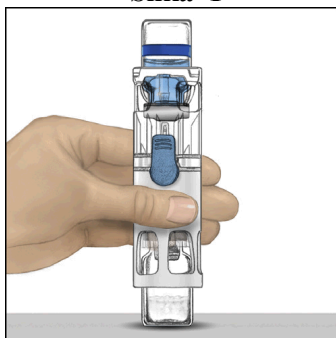
Strogo se preporučuje da se svaki put kod primene doze leka ADYNOVI evidentira ime i broj serije leka. Nalepnice koje se mogu odlepiti se nalaze na bočici sa praškom.

## Rekonstitucija sa BAXJECT III sistemom

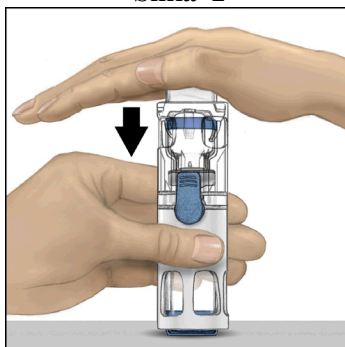
Nemojte koristiti ukoliko poklopac na blisteru nije hermetički zatvoren.

1. Ako se proizvod i dalje čuva u frižideru, uzmite hermetički zatvoreni blister (sadrži bočice praška i rastvarača već pričvršćene na sistem za rekonstituciju) iz frižidera i sačekajte da dostignu sobnu temperaturu (između 15 °C i 25 °C).
2. Temeljno operite ruke koristeći sapun i toplu vodu.
3. Otvorite blister leka ADYNOVI tako što ćete odlepiti poklopac. Izvadite sistem BAXJECT III iz blistera.
4. Postavite bočicu sa praškom na ravnu površinu sa bočicom rastvarača na vrhu (slika 1). Bočica sa rastvaračem ima plavu traku. Nemojte skidati plavi zatvarač dok ne pročitate uputstva u kasnijem koraku.
5. Jednom rukom držite bočicu sa praškom u sistemu BAXJECT III, drugom rukom čvrsto pritisnite bočicu rastvarača prema dole sve dok u potpunosti ne potisnete sistem i rastvarač počne da teče u bočicu sa praškom (slika 2). Ne naginjite sistem sve do završetka prenosa.
6. Proverite da li je prenos rastvarača završen. Nežno okrećite bočicu dok se sav prašak ne rastvori (slika 3). Pobrinite se da sav prašak bude potpuno rastvoren, jer u protivnom sav rekonstituisani rastvor neće proći kroz filter sredstva. Prašak se brzo rastvara (obično manje od 1 minuta). Nakon rekonstitucije rastvor treba da bude bistar, bezbojna i bez vidljivih čestica.

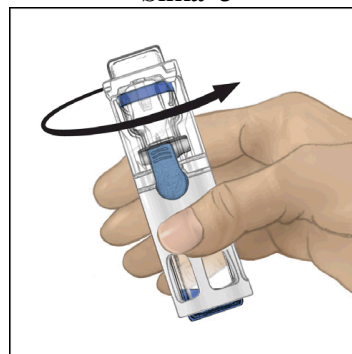
Slika 1



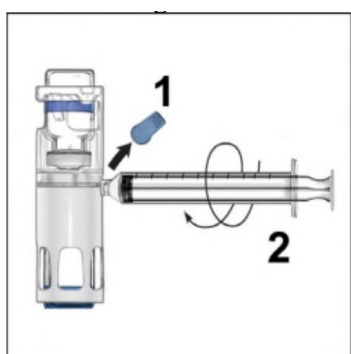
Slika 2



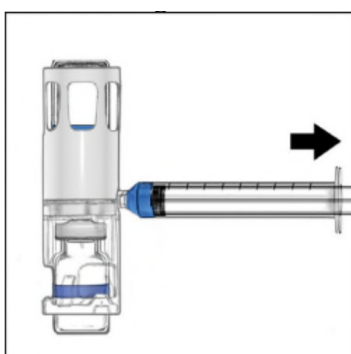
Slika 3



Slika 4



Slika 5



### Primena

- Vizuelno pregledajte rekonstituisani rastvor pre primene kako biste isključili prisustvo vidljivih čestica ili promenu boje.
  - o Izgled rekonstituisanog rastvora je bistar i bezbojan.
  - o Ne koristiti ako primetite vidljive čestice ili promenu boje.
- Применiti što je pre moguće, a najkasnije 3 sata nakon rekonstitucije.

Koraci primene:



1. Skinite plavi zatvarač sa sredstva BAXJECT III (slika 4). **Ne uvlačite vazduh u špric.** Povežite špric sa sredstvom BAXJECT III. Preporučuje se da se koristiti luer-lock špric.
2. Okrenite sistem naopako (tako da je bočica sa praškom na vrhu). Uvucite rekonstituisani rastvor u špric povlačeći klip polako unazad (slika 5).
3. Odvojite špric, pričvrstite odgovarajuću iglu i ubrizgajte intravenski. Ako pacijent treba da primi više od jedne bočice leka ADYNOVI, sadržaj više bočica može da se uvuče u jedan špric.
4. Primenite tokom perioda od najviše 5 minuta (maksimalna brzina primene je 10 mL po min).

Strogo se preporučuje da se svaki put kod primene doze leka ADYNOVI evidentira naziv i broj serije leka. Nalepnice koje se mogu odlepiti nalaze se na blisteru.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

TAKEDA DOO,  
Milutina Milankovića 11a, Beograd - Novi Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*ADYNOVI 250 i.j./2 mL prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 515-01-02960-21-002*  
*ADYNOVI 500 i.j./2 mL prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 515-01-02963-21-002*  
*ADYNOVI 1000 i.j./2 mL prašak i rastvarač za rastvor za injekciju: 515-01-02965-21-002*

## **LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 23.05.2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Maj, 2023.