

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADYNOVI 250 UI / 5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADYNOVI 500 UI / 5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADYNOVI 1 000 UI / 5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADYNOVI 2 000 UI / 5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADYNOVI 3 000 UI / 5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ADYNOVI 250 UI / 5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 250 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), ruriotocog alfa pegol, corrispondente a una concentrazione di 50 UI/ml dopo la ricostituzione con 5 ml di solvente.

ADYNOVI 500 UI / 5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), ruriotocog alfa pegol, corrispondente a una concentrazione di 100 UI/ml dopo la ricostituzione con 5 ml di solvente.

ADYNOVI 1 000 UI / 5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1 000 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), ruriotocog alfa pegol, corrispondente a una concentrazione di 200 UI/ml dopo la ricostituzione con 5 ml di solvente.

ADYNOVI 2 000 UI / 5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 2 000 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), ruriotocog alfa pegol, corrispondente a una concentrazione di 400 UI/ml dopo la ricostituzione con 5 ml di solvente.

ADYNOVI 3 000 UI / 5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 3 000 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), ruriotocog alfa pegol, corrispondente a una concentrazione di 600 UI/ml dopo la ricostituzione con 5 ml di solvente.

La potenza (unità internazionali) viene determinata utilizzando il saggio cromogenico. L'attività specifica di ADYNOVI è circa 3800-6000 UI/mg di proteina.

Ruriotocog alfa pegol (fattore VIII della coagulazione umano peghilato (rDNA)) è una proteina di 2 332 aminoacidi con un peso molecolare di circa 280 kDa, coniugata con un polietilenglicole (PEG) da 20 kDa. È prodotta mediante la tecnologia del DNA ricombinante in una linea cellulare di ovaio di criceto cinese (Chinese Hamster Ovary, CHO).

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni flaconcino di polvere contiene 0,45 mmol (10 mg) di sodio, vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile (polvere per soluzione iniettabile).

Polvere: da bianca a biancastra, friabile.

Solvente: soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi del sanguinamento nei pazienti dai 12 anni in poi affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere eseguito sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Pazienti non trattati in precedenza

La sicurezza e l'efficacia di ADYNOVI nei pazienti non trattati in precedenza non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Monitoraggio del trattamento

Durante il trattamento si consiglia di determinare in modo appropriato i livelli del fattore VIII per guidare la scelta della dose da somministrare e della frequenza delle infusioni ripetute. La risposta al fattore VIII dei singoli individui può variare dimostrando diverse emivite e recuperi. La dose basata sul peso corporeo può richiedere aggiustamenti nei pazienti sottopeso o sovrappeso. In particolare, nel caso di interventi di chirurgia maggiore è necessario eseguire il preciso monitoraggio della terapia sostitutiva mediante l'analisi della coagulazione (attività del fattore VIII plasmatico).

Uno studio sul campo ha indicato che i livelli plasmatici del fattore VIII possono essere monitorati mediante saggio del substrato cromogenico o mediante il saggio della coagulazione a uno stadio, utilizzati comunemente nei laboratori clinici.

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla sede e dall'entità del sanguinamento e dalla gravità della condizione clinica del paziente.

Il numero delle unità di fattore VIII somministrate è espresso in unità internazionali (UI) che sono correlate all'attuale standard concentrato dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) per i prodotti a base di fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma si esprime come percentuale (rispetto al plasma umano normale) o preferibilmente in unità internazionali (rispetto allo standard internazionale per il fattore VIII nel plasma).

Una unità internazionale (UI) di attività di fattore VIII equivale alla quantità di fattore VIII in un ml di plasma umano normale.

Trattamento al bisogno

Il calcolo della dose richiesta di fattore VIII si basa sul riscontro empirico secondo cui 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica del fattore VIII di 2 UI/dl. La dose necessaria è determinata per mezzo della seguente formula:

Unità internazionali richieste (UI) = peso corporeo (kg) x aumento desiderato di fattore VIII (%) x 0,5

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono essere sempre stabilite in base all'efficacia clinica nel singolo caso.

Nell'eventualità dei seguenti eventi emorragici, l'attività del fattore VIII non deve scendere al di sotto del livello di attività plasmatica determinato (in % del valore normale o in UI/dl) nel periodo corrispondente.

La seguente Tabella 1 può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi di sanguinamento e negli interventi chirurgici:

Tabella 1: Guida per il dosaggio negli episodi di sanguinamento e negli interventi chirurgici

Grado di emorragia/Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (% o UI/dl)	Frequenza delle dosi (ore)/durata della terapia (giorni)
Emorragia Emartrosi precoce, sanguinamento muscolare o del cavo orale.	20 – 40	Ripetere le iniezioni ogni 12 – 24 ore. Almeno 1 giorno, fino alla risoluzione dell'episodio di sanguinamento, indicato dal dolore, o al raggiungimento della guarigione.
Emartrosi più estesa, sanguinamento muscolare o ematoma	30 – 60	Ripetere le iniezioni ogni 12 – 24 ore per 3 – 4 giorni o più fino alla risoluzione del dolore e della disabilità acuta.
Emorragie potenzialmente letali.	60 – 100	Ripetere le iniezioni ogni 8 – 24 ore fino alla risoluzione della minaccia.
Intervento chirurgico <i>Minore</i> Compresa estrazione dentaria.	30 – 60	Ogni 24 ore almeno 1 giorno, fino alla guarigione.
<i>Maggiore</i>	80 – 100 (pre- e post-operatorio)	Ripetere le iniezioni ogni 8 – 24 ore fino a un'adeguata guarigione della ferita, quindi proseguire la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere un'attività del fattore VIII tra il 30% e il 60% (UI/dl).

Profilassi

Per la profilassi a lungo termine, la dose raccomandata è di 40 – 50 UI di ADYNOVI per chilogrammo di peso corporeo due volte alla settimana con intervalli di 3 – 4 giorni. Aggiustamenti delle dosi e degli intervalli tra le somministrazioni possono essere presi in considerazione sulla base dei livelli di FVIII raggiunti e della predisposizione individuale al sanguinamento (vedere paragrafi 5.1, 5.2).

Popolazione pediatrica

Il dosaggio del trattamento al bisogno nei pazienti pediatrici (da 12 a 18 anni) è lo stesso dei pazienti adulti. Il trattamento profilattico per i pazienti da 12 anni a <18 anni è lo stesso dei pazienti adulti. I dati al momento disponibili nei pazienti di età inferiore ai 12 anni, sono riportati nel paragrafo 4.8, 5.1 e 5.2. Aggiustamenti delle dosi e degli intervalli tra le somministrazioni possono essere presi in considerazione sulla base dei livelli di FVIII raggiunti e della predisposizione individuale al sanguinamento (vedere paragrafi 5.1, 5.2).

Modo di somministrazione

ADYNOVI è per uso endovenoso

La velocità di somministrazione deve essere determinata in modo di assicurare il comfort del paziente fino a un massimo di 10 ml/min.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alla molecola parentale octocog alfa o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Reazione allergica nota alle proteine di topo o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con ADYNOVI. Il medicinale contiene tracce di proteine di topo e di criceto. Se si manifestano sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente l'uso del medicinale e di contattare il medico. I pazienti devono essere informati dei segni iniziali delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, dispnea, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, deve essere somministrato il trattamento medico standard per lo shock.

Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) contro il fattore VIII è una nota complicanza del trattamento di individui con emofilia A. Questi inibitori in genere sono immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, che vengono quantificate in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma utilizzando il saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 50 giorni di esposizione, ma continua per tutta la vita, anche se il rischio non è comune dopo i primi 100 giorni dall'esposizione

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII ad un altro, nei pazienti trattati in precedenza con più di 100 giorni di esposizione e con una storia precedente di sviluppo di inibitori. Si raccomanda pertanto di monitorare

attentamente tutti i pazienti per la ricomparsa di inibitori dopo qualsiasi passaggio da un prodotto a un altro.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore: gli inibitori a basso titolo incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori mediante appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Se non si ottengono i livelli plasmatici di attività del fattore VIII attesi, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere eseguito un esame al fine di determinare se siano presenti inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII può non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Induzione della tolleranza immunologica (Immune Tolerance Induction, ITI)

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di ADYNOVI nell'induzione della tolleranza immunologica.

Eventi cardiovascolari

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare la terapia sostitutiva con il fattore VIII può aumentare il rischio cardiovascolare.

Complicanze associate al catetere nel trattamento

Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD, Central Venous Access Device), si deve considerare il rischio di complicanze associate al CVAD, comprese infezioni locali, batteriemia e trombosi alla sede del catetere.

Considerazioni correlate agli eccipienti

Questo medicinale contiene fino a 12,42 mg di sodio per flaconcino equivalente a 0,62% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. A seconda del peso corporeo e della posologia, il paziente potrebbe ricevere più di un flaconcino. Questo deve essere preso in considerazione nei pazienti che seguono una dieta con apporto di sodio controllato.

Si raccomanda vivamente di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto ogni volta che ADYNOVI viene somministrato a un paziente, al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del medicinale.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni elencate si applicano sia agli adulti sia ai bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state segnalate interazioni dei prodotti a base di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione animale con il fattore VIII. In considerazione della rara incidenza di emofilia A nelle donne, non è disponibile esperienza relativa all'uso del fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, durante la gravidanza e l'allattamento il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ADYNOVI non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Raramente sono state osservate reazioni di ipersensibilità o allergiche (tra cui angioedema, bruciore e irritazione in sede di iniezione, brividi, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, dispnea) e in alcuni casi possono evolvere in grave anafilassi (compreso lo shock anafilattico).

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi nei pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso ADYNOVI. L'eventuale presenza di inibitori si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato (vedere paragrafo 5.1).

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di ADYNOVI è stata valutata in 365 pazienti affetti da emofilia A grave (fattore VIII <1% del normale), trattati in precedenza, che hanno ricevuto almeno una dose di ADYNOVI in 6 sperimentazioni cliniche in aperto, prospettiche, multicentriche completate e in 1 sperimentazione clinica in corso.

La tabella riportata in basso è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC, system organ class, e livello dei termini preferiti).

Le classi di frequenza sono state determinate in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Reazioni avverse segnalate per ADYNOVI

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP)*
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Capogiri	Comune
Patologie dell'occhio	Iperemia oculare	Non comune
Patologie vascolari	Rossore	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
	Nausea	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Comune
	Eruzione cutanea pruriginosa	Non comune
	Orticaria	Comune
Esami diagnostici	Conta eosinofila aumentata	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Reazione correlata all'infusione	Non comune
* La frequenza si basa sugli studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che includevano pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza. I valori di frequenza presentati sono stati calcolati sulla base degli eventi avversi, correlati e non correlati.		

Descrizione di reazioni avverse selezionate*Ipersensibilità*

L'evento di ipersensibilità osservato è stata un'eruzione cutanea lieve, transitoria, non grave, che si è manifestata in un paziente di 2 anni che aveva sviluppato in precedenza un'eruzione cutanea durante il trattamento con ADYNOVI.

Popolazione pediatrica

Si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano uguali a quelli negli adulti. La sicurezza di ADYNOVI è stata valutata in 38 soggetti di età <6 anni e in 34 soggetti di età compresa tra 6 e <12 anni che avevano accumulato in totale rispettivamente 2.880 e 2.975 giorni di esposizione (ED, exposition days). L'età media (DS) era rispettivamente di 3,3 (1,55) e 8,1 (1,92) anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Con il fattore VIII della coagulazione ricombinante non sono stati segnalati sintomi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragico, fattore VIII della coagulazione del sangue, codice ATC: B02BD02.

Il complesso fattore VIII/fattore di von Willebrand è costituito da due molecole (fattore VIII e fattore di von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche. Una volta infuso nel paziente emofiliaco, il fattore VIII si lega al fattore di von Willebrand nella circolazione del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato, il quale converte la protrombina in trombina. La trombina converte poi il fibrinogeno in fibrina e si può formare il coagulo. L'emofilia A è un disturbo ereditario della coagulazione del sangue legato al sesso, dovuto alla riduzione dei livelli di fattore VIII:C, che causa abbondanti sanguinamenti nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni in modo spontaneo oppure a seguito di un trauma accidentale o chirurgico. I livelli plasmatici del fattore VIII vengono aumentati per mezzo della terapia sostitutiva, consentendo così una correzione temporanea del deficit del fattore e la correzione delle predisposizioni al sanguinamento.

Rurioctocog alfa pegol è un fattore VIII della coagulazione umano ricombinante peghilato con un'emivita prolungata. Rurioctocog alfa pegol è un coniugato covalente di octocog alfa composto da 2.332 aminoacidi con il reagente polietilenglicole (PEG) (PM 20 kDa). L'attività terapeutica di rurioctocog alfa pegol deriva da octocog alfa, che è prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante da una linea cellulare di ovaio di criceto cinese. Octocog alfa infine è legato covalentemente al reagente PEG. La porzione PEG viene coniugata alla molecola octocog alfa per aumentare l'emivita plasmatica.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di ADYNOVI sono state valutate in una sperimentazione clinica cardine prospettica, in aperto, multicentrica che ha confrontato l'efficacia di un regime di trattamento profilattico due volte alla settimana con un trattamento al bisogno e ha determinato l'efficacia emostatica nel trattamento degli episodi di sanguinamento. Un totale di 137 pazienti trattati in precedenza (PTP, previously treated patients) maschi (età compresa tra 12 e 65 anni) affetti da emofilia A grave ha ricevuto almeno un'infusione con ADYNOVI. Venticinque (25) dei 137 pazienti erano adolescenti (età compresa tra 12 e <18 anni).

Immunogenicità

Nessuno dei soggetti che hanno partecipato a una o più di 6 sperimentazioni cliniche completate nei pazienti trattati in precedenza (PTP) ha sviluppato anticorpi neutralizzanti (inibitori) persistenti contro il fattore VIII $\geq 0,6$ Ub/ml (misurati utilizzando la variazione di Nijmegen del saggio Bethesda). Un paziente ha sviluppato un inibitore transitorio del fattore VIII al limite più basso di positività (0,6 UB) durante la profilassi personalizzata mirata a un livello di FVIII pari a 8 – 12%.

Nell'ambito di uno studio in corso condotto su pazienti precedentemente non trattati (PUP) di età < 6 anni, affetti da emofilia A grave, sono state ricevute segnalazioni preliminari su 9 casi di sviluppo di inibitori del fattore VIII associato al trattamento con ADYNOVI.

Trattamento profilattico

I soggetti hanno ricevuto il trattamento profilattico (n = 120) con ADYNOVI a una dose di 40 – 50 UI per kg due volte alla settimana o il trattamento al bisogno (n = 17) con ADYNOVI a una dose di 10 – 60 UI per kg per un periodo di 6 mesi. L'intervallo mediano tra le dosi è stato di 3,6 giorni e la dose media (DS) è stata di 48,7 (4,4) UI/kg. Centodiciotto (118) su 120 (98%) soggetti in profilassi hanno continuato a ricevere il regime iniziale raccomandato senza aggiustamento della dose e 2 soggetti

hanno aumentato la dose a 60 UI/kg durante la profilassi a causa di sanguinamento a livello delle articolazioni bersaglio.

Nella popolazione secondo analisi per protocollo, cioè trattata con una dose secondo i requisiti di dosaggio specifici del protocollo, un totale di 101 soggetti ha ricevuto un regime due volte alla settimana nel braccio profilassi e 17 soggetti sono stati trattati in concomitanza di un episodio di sanguinamento nel braccio al bisogno. La percentuale annualizzata di sanguinamento (Annualised Bleed Rate, ABR) mediana nel braccio trattamento al bisogno è stata di 41,5 rispetto a 1,9 durante il regime di profilassi due volte alla settimana. L'ABR a livello delle articolazioni mediana (Q1; Q3) nel braccio al bisogno è stata 38,1 (24,5; 44,6) rispetto a 0,0 (0,0; 2,0) durante la profilassi e l'ABR spontanea mediana 21,6 (11,2; 33,2) nel braccio al bisogno rispetto a 0,0 (0,0; 2,2) durante la profilassi. I risultati per la popolazione per l'analisi completa sono stati simili a quelli per la popolazione secondo analisi per protocollo. Da notare che l'ABR non era confrontabile tra i diversi concentrati del fattore e tra le diverse sperimentazioni cliniche.

Quaranta (40) soggetti su 101 (40%) non hanno sperimentato alcun episodio di sanguinamento, 58 soggetti su 101 (57%) non hanno sperimentato alcun episodio di sanguinamento articolare e 58 soggetti su 101 (57%) non hanno sperimentato alcun episodio di sanguinamento spontaneo nel braccio profilassi. Tutti i soggetti nel braccio al bisogno hanno sperimentato un episodio di sanguinamento, incluso un episodio di sanguinamento articolare o spontaneo.

Trattamento degli episodi di sanguinamento

Un totale di 518 episodi di sanguinamento è stato trattato con ADYNOVI nella popolazione secondo analisi per protocollo. Di questi, 361 episodi di sanguinamento (n=17 soggetti) si sono verificati nel braccio al bisogno e 157 (n=61 soggetti) nel braccio della profilassi. La dose mediana per infusione per il trattamento di tutti gli episodi di sanguinamento nella popolazione secondo analisi per protocollo è stata 32,0 [intervallo interquartile (InterQuartile Range, IQR): 21,5] UI per kg. Complessivamente, il 95,9% degli episodi di sanguinamento è stato controllato con 1 o 2 infusioni e l'85,5% è stato controllato con 1 sola infusione. Dei 518 episodi di sanguinamento, il 96,1% sono stati classificati come eccellenti (pieno sollievo dal dolore e cessazione dei segni obiettivi di sanguinamento dopo una singola infusione) o buoni (sollievo definito dal dolore e/o miglioramento dei segni di sanguinamento dopo una singola infusione) nella loro risposta al trattamento con ADYNOVI.

Popolazione pediatrica <12 anni di età

Nello studio pediatrico è stato trattato un totale di 66 PTP affetti da emofilia A grave (32 soggetti di età <6 anni e 34 soggetti di età compresa tra 6 e <12 anni). Il regime profilattico variava da 40 a 60 UI/kg di ADYNOVI due volte alla settimana. La dose media (DS) è stata 54,3 (6,3) UI/kg e la frequenza mediana di infusioni alla settimana 1,87. L'ABR globale mediana è stata 2,0 (IQR: 3,9) per i 65 soggetti della popolazione secondo analisi per protocollo e le ABR mediane per gli episodi di sanguinamento spontaneo e articolare sono state entrambe 0 (IQR: 1,9). Ventiquattro (24) soggetti su 65 (37%) non hanno sperimentato alcun episodio di sanguinamento, 47 soggetti su 65 (72%) non hanno sperimentato alcun episodio di sanguinamento articolare e 43 soggetti su 65 (66%) non hanno sperimentato alcun episodio di sanguinamento spontaneo durante la profilassi.

Dei 70 episodi di sanguinamento osservati durante lo studio pediatrico, l'82,9% è stato controllato con 1 infusione e il 91,4% con 1 o 2 infusioni. Il controllo del sanguinamento è stato classificato come eccellente (sollievo completo dal dolore e interruzione dei segni obiettivi di sanguinamento dopo una sola infusione) o buono (reale sollievo dal dolore e/o miglioramento dei segni di sanguinamento dopo una sola infusione) in 63 su 70 (90,0%) episodi di sanguinamento.

Gestione perioperatoria (profilassi chirurgica)

Nello studio chirurgico è stato eseguito e valutato un totale di 21 procedure di chirurgia maggiore e 5 ulteriori interventi di chirurgia minore in 21 soggetti specifici. Per gli interventi di chirurgia maggiore la dose di carico pre-operatoria variava da 36 UI/kg a 109 UI/kg (mediana: 63 UI/kg) e la

dose post-operatoria totale variava da 186 UI/kg a 1320 UI/kg (mediana: 490 UI/kg). Per gli interventi di chirurgia maggiore la dose totale mediana è stata di 553 UI/kg (intervallo: 248-1394 UI/kg) e la dose totale mediana per gli interventi di chirurgia minore di 106 UI/kg (intervallo 76-132 UI/kg).

L'efficacia emostatica perioperatoria è stata classificata come eccellente (perdita ematica inferiore o pari all'atteso per lo stesso tipo di procedura eseguita in un paziente non emofiliaco e ha richiesto trasfusioni di emocomponenti inferiori o simili all'atteso nella popolazione non emofiliaca) per tutte le 26 procedure chirurgiche (21 maggiori, 5 minori). La perdita ematica intraoperatoria mediana (IQR) osservata (n = 14) è stata di 10,0 (20,0) ml rispetto alla perdita ematica media attesa (n = 14) pari a 150,0 (140,0) ml per gli interventi di chirurgia ortopedica maggiore.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADYNOVI in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del deficit congenito di fattore VIII (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Trattamento di profilassi a lungo termine in soggetti pediatrici e adulti

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di ADYNOVI nella profilassi e nel trattamento di episodi di sanguinamento sono state valutate in 216 PTP pediatrici e adulti affetti da emofilia A grave che in precedenza avevano partecipato ad altri studi ADYNOVI o naïve ad ADYNOVI. Nella popolazione trattata, i soggetti sono stati sottoposti a un regime bisettimanale a dose fissa di 40 – 50 UI/kg se di età ≥ 12 anni o di 40 – 60 UI/kg se di età < 12 anni. La dose è stata aggiustata fino a 80 UI/kg due volte a settimana laddove necessario per mantenere i livelli a valle di FVIII $> 1\%$. I soggetti che hanno scelto un regime di profilassi personalizzato (da un punto di vista farmacocinetico) hanno ricevuto dosi fino a 80 UI/kg per infusione mirate ai livelli a valle di FVIII $\geq 3\%$ almeno due volte a settimana. I valori di ABR per regime profilattico, sito di sanguinamento ed eziologia sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3: Tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) per regime profilattico (popolazione ITT)

Eziologia sito di sanguinamento	Bisettimanale (N=186)	Ogni 5 giorni (N=56)	Ogni 7 giorni (N=15)	Personalizzato-PK ^a (N=25)
	Media [Stima puntuale - Intervallo di confidenza al 95%]			
Complessiva	2,2 [1,85 – 2,69]	2,1 [1,54 – 2,86]	2,7 [1,44 – 5,20]	2,6 [1,70 – 4,08]
Articolazione	1,2 [0,96 – 1,58]	1,1 [0,81 – 1,55]	2,0 [0,90 – 4,62]	1,4 [0,91 – 2,17]
Spontaneo	1,2 [0,92 – 1,56]	1,3 [0,87 – 2,01]	1,8 [0,78 – 4,06]	1,0 [0,54 – 1,71]

*Le stime puntuali e gli intervalli di confidenza al 95% sono stati ottenuti da un modello lineare generalizzato rappresentante una distribuzione binomiale negativa con funzione di collegamento logaritmico.
I soggetti con somministrazione delle dosi in regimi multipli sono inclusi nei riepiloghi per i regimi multipli.
Include tutti i soggetti nello studio (soggetti adulti e pediatrici di età < 18 anni) per il dosaggio Bisettimanale e Personalizzato-PK. Nessun soggetto di età < 12 anni è stato incluso nel dosaggio di Ogni 5 e 7 giorni.
ITT = analisi per intenzione al trattamento; N = numero di soggetti inclusi nell'analisi
^a Mirato ai livelli a valle dell'attività di FVIII $\geq 3\%$ della norma*

Da notare, l'ABR non è paragonabile tra diversi concentrati del fattore e tra diverse sperimentazioni cliniche.

L'efficacia emostatica a lungo termine è stata valutata in 910 episodi di sanguinamento trattati con ADYNOVI ed è stata classificata come eccellente o buona nell'88,5% degli episodi. In tutte le fasce di età e per entrambi i regimi, a dose fissa e personalizzato-PK, oltre l'85% dei trattamenti di episodi di sanguinamento è stato classificato come eccellente o buono. La maggior parte degli episodi di sanguinamento è stata trattata con una (74,0%) o due (15,4%) infusioni.

Sperimentazione clinica PROPEL con profilassi personalizzata in soggetti adolescenti e adulti

La sicurezza e l'efficacia di ADYNOVI sono state valutate nell'ambito di uno studio multicentrico in aperto, prospettico, randomizzato condotto su 121 (115 randomizzati) PTP adolescenti (tra i 12 e i 18 anni) e adulti affetti da emofilia A grave per un periodo di trattamento di 12 mesi. Lo studio ha

confrontato 2 regimi di dosaggio profilattici di ADYNOVI guidati da farmacocinetica, mirati ai livelli a valle del fattore VIII dell'1 – 3%, con somministrazione della dose due volte a settimana (N=57), oppure dell'8 – 12%, con somministrazione della dose a giorni alterni (N=58), mediante valutazione delle percentuali di soggetti che hanno raggiunto un ABR totale pari a 0 nel secondo periodo dello studio di 6 mesi.

Le dosi profilattiche medie somministrate nei bracci con livelli a valle dell'1 – 3% e dell'8 – 12% sono risultate 3.866,1 UI/kg per anno [infusioni (DS) medie/settimana=2,3 (0,58)] e 7.532,8 UI/kg per anno [infusioni (DS) medie/settimana=3,6 (1,18)], rispettivamente. In seguito all'aggiustamento della dose durante il primo periodo di profilassi di 6 mesi, i livelli a valle mediani nel secondo periodo di 6 mesi (sulla base del saggio di coagulazione monofase al termine dell'intervallo di infusione pianificato) rientravano nell'intervallo da 2,10 UI/dl a 3,00 UI/dl nel braccio con livelli a valle dell'1 – 3% e da 10,70 UI/dl a 11,70 UI/dl nel braccio con livelli a valle dell'8 – 12%, a dimostrazione che il dosaggio nei 2 regimi di profilassi è risultato generalmente adeguato a raggiungere e mantenere i livelli a valle di FVIII desiderati.

L'endpoint primario dello studio, percentuale di soggetti che avevano un ABR totale di 0 durante il secondo periodo di 6 mesi, non è stato raggiunto nella popolazione di pazienti ITT ($p = 0,0545$) ma è stato raggiunto nella popolazione secondo analisi per protocollo ($p = 0,0154$). Le percentuali di soggetti randomizzati con ABR totali, ABR spontanei e AJBR (tassi di sanguinamento articolare annualizzati) spontanei pari a 0 durante il secondo periodo dello studio di 6 mesi nella popolazione secondo analisi per protocollo sono mostrate nella Tabella 4.

Tabella 4: Tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) pari a 0, secondo periodo dello studio di 6 mesi

	Percentuale di soggetti senza sanguinamenti in 6 mesi [Stima puntuale - Intervallo di confidenza al 95%]	
	Popolazione ITT	
	Livello a valle dell'1 – 3% (N=57)	Livello a valle dell'8 – 12% (N=58)
ABR totale pari a 0	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
ABR spontaneo pari a 0	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
AJBR spontaneo pari a 0	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]
<i>ABR = tasso di sanguinamento annualizzato. AJBR = tasso di sanguinamento articolare annualizzato. Tasso di sanguinamento annualizzato determinato dividendo il numero di sanguinamenti per il periodo di osservazione in anni.</i>		
	Percentuali di soggetti senza sanguinamenti in 6 mesi [Stima puntuale - Intervallo di confidenza al 95%]	
	Popolazione secondo analisi per protocollo	
	Livello a valle dell'1 – 3% (N=52)	Livello a valle dell'8 – 12% (N=43)
ABR totale pari a 0	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
ABR spontaneo pari a 0	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
AJBR spontaneo pari a 0	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]
<i>ABR = tasso di sanguinamento annualizzato. AJBR = tasso di sanguinamento articolare annualizzato. Popolazione secondo analisi per protocollo = tutti i soggetti che hanno completato il secondo periodo di trattamento profilattico di 6 mesi senza alcuna deviazione significativa dal protocollo che abbia inciso sui risultati dello studio. Tasso di sanguinamento annualizzato determinato dividendo il numero di sanguinamenti per il periodo di osservazione in anni.</i>		

Da notare, l'ABR non è paragonabile tra diversi concentrati del fattore e tra diverse sperimentazioni cliniche.

I valori di ABR totali, ABR spontanei e AJBR spontanei durante il secondo periodo dello studio di 6 mesi sono presentati nella Tabella 5.

Tabella 5: Tasso di sanguinamento annualizzato (ABR), secondo periodo dello studio di 6 mesi

	(Popolazione ITT)			
	Livello a valle dell'1 – 3% (N=57)		Livello a valle dell'8 – 12% (N=53)	
	Mediana	Media (DS)	Mediana	Media (DS)
ABR totale	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
ABR spontaneo	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
AJBR spontaneo	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
<i>ABR = tasso di sanguinamento annualizzato. AJBR = tasso di sanguinamento articolare annualizzato.</i>				
<i>Tasso di sanguinamento annualizzato determinato dividendo il numero di sanguinamenti per il periodo di osservazione in anni.</i>				
	Popolazione secondo analisi per protocollo			
	Livello a valle dell'1 – 3% (N=52)		Livello a valle dell'8 – 12% (N=43)	
	Mediana	Media (DS)	Mediana	Media (DS)
ABR totale	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
ABR spontaneo	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
AJBR spontaneo	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
<i>ABR = tasso di sanguinamento annualizzato. AJBR = tasso di sanguinamento articolare annualizzato.</i>				
<i>Popolazione secondo analisi per protocollo = tutti i soggetti che hanno completato il secondo periodo di trattamento profilattico di 6 mesi senza alcuna deviazione significativa dal protocollo che abbia inciso sui risultati dello studio.</i>				
<i>Tasso di sanguinamento annualizzato determinato dividendo il numero di sanguinamenti per il periodo di osservazione in anni.</i>				

Sono stati trattati con ADYNOVI un totale di 242 episodi di sanguinamento in 66 soggetti: 155 sanguinamenti in 40 soggetti appartenenti al braccio con livelli a valle dell'1 – 3% e 87 sanguinamenti in 26 soggetti appartenenti al braccio con livelli a valle dell'8 – 12%. La maggior parte dei sanguinamenti (86,0%, 208 su 242) è stata trattata con 1 o 2 infusioni; il trattamento del sanguinamento alla risoluzione dell'episodio di sanguinamento è stato classificato come eccellente o buono nell'84,7% (205 su 242) dei sanguinamenti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di ADYNOVI è stata valutata in uno studio di crossover con octocog alfa in 26 soggetti (18 adulti e 8 adolescenti) e in 22 soggetti (16 adulti e 6 adolescenti) dopo 6 mesi di trattamento con ADYNOVI. L'attività plasmatica del fattore VIII è stata misurata con il saggio di coagulazione a uno stadio e il saggio cromogenico.

ADYNOVI ha un'emivita prolungata di 1,4 – 1,5 volte rispetto al fattore VIII della coagulazione umana ricombinante (octocog alfa) nella popolazione di pazienti adolescenti e adulti, come determinato rispettivamente dal saggio di coagulazione a uno stadio e dal saggio cromogenico. Inoltre si sono osservati un aumento dell'AUC e una riduzione della clearance rispetto alla molecola parentale octocog alfa. Il recupero incrementale è stato paragonabile con entrambi i prodotti. Il cambiamento dei parametri PK era simile in entrambe le popolazioni di adulti e adolescenti e tra il saggio di coagulazione a uno stadio e il saggio del substrato cromogenico.

Farmacocinetica pediatrica

I parametri farmacocinetici calcolati su 39 soggetti di età inferiore a 18 anni (analisi per intenzione al trattamento) sono disponibili per 14 bambini (di età compresa tra 2 e <6 anni), 17 ragazzi (età compresa tra 6 e <12 anni) e 8 soggetti adolescenti (età compresa tra 12 e <18 anni). Il prolungamento dell'emivita nella popolazione pediatrica è stato di 1,3 – 1,5 volte come determinato dal saggio di coagulazione a uno stadio e dal saggio cromogenico. La clearance media (basata sul peso corporeo) di ADYNOVI è risultata superiore e l'emivita media inferiore nei bambini di età <12 anni rispetto agli adulti.

Nei bambini di età <12 anni può essere necessaria una dose maggiore, vedere paragrafo 4.2.

Tabella 6: Parametri farmacocinetici utilizzando il saggio cromogenico (Media aritmetica ± DS)

Parametri PK	ADYNOVI Adulti (≥18 anni) N = 18 Dose: 45 ± 5 UI/kg	ADYNOVI Adolescenti (12 – <18 anni) N = 8 Dose: 45 ± 5 UI/kg	ADYNOVI Pazienti pediatrici (6 – <12 anni) N = 17 Dose: 50 ± 10 UI/kg	ADYNOVI Pazienti pediatrici (<6 anni) N = 14 Dose: 50 ± 10 UI/kg
Disegno	PK individuale con campionamento completo ^a		PK della popolazione con campionamento ridotto ^b	
Emivita terminale [h]	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
MRT [h]	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
CL [ml/(kg·h)] ^d	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Recupero incrementale [(UI/dl)/(UI/kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	na ^c (2,19 ± 0,40)	na ^c (1,90 ± 0,27)
AUC _{0-Inf} [UI·h/dl]	2 589 ± 848	1 900 ± 841	2 259 ± 514	2 190 ± 1 593
V _{ss} [dl/kg]	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
C _{max} [UI/dl]	145 ± 29	117 ± 28	na ^c (130 ± 24)	na ^c (117 ± 16)

Abbreviazioni: C_{max}: attività massima osservata; AUC: area sotto la curva; MRT tempo medio di residenza; CL: clearance; V_{ss}: volume di distribuzione allo stato stazionario aggiustato in base al peso corporeo,

^a PK individuale con 12 prelievi post-infusione

^b Modello PK della popolazione con 3 campioni post-infusione basati sul calendario di prelievo randomizzato.

^c NA, non applicabile, quando il recupero incrementale e C_{max} nei bambini sono stati determinati con PK individuale. Risultati del recupero incrementale e di C_{max} determinati con PK individuale tra parentesi.

^d Il valore della clearance di 12,18 ml/(kg·h) per il soggetto 122001 nel gruppo di età compresa tra 12 e < 18 anni non è stato incluso nell'analisi della clearance.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nello studio di tossicità a dosi ripetute nella scimmia *Cynomolgus*, due animali hanno mostrato vacuolizzazione nel rene nel gruppo a dose intermedia (350 UI/kg). Le vacuolizzazioni non si sono risolte dopo 2 settimane. Non è nota la pertinenza nell'uomo della vacuolizzazione renale osservata nello studio preclinico.

I dati preclinici sono limitati a 1 mese di esposizione e non sono stati condotti studi con ADYNOVI negli animali in età giovanile. Non è stato dunque possibile trarre conclusioni sui rischi potenziali dell'accumulo di PEG in diversi tessuti/organi pertinenti all'uso cronico di ADYNOVI nella popolazione pediatrica.

Non sono stati effettuati studi di genotossicità, carcinogenicità o tossicità riproduttiva con ADYNOVI.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Mannitolo (E421)
Trealosio diidrato
Istidina
Glutazione
Cloruro di sodio
Cloruro di calcio diidrato (E509)
Tris(idrossimetil)aminometano
Polisorbato 80 (E433)

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura del flaconcino

2 anni.

Prima dell'apertura, il medicinale può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un periodo massimo di 3 mesi. Registrare il termine del periodo di conservazione di 3 mesi a temperatura ambiente sulla scatola del prodotto. Questa data di scadenza non deve mai superare quella inizialmente riportata sull'imballaggio esterno. Al termine di questo periodo, il prodotto non deve essere rimesso in frigorifero, ma deve essere utilizzato o eliminato.

Dopo la ricostituzione

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 3 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione non precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante-l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore. Non refrigerare.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.

ADYNOVI con dispositivo BAXJECT II Hi-Flow: Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

ADYNOVI nel sistema BAXJECT III: Tenere il blister sigillato nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I chiuso con tappo di gomma clorobutilica contenente 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI o 3 000 UI di polvere.

Flaconcino di vetro di tipo I, chiuso con tappo di gomma clorobutilica o bromobutilica, contenente 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Il medicinale è fornito in una delle seguenti configurazioni:

- ADYNOVI con dispositivo BAXJECT II Hi-Flow: Ogni confezione contiene un flaconcino di polvere, un flaconcino di solvente e un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II HI-FLOW).
- ADYNOVI nel sistema BAXJECT III: Ogni confezione contiene un sistema BAXJECT III pronto per l'uso in un blister sigillato, con il flaconcino di polvere e il flaconcino di solvente preassemblati per la ricostituzione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

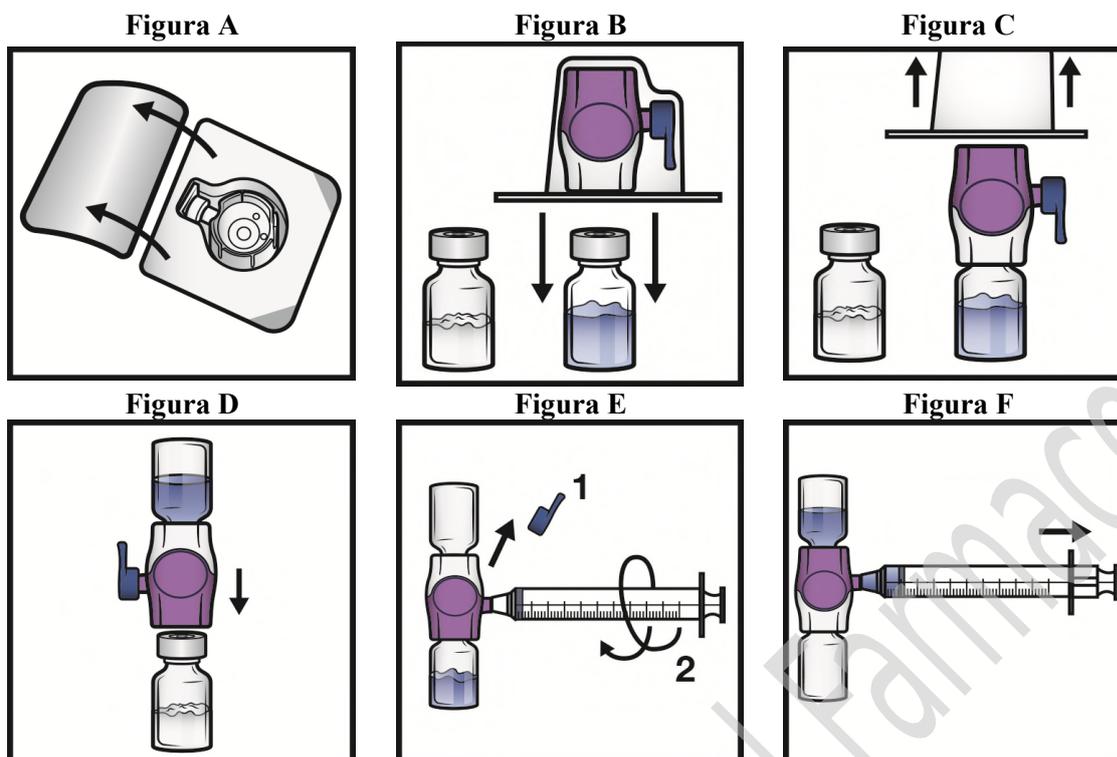
Prima della somministrazione il medicinale ricostituito deve essere ispezionato visivamente per l'eventuale presenza di particolato e di alterazione del colore. La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente. Non utilizzare soluzioni torbide o con depositi.

Dopo la ricostituzione la soluzione ha un pH compreso tra 6.7 e 7.3. L'osmolalità è ≥ 380 mOsmol/kg.

Preparazione e ricostituzione utilizzando il dispositivo BAXJECT II Hi-Flow:

Per la ricostituzione, utilizzare solo la fiala di solvente e il dispositivo di ricostituzione in dotazione nella confezione.

1. Durante la procedura di ricostituzione utilizzare una tecnica antisettica (condizioni di pulizia e bassissimo contenuto di germi) e una superficie di lavoro piatta.
2. Prima dell'uso lasciare che tutti i flaconcini di polvere e di solvente raggiungano la temperatura ambiente (tra 15 °C e 25 °C).
3. Togliere la capsula di chiusura di plastica dai flaconcini di polvere e di solvente.
4. Pulire i tappi di gomma con un tampone imbevuto d'alcol e lasciarli asciugare prima di utilizzarli.
5. Aprire la confezione del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow togliendo la parte superiore senza toccare la parte interna (Figura A). Non estrarre il dispositivo dalla confezione.
6. Capovolgere la confezione. Premere verticalmente verso il basso per inserire completamente la punta di plastica trasparente attraverso il tappo del flaconcino di solvente (Figura B).
7. Afferrare il bordo della confezione del BAXJECT II Hi-Flow e allontanare la confezione dal dispositivo (Figura C). Non togliere la capsula di chiusura blu dal dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. Non toccare la punta di plastica viola esposta.
8. Capovolgere il sistema in modo che il flaconcino di solvente sia in alto. Inserire rapidamente e completamente la punta di plastica viola nel tappo del flaconcino di polvere premendo verticalmente verso il basso (Figura D). Il vuoto aspirerà il solvente nel flaconcino di polvere.
9. Agitare delicatamente fino alla completa dissoluzione della polvere. Non refrigerare dopo la ricostituzione.



Somministrazione

- Prima della somministrazione ispezionare visivamente la soluzione ricostituita per l'eventuale presenza di materiale particolato e di alterazione del colore.
 - Dopo la ricostituzione la soluzione deve apparire limpida e incolore.
 - Non utilizzare in presenza di particolato o di alterazione del colore.
- Somministrare il prima possibile e non oltre 3 ore dopo la ricostituzione.

Fasi della somministrazione:

1. Togliere la capsula di chiusura blu dal dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (Figura E). **Non aspirare aria nella siringa.** Collegare la siringa al BAXJECT II Hi-Flow. Si consiglia di utilizzare una siringa Luer-lock.
2. Capovolgere il sistema (il flaconcino di polvere ora si trova in alto). Aspirare la soluzione ricostituita nella siringa tirando lentamente indietro lo stantuffo (Figura F).
3. Scollegare la siringa; attaccare un ago idoneo e iniettare per via endovenosa. Se un paziente deve ricevere più di un flaconcino di ADYNOVI, il contenuto di più flaconcini può essere prelevato nella stessa siringa.
Per ricostituire ogni flaconcino di ADYNOVI con il solvente, si deve utilizzare un dispositivo BAXJECT II Hi-Flow separato.
4. Somministrare per un periodo di tempo non superiore a 5 minuti (velocità massima di infusione 10 ml/min).

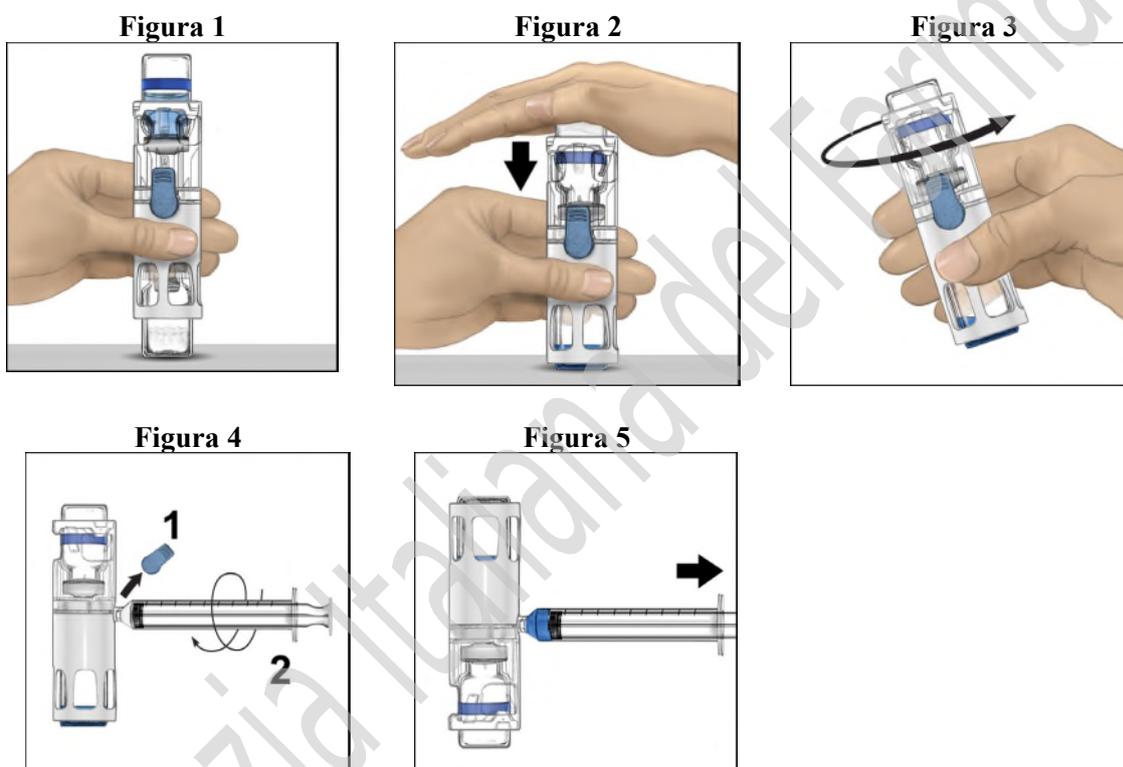
Ogni volta che viene somministrato ADYNOVI, si raccomanda vivamente di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto. Il flaconcino di polvere è fornito di etichette staccabili.

Ricostituzione con il sistema BAXJECT III

Non utilizzare se la parte superiore non è completamente sigillata sul blister.

1. Se il prodotto è ancora conservato in frigorifero, estrarre dal frigorifero il blister sigillato (contenente i flaconcini di polvere e solvente preassemblati con il sistema per la ricostituzione) e tenerlo a temperatura ambiente (15 °C – 25 °C).

2. Lavarsi accuratamente le mani usando sapone e acqua calda.
3. Aprire il blister di ADYNOVI togliendo la parte superiore. Rimuovere il sistema BAXJECT III dal blister.
4. Porre il flaconcino di polvere su una superficie piana con il flaconcino di solvente in alto (Figura 1). Sul flaconcino di solvente è presente una striscia blu. Non rimuovere la capsula di chiusura blu fino a quando indicato in un passaggio successivo.
5. Tenendo con una mano il flaconcino di polvere nel sistema BAXJECT III, premere con decisione il flaconcino di solvente con l'altra mano fino a quando il sistema non sia completamente rientrato e il solvente scorra nel flaconcino di polvere (Figura 2). Non inclinare il sistema fino al termine del trasferimento.
6. Verificare che il trasferimento del solvente sia stato completato. Agitare delicatamente fino alla dissoluzione completa della sostanza (Figura 3). Assicurarsi che la polvere sia dissolta completamente, altrimenti non tutta la soluzione ricostituita passerà attraverso il filtro del dispositivo. Il prodotto si dissolve rapidamente (in genere in meno di 1 minuto). Dopo la ricostituzione la soluzione appare limpida, incolore e priva di particelle.



Somministrazione

- Prima della somministrazione ispezionare visivamente la soluzione ricostituita per l'eventuale presenza di materiale particolato e di alterazione del colore.
 - Dopo la ricostituzione la soluzione deve apparire limpida e incolore.
 - Non utilizzare in presenza di particolato o di alterazione del colore.
- Somministrare il prima possibile e non oltre 3 ore dopo la ricostituzione.

Fasi della somministrazione:

1. Togliere il tappo blu dal dispositivo BAXJECT III (Figura 4). **Non aspirare aria nella siringa.** Collegare la siringa al dispositivo BAXJECT III Hi-Flow. Si consiglia di utilizzare una siringa Luer-lock.
2. Capovolgere il sistema (il flaconcino di polvere ora si trova in alto). Aspirare la soluzione ricostituita nella siringa tirando lentamente indietro lo stantuffo (Figura 5).

3. Scollegare la siringa; attaccare un ago idoneo e iniettare per via endovenosa. Se un paziente deve ricevere più di un flaconcino di ADYNOVI, il contenuto di più flaconcini può essere prelevato nella stessa siringa.
4. Somministrare per un periodo di tempo non superiore a 5 minuti (velocità massima di infusione 10 ml/min).

Ogni volta che viene somministrato ADYNOVI, si raccomanda vivamente di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto. Il blister è fornito di etichette staccabili.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08 gennaio 2018
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADYNOVI 250 UI / 2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADYNOVI 500 UI / 2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
ADYNOVI 1 000 UI / 2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ADYNOVI 250 UI / 2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 250 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), ruriotocog alfa pegol, corrispondente a una concentrazione di 125 UI/ml dopo la ricostituzione con 2 ml di solvente.

ADYNOVI 500 UI / 2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), ruriotocog alfa pegol, corrispondente a una concentrazione di 250 UI/ml dopo la ricostituzione con 2 ml di solvente.

ADYNOVI 1 000 UI / 2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1 000 UI di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA), ruriotocog alfa pegol, corrispondente a una concentrazione di 500 UI/ml dopo la ricostituzione con 2 ml di solvente.

La potenza (unità internazionali) viene determinata utilizzando il saggio cromogenico. L'attività specifica di ADYNOVI è circa 3800-6000 UI/mg di proteina.

Ruriotocog alfa pegol (fattore VIII della coagulazione umano peghilato (rDNA)) è una proteina di 2 332 aminoacidi con un peso molecolare di circa 280 kDa, coniugata con un polietilenglicole (PEG) da 20 kDa. È prodotta mediante la tecnologia del DNA ricombinante in una linea cellulare di ovaio di criceto cinese (Chinese Hamster Ovary, CHO).

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni flaconcino di polvere contiene 0,45 mmol (10 mg) di sodio, vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile (polvere per soluzione iniettabile).

Polvere: da bianca a biancastra, friabile.

Solvente: soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi del sanguinamento nei pazienti dai 12 anni in poi affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere eseguito sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Pazienti non trattati in precedenza

La sicurezza e l'efficacia di ADYNOVI nei pazienti non trattati in precedenza non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Monitoraggio del trattamento

Durante il trattamento si consiglia di determinare in modo appropriato i livelli del fattore VIII per guidare la scelta della dose da somministrare e della frequenza delle infusioni ripetute. La risposta al fattore VIII dei singoli individui può variare dimostrando diverse emivite e recuperi. La dose basata sul peso corporeo può richiedere aggiustamenti nei pazienti sottopeso o sovrappeso. In particolare, nel caso di interventi di chirurgia maggiore è necessario eseguire il preciso monitoraggio della terapia sostitutiva mediante l'analisi della coagulazione (attività del fattore VIII plasmatico).

Uno studio sul campo ha indicato che i livelli plasmatici del fattore VIII possono essere monitorati mediante saggio del substrato cromogenico o mediante il saggio della coagulazione a uno stadio, utilizzati comunemente nei laboratori clinici.

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla sede e dall'entità del sanguinamento e dalla gravità della condizione clinica del paziente.

Il numero delle unità di fattore VIII somministrate è espresso in unità internazionali (UI) che sono correlate all'attuale standard concentrato dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) per i prodotti a base di fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma si esprime come percentuale (rispetto al plasma umano normale) o preferibilmente in unità internazionali (rispetto allo standard internazionale per il fattore VIII nel plasma).

Una unità internazionale (UI) di attività di fattore VIII equivale alla quantità di fattore VIII in un ml di plasma umano normale.

Trattamento al bisogno

Il calcolo della dose richiesta di fattore VIII si basa sul riscontro empirico secondo cui 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica del fattore VIII di 2 UI/dl. La dose necessaria è determinata per mezzo della seguente formula:

Unità internazionali richieste (UI) = peso corporeo (kg) x aumento desiderato di fattore VIII (%) x 0,5

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono essere sempre stabilite in base all'efficacia clinica nel singolo caso.

Nell'eventualità dei seguenti eventi emorragici, l'attività del fattore VIII non deve scendere al di sotto del livello di attività plasmatica determinato (in % del valore normale o in UI/dl) nel periodo corrispondente.

La seguente Tabella 1 può essere utilizzata come riferimento per il dosaggio negli episodi di sanguinamento e negli interventi chirurgici:

Tabella 1: Guida per il dosaggio negli episodi di sanguinamento e negli interventi chirurgici

Grado di emorragia/Tipo di procedura chirurgica	Livello di fattore VIII necessario (% o UI/dl)	Frequenza delle dosi (ore)/durata della terapia (giorni)
Emorragia Emartrosi precoce, sanguinamento muscolare o del cavo orale.	20 – 40	Ripetere le iniezioni ogni 12 – 24 ore. Almeno 1 giorno, fino alla risoluzione dell'episodio di sanguinamento, indicato dal dolore, o al raggiungimento della guarigione.
Emartrosi più estesa, sanguinamento muscolare o ematoma	30 – 60	Ripetere le iniezioni ogni 12 – 24 ore per 3 – 4 giorni o più fino alla risoluzione del dolore e della disabilità acuta.
Emorragie potenzialmente letali.	60 – 100	Ripetere le iniezioni ogni 8 – 24 ore fino alla risoluzione della minaccia.
Intervento chirurgico <i>Minore</i> Compresa estrazione dentaria.	30 – 60	Ogni 24 ore almeno 1 giorno, fino alla guarigione.
<i>Maggiore</i>	80 – 100 (pre- e post-operatorio)	Ripetere le iniezioni ogni 8 – 24 ore fino a un'adeguata guarigione della ferita, quindi proseguire la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere un'attività del fattore VIII tra il 30% e il 60% (UI/dl).

Profilassi

Per la profilassi a lungo termine, la dose raccomandata è di 40 – 50 UI di ADYNOVI per chilogrammo di peso corporeo due volte alla settimana con intervalli di 3 – 4 giorni. Aggiustamenti delle dosi e degli intervalli tra le somministrazioni possono essere presi in considerazione sulla base dei livelli di FVIII raggiunti e della predisposizione individuale al sanguinamento (vedere paragrafi 5.1, 5.2).

Popolazione pediatrica

Il dosaggio del trattamento al bisogno nei pazienti pediatrici (da 12 a 18 anni) è lo stesso dei pazienti adulti. Il trattamento profilattico per i pazienti da 12 anni a <18 anni è lo stesso dei pazienti adulti. I dati al momento disponibili nei pazienti di età inferiore ai 12 anni, sono riportati nel paragrafo 4.8, 5.1 e 5.2. Aggiustamenti delle dosi e degli intervalli tra le somministrazioni possono essere presi in considerazione sulla base dei livelli di FVIII raggiunti e della predisposizione individuale al sanguinamento (vedere paragrafi 5.1, 5.2).

Modo di somministrazione

ADYNOVI è per uso endovenoso

La velocità di somministrazione deve essere determinata in modo di assicurare il comfort del paziente fino a un massimo di 10 ml/min.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alla molecola parentale octocog alfa o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Reazione allergica nota alle proteine di topo o di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con ADYNOVI. Il medicinale contiene tracce di proteine di topo e di criceto. Se si manifestano sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente l'uso del medicinale e di contattare il medico. I pazienti devono essere informati dei segni iniziali delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono orticaria, orticaria generalizzata, costrizione toracica, dispnea, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock, deve essere somministrato il trattamento medico standard per lo shock.

Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) contro il fattore VIII è una nota complicanza del trattamento di individui con emofilia A. Questi inibitori in genere sono immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, che vengono quantificate in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma utilizzando il saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 50 giorni di esposizione, ma continua per tutta la vita, anche se il rischio non è comune dopo i primi 100 giorni dall'esposizione.

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII ad un altro, nei pazienti trattati in precedenza con più di 100 giorni di esposizione e con una storia precedente di sviluppo di inibitori. Si raccomanda pertanto di monitorare attentamente tutti i pazienti per la ricomparsa di inibitori dopo qualsiasi passaggio da un prodotto a un altro.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore: gli inibitori a basso titolo incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori mediante appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Se non si ottengono i livelli plasmatici di attività del fattore VIII attesi, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere eseguito un esame al fine di determinare se siano presenti inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII può non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Induzione della tolleranza immunologica (Immune Tolerance Induction, ITI)

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di ADYNOVI nell'induzione della tolleranza immunologica.

Eventi cardiovascolari

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare la terapia sostitutiva con il fattore VIII può aumentare il rischio cardiovascolare.

Complicanze associate al catetere nel trattamento

Se è necessario un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD, Central Venous Access Device), si deve considerare il rischio di complicanze associate al CVAD, comprese infezioni locali, batteriemia e trombosi alla sede del catetere.

Considerazioni correlate agli eccipienti

Questo medicinale contiene fino a 12,42 mg di sodio per flaconcino equivalente a 0,62% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. A seconda del peso corporeo e della posologia, il paziente potrebbe ricevere più di un flaconcino. Questo deve essere preso in considerazione nei pazienti che seguono una dieta con apporto di sodio controllato.

Si raccomanda vivamente di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto ogni volta che ADYNOVI viene somministrato a un paziente, al fine di mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del medicinale.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni elencate si applicano sia agli adulti sia ai bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state segnalate interazioni dei prodotti a base di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione animale con il fattore VIII. In considerazione della rara incidenza di emofilia A nelle donne, non è disponibile esperienza relativa all'uso del fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto, durante la gravidanza e l'allattamento il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ADYNOVI non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Raramente sono state osservate reazioni di ipersensibilità o allergiche (tra cui angioedema, bruciore e irritazione in sede di iniezione, brividi, rossore, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, dispnea) e in alcuni casi possono evolvere in grave anafilassi (compreso lo shock anafilattico).

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi nei pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso ADYNOVI. L'eventuale presenza di inibitori si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato (vedere paragrafo 5.1).

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di ADYNOVI è stata valutata in 365 pazienti affetti da emofilia A grave (fattore VIII <1% del normale), trattati in precedenza, che hanno ricevuto almeno una dose di ADYNOVI in 6 sperimentazioni cliniche in aperto, prospettiche, multicentriche completate e in 1 sperimentazione clinica in corso.

La tabella riportata in basso è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC, system organ class, e livello dei termini preferiti).

Le classi di frequenza sono state determinate in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Reazioni avverse segnalate per ADYNOVI

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP)*
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Capogiri	Comune
Patologie dell'occhio	Iperemia oculare	Non comune
Patologie vascolari	Rossore	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
	Nausea	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Comune
	Eruzione cutanea pruriginosa	Non comune
	Orticaria	Comune
Esami diagnostici	Conta eosinofila aumentata	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Reazione correlata all'infusione	Non comune
* La frequenza si basa sugli studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che includevano pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza. I valori di frequenza presentati sono stati calcolati sulla base degli eventi avversi, correlati e non correlati.		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

L'evento di ipersensibilità osservato è stata un'eruzione cutanea lieve, transitoria, non grave, che si è manifestata in un paziente di 2 anni che aveva sviluppato in precedenza un'eruzione cutanea durante il trattamento con ADYNOVI.

Popolazione pediatrica

Si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano uguali a quelli negli adulti. La sicurezza di ADYNOVI è stata valutata in 38 soggetti di età <6 anni e in 34 soggetti di età compresa tra 6 e <12 anni che avevano accumulato in totale rispettivamente 2.880 e 2.975 giorni di esposizione (ED, exposition days). L'età media (DS) era rispettivamente di 3,3 (1,55) e 8,1 (1,92) anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Con il fattore VIII della coagulazione ricombinante non sono stati segnalati sintomi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragico, fattore VIII della coagulazione del sangue, codice ATC: B02BD02.

Il complesso fattore VIII/fattore di von Willebrand è costituito da due molecole (fattore VIII e fattore di von Willebrand) con differenti funzioni fisiologiche. Una volta infuso nel paziente emofiliaco, il fattore VIII si lega al fattore di von Willebrand nella circolazione del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato, il quale converte la protrombina in trombina. La trombina converte poi il fibrinogeno in fibrina e si può formare il coagulo. L'emofilia A è un disturbo ereditario della coagulazione del sangue legato al sesso, dovuto alla riduzione dei livelli di fattore VIII:C, che causa abbondanti sanguinamenti nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, in modo spontaneo oppure a seguito di un trauma accidentale o chirurgico. I livelli plasmatici del fattore VIII vengono aumentati per mezzo della terapia sostitutiva, consentendo così una correzione temporanea del deficit del fattore e la correzione delle predisposizioni al sanguinamento.

Rurioctocog alfa pegol è un fattore VIII della coagulazione umano ricombinante peghilato con un'emivita prolungata. Rurioctocog alfa pegol è un coniugato covalente di octocog alfa composto da 2.332 aminoacidi con il reagente polietilenglicole (PEG) (PM 20 kDa). L'attività terapeutica di rurioctocog alfa pegol deriva da octocog alfa, che è prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante da una linea cellulare di ovaio di criceto cinese. Octocog alfa infine è legato covalentemente al reagente PEG. La porzione PEG viene coniugata alla molecola octocog alfa per aumentare l'emivita plasmatica.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di ADYNOVI sono state valutate in una sperimentazione clinica cardine prospettica, in aperto, multicentrica che ha confrontato l'efficacia di un regime di trattamento profilattico due volte alla settimana con un trattamento al bisogno e ha determinato l'efficacia emostatica nel trattamento degli episodi di sanguinamento. Un totale di 137 pazienti trattati in precedenza (PTP, previously treated patients) maschi (età compresa tra 12 e 65 anni) affetti da emofilia A grave ha ricevuto almeno un'infusione con ADYNOVI. Venticinque (25) dei 137 pazienti erano adolescenti (età compresa tra 12 e <18 anni).

Immunogenicità

Nessuno dei soggetti che hanno partecipato a una o più di 6 sperimentazioni cliniche completate nei pazienti trattati in precedenza (PTP) ha sviluppato anticorpi neutralizzanti (inibitori) persistenti contro il fattore VIII $\geq 0,6$ Ub/ml (misurati utilizzando la variazione di Nijmegen del saggio Bethesda). Un paziente ha sviluppato un inibitore transitorio del fattore VIII al limite più basso di positività (0,6 UB) durante la profilassi personalizzata mirata a un livello di FVIII pari a 8 – 12%.

Nell'ambito di uno studio in corso condotto su pazienti precedentemente non trattati (PUP) di età < 6 anni affetti da emofilia A grave, sono state ricevute segnalazioni preliminari su 9 casi di sviluppo di inibitori del fattore VIII associato al trattamento con ADYNOVI.

Trattamento profilattico

I soggetti hanno ricevuto il trattamento profilattico (n = 120) con ADYNOVI a una dose di 40 – 50 UI per kg due volte alla settimana o il trattamento al bisogno (n = 17) con ADYNOVI a una dose di 10 – 60 UI per kg per un periodo di 6 mesi. L'intervallo mediano tra le dosi è stato di 3,6 giorni e la dose media (DS) è stata di 48,7 (4,4) UI/kg. Centodiciotto (118) su 120 (98%) soggetti in profilassi hanno continuato a ricevere il regime iniziale raccomandato senza aggiustamento della dose e 2 soggetti hanno aumentato la dose a 60 UI/kg durante la profilassi a causa di sanguinamento a livello delle articolazioni bersaglio.

Nella popolazione secondo analisi per protocollo, cioè trattata con una dose secondo i requisiti di dosaggio specifici del protocollo, un totale di 101 soggetti ha ricevuto un regime due volte alla settimana nel braccio profilassi e 17 soggetti sono stati trattati in concomitanza di un episodio di sanguinamento nel braccio al bisogno. La percentuale annualizzata di sanguinamento (Annualised Bleed Rate, ABR) mediana nel braccio trattamento al bisogno è stata di 41,5 rispetto a 1,9 durante il regime di profilassi due volte alla settimana. L'ABR a livello delle articolazioni mediana (Q1; Q3) nel braccio al bisogno è stata 38,1 (24,5; 44,6) rispetto a 0,0 (0,0; 2,0) durante la profilassi e l'ABR spontanea mediana 21,6 (11,2; 33,2) nel braccio al bisogno rispetto a 0,0 (0,0; 2,2) durante la profilassi. I risultati per la popolazione per l'analisi completa sono stati simili a quelli per la popolazione secondo analisi per protocollo. Da notare che l'ABR non era confrontabile tra i diversi concentrati del fattore e tra le diverse sperimentazioni cliniche.

Quaranta (40) soggetti su 101 (40%) non hanno sperimentato alcun episodio di sanguinamento, 58 soggetti su 101 (57%) non hanno sperimentato alcun episodio di sanguinamento articolare e 58 soggetti su 101 (57%) non hanno sperimentato alcun episodio di sanguinamento spontaneo nel braccio profilassi. Tutti i soggetti nel braccio al bisogno hanno sperimentato un episodio di sanguinamento, incluso un episodio di sanguinamento articolare o spontaneo.

Trattamento degli episodi di sanguinamento

Un totale di 518 episodi di sanguinamento è stato trattato con ADYNOVI nella popolazione secondo analisi per protocollo. Di questi, 361 episodi di sanguinamento (n=17 soggetti) si sono verificati nel braccio al bisogno e 157 (n=61 soggetti) nel braccio della profilassi. La dose mediana per infusione per il trattamento di tutti gli episodi di sanguinamento nella popolazione secondo analisi per protocollo è stata 32,0 [intervallo interquartile (InterQuartile Range, IQR): 21,5] UI per kg. Complessivamente, il 95,9% degli episodi di sanguinamento è stato controllato con 1 o 2 infusioni e l'85,5% è stato controllato con 1 sola infusione. Dei 518 episodi di sanguinamento, il 96,1% sono stati classificati come eccellenti (pieno sollievo dal dolore e cessazione dei segni obiettivi di sanguinamento dopo una singola infusione) o buoni (sollievo definito dal dolore e/o miglioramento nei segni di sanguinamento dopo una singola infusione) nella loro risposta al trattamento con ADYNOVI.

Popolazione pediatrica <12 anni di età

Nello studio pediatrico è stato trattato un totale di 66 PTP affetti da emofilia A grave (32 soggetti di età <6 anni e 34 soggetti di età compresa tra 6 e <12 anni). Il regime profilattico variava

da 40 a 60 UI/kg di ADYNOVI due volte alla settimana. La dose media (DS) è stata 54,3 (6,3) UI/kg e la frequenza mediana di infusioni alla settimana 1,87. L'ABR globale mediana è stata 2,0 (IQR: 3,9) per i 65 soggetti della popolazione secondo analisi per protocollo e le ABR mediane per gli episodi di sanguinamento spontaneo e articolare sono state entrambe 0 (IQR: 1,9). Ventiquattro (24) soggetti su 65 (37%) non hanno sperimentato alcun episodio di sanguinamento, 47 soggetti su 65 (72%) non hanno sperimentato alcun episodio di sanguinamento articolare e 43 soggetti su 65 (66%) non hanno sperimentato alcun episodio di sanguinamento spontaneo durante la profilassi.

Dei 70 episodi di sanguinamento osservati durante lo studio pediatrico, l'82,9% è stato controllato con 1 infusione e il 91,4% con 1 o 2 infusioni. Il controllo del sanguinamento è stato classificato come eccellente (sollevio completo dal dolore e interruzione dei segni obiettivi di sanguinamento dopo una sola infusione) o buono (reale sollievo dal dolore e/o miglioramento dei segni di sanguinamento dopo una sola infusione) in 63 su 70 (90,0%) episodi di sanguinamento.

Gestione perioperatoria (profilassi chirurgica)

Nello studio chirurgico è stato eseguito e valutato un totale di 21 procedure di chirurgia maggiore e 5 ulteriori interventi di chirurgia minore in 21 soggetti specifici. Per gli interventi di chirurgia maggiore la dose di carico pre-operatoria variava da 36 UI/kg a 109 UI/kg (mediana: 63 UI/kg) e la dose post-operatoria totale variava da 186 UI/kg a 1320 UI/kg (mediana: 490 UI/kg). Per gli interventi di chirurgia maggiore la dose totale mediana è stata di 553 UI/kg (intervallo: 248-1394 UI/kg) e la dose totale mediana per gli interventi di chirurgia minore di 106 UI/kg (intervallo 76-132 UI/kg).

L'efficacia emostatica perioperatoria è stata classificata come eccellente (perdita ematica inferiore o pari all'atteso per lo stesso tipo di procedura eseguita in un paziente non emofiliaco e ha richiesto trasfusioni di emocomponenti inferiori o simili all'atteso nella popolazione non emofiliaca) per tutte le 26 procedure chirurgiche (21 maggiori, 5 minori). La perdita ematica intraoperatoria mediana (IQR) osservata (n = 14) è stata di 10,0 (20,0) ml rispetto alla perdita ematica media attesa (n = 14) pari a 150,0 (140,0) ml per gli interventi di chirurgia ortopedica maggiore.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADYNOVI in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del deficit congenito di fattore VIII (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Trattamento di profilassi a lungo termine in soggetti pediatrici e adulti

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di ADYNOVI nella profilassi e nel trattamento di episodi di sanguinamento sono state valutate in 216 PTP pediatrici e adulti affetti da emofilia A grave che in precedenza avevano partecipato ad altri studi ADYNOVI o naïve ad ADYNOVI. Nella popolazione trattata, i soggetti sono stati sottoposti a un regime bisettimanale a dose fissa di 40 – 50 UI/kg se di età \geq 12 anni o di 40 – 60 UI/kg se di età $<$ 12 anni. La dose è stata aggiustata fino a 80 UI/kg due volte a settimana laddove necessario per mantenere i livelli a valle di FVIII $>$ 1%. I soggetti che hanno scelto un regime di profilassi personalizzato (da un punto di vista farmacocinetico) hanno ricevuto dosi fino a 80 UI/kg per infusione mirate ai livelli a valle di FVIII \geq 3% almeno due volte a settimana. I valori di ABR per regime profilattico, sito di sanguinamento ed eziologia sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3: Tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) per regime profilattico (popolazione ITT)

Eziologia sito di sanguinamento	Bisettimanale (N=186)	Ogni 5 giorni (N=56)	Ogni 7 giorni (N=15)	Personalizzato-PK ^a (N=25)
	Media [Stima puntuale - Intervallo di confidenza al 95%]			
Complessiva	2,2 [1,85 – 2,69]	2,1 [1,54 – 2,86]	2,7 [1,44 – 5,20]	2,6 [1,70 – 4,08]
Articolazione	1,2 [0,96 – 1,58]	1,1 [0,81 – 1,55]	2,0 [0,90 – 4,62]	1,4 [0,91 – 2,17]
Spontaneo	1,2 [0,92 – 1,56]	1,3 [0,87 – 2,01]	1,8 [0,78 – 4,06]	1,0 [0,54 – 1,71]

Eziologia sito di sanguinamento	Bisettimanale (N=186)	Ogni 5 giorni (N=56)	Ogni 7 giorni (N=15)	Personalizzato-PK^a (N=25)
<p><i>Le stime puntuali e gli intervalli di confidenza al 95% sono stati ottenuti da un modello lineare generalizzato rappresentante una distribuzione binomiale negativa con funzione di collegamento logaritmico.</i></p> <p><i>Include tutti i soggetti nello studio (soggetti adulti e pediatrici di età <18 anni) per il dosaggio Bisettimanale e Personalizzato-PK. Nessun soggetto di età <12 anni è stato incluso nel dosaggio di Ogni 5 e 7 giorni.</i></p> <p><i>I soggetti con somministrazione della dose in regimi multipli sono inclusi nei riepiloghi per i regimi multipli.</i></p> <p><i>ITT = analisi per intenzione al trattamento; N = numero di soggetti inclusi nell'analisi</i></p> <p><i>^a Mirato ai livelli a valle dell'attività di FVIII $\geq 3\%$ della norma</i></p>				

Da notare, l'ABR non è paragonabile tra diversi concentrati del fattore e tra diverse sperimentazioni cliniche.

L'efficacia emostatica a lungo termine è stata valutata in 910 episodi di sanguinamento trattati con ADYNOVI ed è stata classificata come eccellente o buona nell'88,5% degli episodi. In tutte le fasce di età e per entrambi i regimi, a dose fissa e personalizzato-PK, oltre l'85% dei trattamenti di episodi di sanguinamento è stato classificato come eccellente o buono. La maggior parte degli episodi di sanguinamento è stata trattata con una (74,0%) o due (15,4%) infusioni.

Sperimentazione clinica PROPEL con profilassi personalizzata in soggetti adolescenti e adulti

La sicurezza e l'efficacia di ADYNOVI sono state valutate nell'ambito di uno studio multicentrico in aperto, prospettico, randomizzato condotto su 121 (115 randomizzati) PTP adolescenti (tra i 12 e i 18 anni) e adulti affetti da emofilia A grave per un periodo di trattamento di 12 mesi. Lo studio ha confrontato 2 regimi di dosaggio profilattici di ADYNOVI guidati da farmacocinetica, mirati ai livelli a valle del fattore VIII dell'1 – 3%, con somministrazione della dose due volte a settimana (N=57), oppure dell'8 – 12%, con somministrazione della dose a giorni alterni (N=58), mediante valutazione delle percentuali di soggetti che hanno raggiunto un ABR totale pari a 0 nel secondo periodo dello studio di 6 mesi.

Le dosi profilattiche medie somministrate nei bracci con livelli a valle dell'1 – 3% e dell'8 – 12% sono risultate 3.866,1 UI/kg per anno [infusioni (DS) medie/settimana=2,3 (0,58)] e 7.532,8 UI/kg per anno [infusioni (DS) medie/settimana=3,6 (1,18)], rispettivamente. In seguito all'aggiustamento della dose durante il primo periodo di profilassi di 6 mesi, i livelli a valle mediani nel secondo periodo di 6 mesi (sulla base del saggio di coagulazione monofase al termine dell'intervallo di infusione pianificato) rientravano nell'intervallo da 2,10 UI/dl a 3,00 UI/dl nel braccio con livelli a valle dell'1 – 3% e da 10,70 UI/dl a 11,70 UI/dl nel braccio con livelli a valle dell'8 – 12%, a dimostrazione che il dosaggio nei 2 regimi di profilassi è risultato generalmente adeguato a raggiungere e mantenere i livelli a valle di FVIII desiderati.

L'endpoint primario dello studio, percentuale di soggetti che avevano un ABR totale di 0 durante il secondo periodo di 6 mesi, non è stato raggiunto nella popolazione di pazienti ITT ($p = 0,0545$) ma è stato raggiunto nella popolazione secondo analisi per protocollo ($p = 0,0154$). Le percentuali di soggetti randomizzati con ABR totali, ABR spontanei e AJBR (tassi di sanguinamento articolare annualizzati) spontanei pari a 0 durante il secondo periodo dello studio di 6 mesi sono mostrate nella Tabella 4.

Tabella 4: Tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) pari a 0, secondo periodo dello studio di 6 mesi

	Percentuale di soggetti senza sanguinamenti in 6 mesi [Stima puntuale - Intervallo di confidenza al 95%]	
	Popolazione ITT	
	Livello a valle dell'1 – 3% (N=57)	Livello a valle dell'8 – 12% (N=58)
ABR totale pari a 0	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
ABR spontaneo pari a 0	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
AJBR spontaneo pari a 0	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]
<i>ABR = tasso di sanguinamento annualizzato. AJBR = tasso di sanguinamento articolare annualizzato. Tasso di sanguinamento annualizzato determinato dividendo il numero di sanguinamenti per il periodo di osservazione in anni.</i>		
	Percentuali di soggetti senza sanguinamenti in 6 mesi [Stima puntuale - Intervallo di confidenza al 95%]	
	Popolazione secondo analisi per protocollo	
	Livello a valle dell'1 – 3% (N=52)	Livello a valle dell'8 – 12% (N=43)
ABR totale pari a 0	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
ABR spontaneo pari a 0	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
AJBR spontaneo pari a 0	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]
<i>ABR = tasso di sanguinamento annualizzato. AJBR = tasso di sanguinamento articolare annualizzato. Popolazione secondo analisi per protocollo = tutti i soggetti che hanno completato il secondo periodo di trattamento profilattico di 6 mesi senza alcuna deviazione significativa dal protocollo che abbia inciso sui risultati dello studio. Tasso di sanguinamento annualizzato determinato dividendo il numero di sanguinamenti per il periodo di osservazione in anni.</i>		

Da notare, l'ABR non è paragonabile tra diversi concentrati del fattore e tra diverse sperimentazioni cliniche.

I valori di ABR totali, ABR spontanei e AJBR spontanei durante il secondo periodo dello studio di 6 mesi sono presentati nella Tabella 5.

Tabella 5: Tasso di sanguinamento annualizzato (ABR), secondo periodo dello studio di 6 mesi

	(Popolazione ITT)			
	Livello a valle dell'1 – 3% (N=57)		Livello a valle dell'8 – 12% (N=53)	
	Mediana	Media (DS)	Mediana	Media (DS)
ABR totale	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
ABR spontaneo	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
AJBR spontaneo	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
<i>ABR = tasso di sanguinamento annualizzato. AJBR = tasso di sanguinamento articolare annualizzato. Tasso di sanguinamento annualizzato determinato dividendo il numero di sanguinamenti per il periodo di osservazione in anni.</i>				
	Popolazione secondo analisi per protocollo			
	Livello a valle dell'1 – 3% (N=52)		Livello a valle dell'8 – 12% (N=43)	
	Mediana	Media (DS)	Mediana	Media (DS)
ABR totale	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
ABR spontaneo	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
AJBR spontaneo	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
<i>ABR = tasso di sanguinamento annualizzato. AJBR = tasso di sanguinamento articolare annualizzato. Popolazione analisi per protocollo = tutti i soggetti che hanno completato il secondo periodo di trattamento profilattico di 6 mesi senza alcuna deviazione significativa dal protocollo che abbia inciso sui risultati dello studio. Tasso di sanguinamento annualizzato determinato dividendo il numero di sanguinamenti per il periodo di osservazione in anni.</i>				

Sono stati trattati con ADYNOVI un totale di 242 episodi di sanguinamento in 66 soggetti: 155 sanguinamenti in 40 soggetti appartenenti al braccio con livelli a valle dell'1 – 3% e 87 sanguinamenti in 26 soggetti appartenenti al braccio con livelli a valle dell'8 – 12%. La maggior parte dei sanguinamenti (86,0%, 208 su 242) è stata trattata con 1 o 2 infusioni; il trattamento del sanguinamento alla risoluzione dell'episodio di sanguinamento è stato classificato come eccellente o buono nell'84,7% (205 su 242) dei sanguinamenti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di ADYNOVI è stata valutata in uno studio di crossover con octocog alfa in 26 soggetti (18 adulti e 8 adolescenti) e in 22 soggetti (16 adulti e 6 adolescenti) dopo 6 mesi di trattamento con ADYNOVI. L'attività plasmatica del fattore VIII è stata misurata con il saggio di coagulazione a uno stadio e il saggio cromogenico.

ADYNOVI ha un'emivita prolungata di 1,4 – 1,5 volte rispetto al fattore VIII della coagulazione umana ricombinante (octocog alfa) nella popolazione di pazienti adolescenti e adulti, come determinato rispettivamente dal saggio di coagulazione a uno stadio e dal saggio cromogenico. Inoltre si sono osservati un aumento dell'AUC e una riduzione della clearance rispetto alla molecola parentale octocog alfa. Il recupero incrementale è stato paragonabile con entrambi i prodotti. Il cambiamento dei parametri PK era simile in entrambe le popolazioni di adulti e adolescenti e tra il saggio di coagulazione a uno stadio e il saggio del substrato cromogenico.

Farmacocinetica pediatrica

I parametri farmacocinetici calcolati su 39 soggetti di età inferiore a 18 anni (analisi per intenzione al trattamento) sono disponibili per 14 bambini (di età compresa tra 2 e <6 anni), 17 ragazzi (età compresa tra 6 e <12 anni) e 8 soggetti adolescenti (età compresa tra 12 e <18 anni). Il prolungamento dell'emivita nella popolazione pediatrica è stato di 1,3 – 1,5 volte come determinato dal saggio di coagulazione a uno stadio e dal saggio cromogenico. La clearance media (basata sul peso corporeo) di ADYNOVI è risultata superiore e l'emivita media inferiore nei bambini di età <12 anni rispetto agli adulti.

Nei bambini di età <12 anni può essere necessaria una dose maggiore, vedere paragrafo 4.2.

Tabella 6: Parametri farmacocinetici utilizzando il saggio cromogenico (Media aritmetica ± DS)

Parametri PK	ADYNOVI Adulti (≥18 anni) N = 18 Dose: 45 ± 5 UI/kg	ADYNOVI Adolescenti (12 – <18 anni) N = 8 Dose: 45 ± 5 UI/kg	ADYNOVI Pazienti pediatrici (6 – <12 anni) N = 17 Dose: 50 ± 10 UI/kg	ADYNOVI Pazienti pediatrici (<6 anni) N = 14 Dose: 50 ± 10 UI/kg
Disegno	PK individuale con campionamento completo ^a		PK della popolazione con campionamento ridotto ^b	
Emivita terminale [h]	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
MRT [h]	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
CL [mL/(kg·h)] ^d	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Recupero incrementale [(UI/dl)/(UI/kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	na ^c (2,19 ± 0,40)	na ^c (1,90 ± 0,27)
AUC _{0-Inf} [UI·h/dl]	2 589 ± 848	1 900 ± 841	2 259 ± 514	2 190 ± 1 593
V _{ss} [dl/kg]	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
C _{max} [UI/dl]	145 ± 29	117 ± 28	na ^c (130 ± 24)	na ^c (117 ± 16)

Abbreviazioni: C_{max}: attività massima osservata; AUC: area sotto la curva; MRT tempo medio di residenza; CL: clearance; V_{ss}: volume di distribuzione allo stato stazionario aggiustato in base al peso corporeo,

^a PK individuale con 12 prelievi post-infusione

^b Modello PK della popolazione con 3 campioni post-infusione basati sul calendario di prelievo randomizzato.

^c NA, non applicabile, quando il recupero incrementale e C_{max} nei bambini sono stati determinati con PK individuale. Risultati del recupero incrementale e di C_{max} determinati con PK individuale tra parentesi.

^d Il valore della clearance di 12,18 ml/(kg·h) per il soggetto 122001 nel gruppo di età compresa tra 12 e < 18 anni non è stato incluso nell'analisi della clearance.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nello studio di tossicità a dosi ripetute nella scimmia *Cynomolgus*, due animali hanno mostrato vacuolizzazione nel rene nel gruppo a dose intermedia (350 UI/kg). Le vacuolizzazioni non si sono risolte dopo 2 settimane. Non è nota la pertinenza nell'uomo della vacuolizzazione renale osservata nello studio preclinico.

I dati preclinici sono limitati a 1 mese di esposizione e non sono stati condotti studi con ADYNOVI negli animali in età giovanile. Non è stato dunque possibile trarre conclusioni sui rischi potenziali dell'accumulo di PEG in diversi tessuti/organi pertinenti all'uso cronico di ADYNOVI nella popolazione pediatrica. Non sono stati effettuati studi di genotossicità, carcinogenicità o tossicità riproduttiva con ADYNOVI.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Mannitolo (E421)
Trealosio diidrato
Istidina
Glutazione
Cloruro di sodio
Cloruro di calcio diidrato (E509)
Tris(idrossimetil)aminometano
Polisorbato 80 (E433)

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura del flaconcino

2 anni.

Prima dell'apertura, il medicinale può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un periodo massimo di 3 mesi. Registrare il termine del periodo di conservazione di 3 mesi a temperatura ambiente sulla scatola del prodotto. Questa data di scadenza non deve mai superare quella inizialmente riportata sull'imballaggio esterno. Al termine di questo periodo, il prodotto non deve essere rimesso in frigorifero, ma deve essere utilizzato o eliminato.

Dopo la ricostituzione

Stabilità chimica e fisica in uso sono state dimostrate per 3 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di ricostituzione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore. Non refrigerare.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.

ADYNOVI con dispositivo BAXJECT II Hi-Flow: Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

ADYNOVI nel sistema BAXJECT III: Tenere il blister sigillato nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I chiuso con un tappo di gomma clorobutilica contenente 250 UI, 500 UI o 1 000 UI di polvere.

Flaconcino di vetro di tipo I chiuso con un tappo di gomma clorobutilica o bromobutilica contenente 2 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Il medicinale è fornito in una delle seguenti configurazioni:

- ADYNOVI con dispositivo BAXJECT II Hi-Flow: Ogni confezione contiene un flaconcino di polvere, un flaconcino di solvente e un dispositivo per la ricostituzione (BAXJECT II HI-FLOW).
- ADYNOVI nel sistema BAXJECT III: Ogni confezione contiene un sistema BAXJECT III pronto per l'uso in un blister sigillato, con il flaconcino di polvere e il flaconcino di solvente preassemblati per la ricostituzione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione il medicinale ricostituito deve essere ispezionato visivamente per l'eventuale presenza di particolato e di alterazione del colore. La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente. Non utilizzare soluzioni torbide o con depositi.

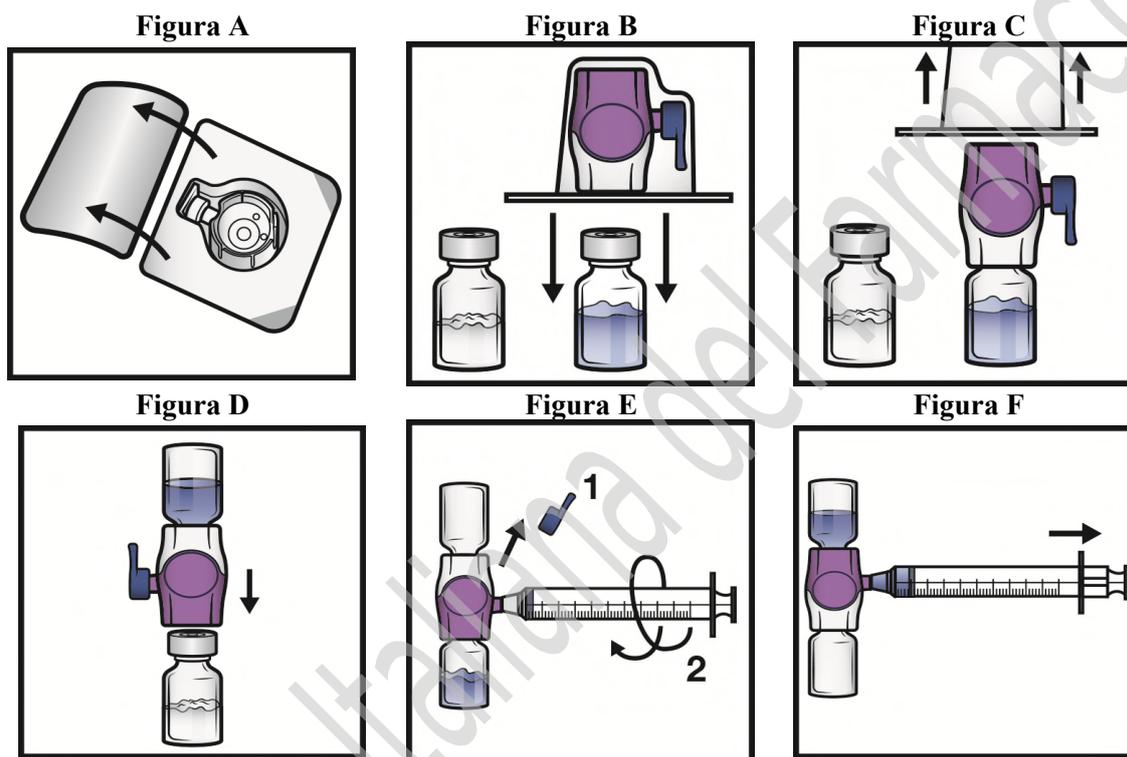
Dopo la ricostituzione la soluzione ha un pH compreso tra 6.7 e 7.3. L'osmolalità è ≥ 380 mOsmol/kg.

Preparazione e ricostituzione utilizzando il dispositivo BAXJECT II Hi-Flow:

Per la ricostituzione, utilizzare solo la fiala di solvente e il dispositivo di ricostituzione in dotazione nella confezione.

1. Durante la procedura di ricostituzione utilizzare una tecnica antisettica (condizioni di pulizia e bassissimo contenuto di germi) e una superficie di lavoro piatta.
2. Prima dell'uso lasciare che tutti i flaconcini di polvere e di solvente raggiungano la temperatura ambiente (tra 15 °C e 25 °C).
3. Togliere la capsula di chiusura di plastica dai flaconcini di polvere e di solvente.
4. Pulire i tappi di gomma con un tampone imbevuto d'alcol e lasciarli asciugare prima di utilizzarli.

5. Aprire la confezione del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow togliendo la parte superiore senza toccare la parte interna (Figura A). Non estrarre il dispositivo dalla confezione.
6. Capovolgere la confezione. Premere verticalmente verso il basso per inserire completamente la punta di plastica trasparente attraverso il tappo del flaconcino di solvente (Figura B).
7. Afferrare il bordo della confezione del BAXJECT II Hi-Flow e allontanare la confezione dal dispositivo (Figura C). Non togliere la capsula di chiusura blu dal dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. Non toccare la punta di plastica viola esposta.
8. Capovolgere il sistema in modo che il flaconcino di solvente sia in alto. Inserire rapidamente e completamente la punta di plastica viola nel tappo del flaconcino di polvere premendo verticalmente verso il basso (Figura D). Il vuoto aspirerà il solvente nel flaconcino di polvere.
9. Agitare delicatamente fino alla completa dissoluzione della polvere. Non refrigerare dopo la ricostituzione.



Somministrazione

- Prima della somministrazione ispezionare visivamente la soluzione ricostituita per l'eventuale presenza di materiale particolato e di alterazione del colore.
 - Dopo la ricostituzione la soluzione deve apparire limpida e incolore.
 - Non utilizzare in presenza di particolato o di alterazione del colore.
- Somministrare il prima possibile e non oltre 3 ore dopo la ricostituzione.

Fasi della somministrazione:

1. Togliere la capsula di chiusura blu dal dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (Figura E). **Non aspirare aria nella siringa.** Collegare la siringa al BAXJECT II Hi-Flow. Si consiglia di utilizzare una siringa Luer-lock.
2. Capovolgere il sistema (il flaconcino di polvere ora si trova in alto). Aspirare la soluzione ricostituita nella siringa tirando lentamente indietro lo stantuffo (Figura F).
3. Scollegare la siringa; attaccare un ago idoneo e iniettare per via endovenosa. Se un paziente deve ricevere più di un flaconcino di ADYNOVI, il contenuto di più flaconcini può essere prelevato nella stessa siringa.
Per ricostituire ogni flaconcino di ADYNOVI con il solvente, si deve utilizzare un dispositivo BAXJECT II Hi-Flow separato.

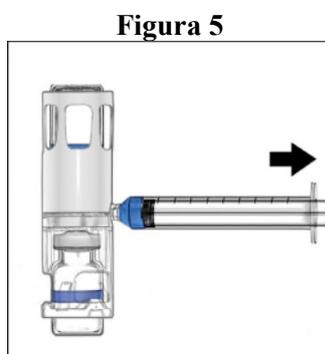
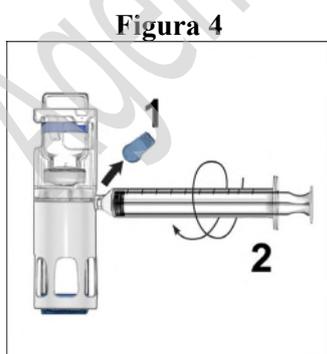
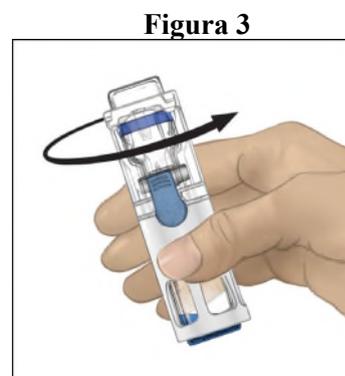
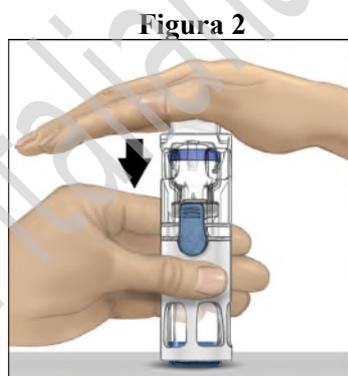
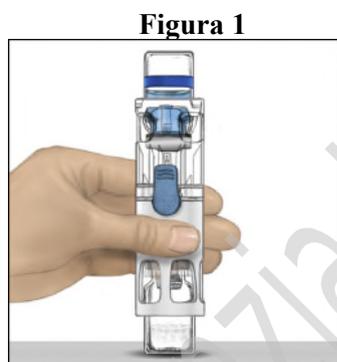
4. Somministrare per un periodo di tempo non superiore a 5 minuti (velocità massima di infusione 10 ml/min).

Ogni volta che viene somministrato ADYNOVI, si raccomanda vivamente di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto. Il flaconcino di polvere è fornito di etichette staccabili.

Ricostituzione con il sistema BAXJECT III

Non utilizzare se la parte superiore non è completamente sigillata sul blister.

1. Se il prodotto è ancora conservato in frigorifero, estrarre dal frigorifero il blister sigillato (contenente i flaconcini di polvere e solvente preassemblati con il sistema per la ricostituzione) e tenerlo a temperatura ambiente (15 °C – 25 °C).
2. Lavarsi accuratamente le mani usando sapone e acqua calda.
3. Aprire il blister di ADYNOVI togliendo la parte superiore. Rimuovere il sistema BAXJECT III dal blister.
4. Porre il flaconcino di polvere su una superficie piana con il flaconcino di solvente in alto (Figura 1). Sul flaconcino di solvente è presente una striscia blu. Non rimuovere la capsula di chiusura blu fino a quando indicato in un passaggio successivo.
5. Tenendo con una mano il flaconcino di polvere nel sistema BAXJECT III, premere con decisione il flaconcino di solvente con l'altra mano fino a quando il sistema non sia completamente rientrato e il solvente scorra nel flaconcino di polvere (Figura 2). Non inclinare il sistema fino al termine del trasferimento.
6. Verificare che il trasferimento del solvente sia stato completato. Agitare delicatamente fino alla dissoluzione completa della sostanza (Figura 3). Assicurarsi che la polvere sia dissolta completamente, altrimenti non tutta la soluzione ricostituita passerà attraverso il filtro del dispositivo. Il prodotto si dissolve rapidamente (in genere in meno di 1 minuto). Dopo la ricostituzione la soluzione appare limpida, incolore e priva di particelle.



Somministrazione

- Prima della somministrazione ispezionare visivamente la soluzione ricostituita per l'eventuale presenza di materiale particolato e di alterazione del colore.
 - Dopo la ricostituzione la soluzione deve apparire limpida e incolore.
 - Non utilizzare in presenza di particolato o di alterazione del colore.
- Somministrare il prima possibile e non oltre 3 ore dopo la ricostituzione.

Fasi della somministrazione:

1. Togliere il tappo blu dal dispositivo BAXJECT III (Figura 4). **Non aspirare aria nella siringa.** Collegare la siringa al dispositivo BAXJECT III. Si consiglia di utilizzare una siringa Luer-lock.
2. Capovolgere il sistema (il flaconcino di polvere ora si trova in alto). Aspirare la soluzione ricostituita nella siringa tirando lentamente indietro lo stantuffo (Figure 5).
3. Scollegare la siringa; attaccare un ago idoneo e iniettare per via endovenosa. Se un paziente deve ricevere più di un flaconcino di ADYNOVI, il contenuto di più flaconcini può essere prelevato nella stessa siringa.
4. Somministrare per un periodo di tempo non superiore a 5 minuti (velocità massima di infusione 10 ml/min).

Ogni volta che viene somministrato ADYNOVI, si raccomanda vivamente di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto. Il blister è fornito di etichette staccabili.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08 gennaio 2018

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Agencia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitata. (vedere l'Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Studio di sicurezza post-autorizzativo (PASS): al fine di esaminare gli effetti potenziali dell'accumulo del PEG nel plesso corioideo del cervello e in altri tessuti/organi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare e inviare i risultati di uno studio di sicurezza post-autorizzativo sulla base di un protocollo concordato.	Q1-2029

Agenzia Italiana del Farmaco